



# **Intervention cognitive-existentielle en phase avancée de cancer : facteurs d'influence de la consommation de médicaments**

**Mémoire**

**Emmanuelle, Doucet**

**Maîtrise en sciences pharmaceutiques**  
Maître ès sciences (M. Sc.)

Québec, Canada

© Emmanuelle Doucet, 2018.

# **Intervention cognitive-existentielle en phase avancée de cancer : facteurs d'influence de la consommation de médicaments**

**Mémoire**

**Emmanuelle Doucet**

**Sous la direction de :**

**Pierre Gagnon, directeur de recherche**

## Résumé du mémoire

**Contexte :** Les différents symptômes physiques, la détresse émotionnelle et les complications neuropsychiatriques prédisposent les individus atteints de cancer avancé à consommer beaucoup de médicaments.

**Objectifs :** Les objectifs de ce projet sont de décrire le profil psychopharmacologique des participants à une étude visant l'amélioration de la qualité de vie en phase avancée de cancer et d'explorer l'impact potentiel d'une intervention psychologique sur les doses consommées.

**Méthodes :** Une analyse des profils pharmacologiques ainsi qu'une validation téléphonique de la consommation réelle de médicaments ont été réalisées à cinq reprises sur six mois auprès des 137 participants répartis aléatoirement en deux groupes : intervention (n=71) et témoin (n=66). Des doses moyennes quotidiennes consommées ont été calculées pour tous les participants et des analyses descriptives ont été réalisées pour décrire les ordonnances et l'usage des différents médicaments. Dans un deuxième temps, pour vérifier l'effet de l'intervention sur les doses consommées à travers les cinq périodes de suivi, des analyses de régression linéaire de type GEE (*generalized estimating equation*) ont été réalisées.

**Résultats :** Près des trois quarts des participants avaient minimalement un psychotrope à leur profil pharmacologique et plus du tiers d'entre eux consommaient trois classes ou plus de médicaments simultanément. Les classes les plus fréquemment utilisées étaient les coanalgésiques (41,2 %), les analgésiques non opioïdes (40,5 %) et les benzodiazépines (39,9 %). L'influence potentielle de l'intervention psychologique sur l'usage des médicaments n'a pas pu être démontrée statistiquement, mais des corrélations d'intensité « faibles » et « moyennes » ont pu être confirmées entre les scores aux échelles de mesure de la détresse et de la qualité de vie et les doses de médicaments.

**Conclusion :** Ce projet a permis de confirmer que la gestion de la douleur et des symptômes émotionnels occupe une place importante dans le profil pharmacologique des patients atteints de cancer avancé. Il ouvre la porte à d'autres études descriptives sur l'usage des médicaments et sur l'influence potentielle d'interventions non pharmacologiques sur les doses consommées par les patients atteints de cancer avancé.

# Table des matières

Résumé du mémoire .....	iii
Table des matières .....	iv
Liste des figures .....	viii
Liste des tableaux .....	ix
Liste des abréviations.....	x
Remerciements .....	xi
Introduction.....	1
Chapitre 1. Problématique.....	2
1.1 Position générale du problème : le cancer au Canada .....	2
Chapitre 2. État des connaissances.....	6
2.2 Profil psychologique des individus atteints de cancer.....	6
2.2.1 Détresse émotionnelle et cancer.....	6
2.2.1.1 Prévalence de la détresse.....	7
2.2.1.2 Soutien et niveaux de besoin .....	7
2.2.2 Dépression et cancer .....	9
2.2.2.1 Prévalence de la dépression en oncologie .....	9
2.2.2.2 Conséquences de la dépression.....	10
2.2.3 Anxiété et cancer.....	10
2.2.3.1 Prévalence des troubles anxieux .....	12
2.2.3.2 Conséquences des troubles anxieux .....	12
2.3 Psychopharmacothérapie et cancer.....	13
2.3.1 Évolution des ordonnances et de l'usage des psychotropes en oncologie .....	13
2.3.1.1 Évolution du nombre de psychotropes prescrits .....	14
2.3.1.2 Évolution de la proportion des différentes classes de psychotropes prescrites .....	15
2.3.1.3 Évolution de la fréquence d'usage des classes de psychotropes.....	15
2.3.1.4 Profil détaillé d'utilisation des différents médicaments.....	16
Chapitre 3. Cadre conceptuel : prise en charge de la détresse émotionnelle en oncologie.....	17
3.1 Évaluation et prise en charge de la détresse psychosociale en oncologie.....	17
3.1.1 Pour les patients présentant une détresse de niveau faible à modéré.....	18
3.1.2 Pour les patients présentant une détresse de niveau modéré à sévère.....	18
3.2 Approches psychothérapeutiques .....	19
3.2.1 Programme de réduction du stress basé sur la pleine conscience (MBSR).....	19
3.2.2 Thérapie de la dignité.....	19
3.2.3 Thérapie expressive de soutien .....	19
3.2.4 Thérapie cognitivo-comportementale (TCC).....	19
3.2.5 Thérapie axée sur la recherche de sens.....	20
3.2.6 Intervention cognitive-existentielle .....	20

3.3 Approches psychopharmacologiques .....	20
3.3.1 Antidépresseurs .....	21
3.3.3.1 Mises en garde .....	22
3.3.2 Benzodiazépines .....	23
3.3.2.1 Mises en garde .....	23
3.3.3 Autres sédatifs : antihistaminiques et hypnotiques non benzodiazépiniques .....	24
3.3.3.1 Mises en garde .....	25
3.3.4 Neuroleptiques .....	26
3.3.4.1 Mises en garde .....	27
3.3.5 Psychostimulants .....	28
3.4.5.1 Mises en garde .....	28
3.4 Comparaison des doses utilisées.....	29
3.4.1 Conversion en doses équivalentes .....	29
3.4.2 Calcul du ratio de la <i>defined daily dose</i> (DDD) .....	29
Chapitre 4. Objectifs et méthodologie de recherche .....	34
4.1 Objectifs de la recherche.....	34
4.1.1 Objectif 1 : .....	34
4.1.2 Objectif 2 : .....	34
4.1.2 Objectif 3 : .....	34
4.2 Devis de recherche .....	34
4.3 Hypothèses de recherche .....	35
4.3.1 Hypothèse 1 : .....	35
4.3.2 Hypothèse 2 : .....	35
4.3.3 Hypothèse 3 : .....	35
4.4 Situation du projet dans le cadre d'une étude de plus grande envergure .....	35
4.5 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	36
4.6 L'échantillon.....	37
4.6.1 Type d'échantillon .....	37
4.6.2 Taille d'échantillon.....	37
4.7 Répartition aléatoire .....	38
4.8 Échelles de mesure utilisées.....	38
4.8.1 Échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier (EHAD).....	38
4.8.2 Death and dying distress scale (DADDS) .....	38
4.8.3 Thermomètre de la détresse (DT).....	39
4.8.4 Questionnaire de la qualité de vie de McGill (MQOL).....	39
4.9 Implications éthiques.....	39
4.10 L'intervention .....	40
4.11 Collecte et organisation des données .....	40
4.12 Identification des variables .....	41

4.13. Stratégies d'analyse .....	42
4.13.1 Analyse : objectif 1 .....	42
4.13.2 Analyse : objectif 2 .....	42
4.13.3 Analyse : objectif 3 .....	43
Chapitre 5 : Résultats .....	44
5.1 Analyse d'homogénéité des groupes .....	44
5.2 Description de l'échantillon.....	45
5.3 Résultats : objectif 1 .....	47
5.3.1 Profil de prescription.....	48
5.3.1.1 Fréquence des ordonnances de chaque classe .....	48
5.3.1.2 Nombre de médicaments prescrits par participant pour chaque classe .....	48
5.3.1.3 Description détaillée des médicaments prescrits dans chaque classe .....	49
5.3.2 Profil de consommation.....	51
5.3.2.1 Fréquence d'utilisation de chaque classe .....	51
5.3.2.2 Nombre de médicaments consommés par participant pour chaque classe .....	51
5.3.2.3 Description détaillée du nombre de classes de médicaments utilisées .....	52
5.3.2.4 Proportion détaillée des médicaments utilisés dans chaque classe .....	53
5.3.2.5 Description détaillée des doses consommées pour chaque classe de médicament .....	55
5.1.3 Interprétation des résultats et comparaison avec la littérature .....	57
5.4 Résultats objectif 2 .....	59
5.4.1 Analyse descriptive : dose en unités équivalentes et en ratio de DDD .....	59
5.2.1.1 Évolution des doses dans le temps.....	62
5.4.1.2 Test de Wilcoxon.....	66
5.4.1.3 Modèles de régression linéaire GEE (Generalized estimating equation) .....	67
5.5 Résultats de l'objectif 3 .....	68
5.5.1 Analyse des corrélations à l'entrée dans l'étude (T0) .....	68
5.5.1.1 Associations moyennes : .....	68
5.5.1.2 Associations faibles : .....	69
5.5.2 Analyse des corrélations à la fin de l'intervention (T2) .....	70
5.5.2.1 Associations moyennes : .....	70
5.5.2.2 Associations faibles : .....	70
5.5.3 Les corrélations les plus fortes.....	71
Chapitre 6. Conclusions générales et discussion .....	74
6.1 Discussion : objectif 1.....	74
6.2 Discussion : objectif 2.....	76
6.3 Discussion : objectif 3.....	78
6.4 Limites de l'étude .....	79
6.5 Retombées de ce projet de maîtrise .....	81

6.5.1 Pour la recherche et le milieu clinique .....	81
6.5.2 Retombées personnelles.....	81
6.6 Perspectives futures.....	82
Références .....	83
Annexe 1. Échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier (ÉHAD).....	89
Annexe 2. Death and dying distress scale (DADDS).....	91
Annexe 3. Thermomètre de la détresse (DT).....	92
Annexe 4. Questionnaire sur la qualité de vie de McGill .....	93
Annexe 5. Matériel de recrutement des participants.....	97
5.1 Affiche.....	97
5.2 Dépliant partie 1. ....	98
5.3 Dépliant partie 2. ....	99

## Liste des figures

Figure 1 : Pourcentage de décès attribuables au cancer et autres causes, Canada, 2012 .....	2
Figure 2 : Statistiques descriptives sur le cancer au Canada .....	3
Figure 3 : Concept de souffrance globale .....	5
Figure 4 : Continuum de la détresse .....	7
Figure 5 : Besoins de soutien pour s'adapter au cancer.....	8
Figure 6 : Évolution de la fréquence (%) des participants ayant une ordonnance de psychotropes	14
Figure 7 : Évolution du nombre moyen de psychotropes prescrits par patient atteint de cancer .....	14
Figure 8 : Évolution de la proportion des différentes classes de psychotropes prescrits .....	15
Figure 9 : Répartition des types de cancer des participants à l'étude (n=137).....	45
Figure 10 : État civil et occupation principale des participants à l'étude (n=137) .....	46
Figure 11 : Niveau d'éducation et tranches d'âge des participants à l'étude (n=137) .....	46
Figure 12 : Description globale des profils pharmacologiques des 137 participants .....	47
Figure 13 : Comparaison des ratios de DDD moyens consommés .....	56
Figure 14 : Évolution des ratios de DDD moyens et des doses équivalentes moyennes des deux groupes dans le temps dans l'échantillon de consommateurs uniquement .....	62
Figure 15 : Évolution de la consommation d'analgésiques non opioïdes en ratios de DDD dans l'échantillon complet .....	68

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Defined Daily Dose (DDD) et facteurs de conversion de chaque médicament .....	30
Tableau 2 : Caractéristiques de base des groupes intervention et témoin (n=137) .....	44
Tableau 3 : Fréquence d'ordonnance et nombre de médicaments prescrits dans chaque classe... 48	
Tableau 4 : Proportions (%) du nombre d'ordonnances de médicament dans chaque classe .....	49
Tableau 5 : Fréquence d'utilisation et nombre de médicaments consommés dans chaque classe. 51	
Tableau 6 : Usage de plusieurs médicaments de chaque classe concomitamment .....	52
Tableau 7 : Fréquence de participants faisant usage de plusieurs classes de médicaments .....	52
Tableau 8 : Fréquence et proportions (%) d'utilisation de chaque médicament par rapport au nombre total de médicaments utilisés dans chaque classe .....	53
Tableau 9 : Doses équivalentes moyennes journalières consommées .....	55
Tableau 10 : Ratios de DDD moyens consommés .....	56
Tableau 11 : Comparaison du choix des psychotropes prescrits en oncologie .....	58
Tableau 12 : Ratios de DDD moyens consommés de médicaments analgésiques et coanalgésiques selon les différents temps de mesure et le groupe .....	59
Tableau 13 : Ratios de DDD moyens consommés de médicaments psychotropes selon les différents temps de mesure et le groupe.....	60
Tableau 14 : Doses de médicaments consommés en unités équivalentes selon les différents temps de mesure et le groupe .....	61
Tableau 15 : Effet du temps sur les doses moyennes de médicaments consommées .....	66
Tableau 16 : Effets significatifs du groupe ou de l'interaction groupe*temps sur les doses de médicaments consommées.....	67
Tableau 17 : Associations fortes à chacun des temps de mesure.....	71

## Liste des abréviations

ATC<sub>1</sub> : Antidépresseurs tricycliques

ATC<sub>2</sub> : Anatomique Thérapeutique Chimique (système de classification de médicaments)

CFM : Center for Mindfulness in Medicine

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPS : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques

CYP450 : Cytochrome P450

DADDS : Death and dying distress scale

DDD : Defined Daily Dose

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DT : Distress thermometer

DX : Diagnostic

EHAD : Échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier

ERMOS : Équipe de recherche Michel Sarrazin en oncologie psychosociale et soins palliatifs

FADM : Feuille d'administration de médicaments

GABA : acide  $\gamma$ -aminobutyrique

GEE: Generalized estimating equation

ICD : International Classification Diseases

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine-oxydase

IRND : Inhibiteurs de la recapture de la norépinéphrine et de la dopamine

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

MAP : Modulateurs allostériques positifs

MBSR: Mindfulness Based Stress Reduction

MG : Milligramme

OMS ou WHO : Organisation mondiale de la Santé

PRN : Pro re nata (au besoin)

QIC : Quasi Information Criterion

SCC : Société canadienne du cancer

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

WHOCC : World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de recherche, Pierre Gagnon et son équipe formidable pour leur accueil chaleureux, leur grande ouverture d'esprit, leur générosité et leur humanité. Ils m'ont fait sentir à ma place dès mon arrivée dans l'équipe et m'ont soutenue tout au long de mon cheminement. Merci également pour le soutien financier sous forme de bourses qui m'a été offert par l'équipe de recherche ainsi que par le Fonds d'enseignement et de la recherche (FER) de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Un merci tout particulier à Joanie Le Moignan, professionnelle de recherche pour sa disponibilité, sa rigueur, sa bonne humeur, ses encouragements et son investissement sincère dans mon projet.

Merci à mes amies Marie-Ève Blackburn et Marie-Christine Brault qui sont passées avant moi sur le chemin des études supérieures et m'ont offert soutien et encouragement pendant ces deux années de travail.

Merci à mes précieux amis Nathalie, Valérie, Antoine, Jenny et Gaétan qui m'ont hébergée à répétition lors de mes séjours à Québec.

Merci à mon conjoint Louis-Michel qui a cru en moi et a accepté de se lancer dans cette aventure un peu folle malgré tous les sacrifices que cela impliquait.

Merci à mes beaux-parents qui nous ont soutenus tout au long de cette aventure et à mes 3 beaux enfants qui m'ont encouragée et m'ont permis de garder un équilibre dans ma vie pendant ces années d'études.

Merci à ma mère et mes sœurs, particulièrement ma sœur Sophie qui a été une oreille attentive dans les moments de découragement et une motivation sans borne dans les derniers mois puisqu'elle terminait au même moment sa thèse de doctorat.

Finalement, merci à mon père qui est décédé beaucoup trop jeune d'un cancer et qui m'a légué, à travers son expérience, la passion de l'oncologie et des soins palliatifs et l'envie d'y consacrer ma vie.

Sans le soutien de tout ce beau monde, je n'aurais jamais pu y arriver.

**\*\*\* MERCI ! \*\*\***

## Introduction

Le diagnostic de cancer peut s'avérer un grand bouleversement dans la vie d'un individu tout dépendant du moment et du contexte où cela se produit. Cette tempête impromptue peut contrecarrer des plans et des projets de vie future tant pour la personne atteinte que pour ses proches (Miller et Massie, 2006 ; Howell et al. 2010 ; Puterman et Cadell, 2008). Il entraîne d'importantes préoccupations de nature existentielle comme la recherche de sens, des questionnements spirituels, une angoisse de la mort, ainsi qu'une perte d'autonomie et de dignité (Kissane, 2012). Les personnes atteintes ont parfois peur de mourir, de souffrir, de voir leur apparence physique complètement transformée et d'être abandonnées par leur entourage. Peuvent s'ajouter à cela des répercussions financières, des changements importants dans la sexualité ainsi que plusieurs symptômes physiques secondaires au cancer et aux traitements qui génèrent un fardeau très lourd pour la personne malade et sa famille (Miller et Massie, 2006 ; Hoarau, Favier et Hubert, 2007). Conséquemment, les patients se voient prescrire de plus en plus de médicaments dans le but de contrôler les répercussions de cette souffrance bio-psycho-socio-spirituelle (Al-Shari, Molina et Oneschuk, 2003).

Dans ce mémoire, un bref aperçu de la situation du cancer au Canada sera dressé : l'incidence, le taux de mortalité, ainsi que quelques statistiques descriptives dans le but de mieux comprendre la réalité des participants à l'étude. La recension des écrits tentera par la suite de définir, dans un premier temps, le profil émotionnel des personnes atteintes de cancer en rapportant les résultats des différentes études portant sur la détresse émotionnelle et les troubles de santé mentale en contexte de cancer. Dans un deuxième temps, elle fera état de l'étendue des connaissances actuelles sur l'usage des psychotropes, analgésiques et coanalgésiques chez cette même clientèle. Par la suite, le projet sera expliqué : questions de recherche, objectifs, hypothèses, cadre théorique et méthodologie puis les résultats des analyses statistiques seront présentés. Le mémoire terminera par une interprétation des résultats, une description des limites de l'étude, une conclusion et une ouverture sur les pistes de recherche futures.

# Chapitre 1. Problématique

## 1.1 Position générale du problème : le cancer au Canada

Le cancer est la principale cause de mortalité au pays avec 30,2 % des décès : devant les maladies cardiovasculaires, les accidents et les maladies chroniques des voies respiratoires inférieures (figure 1).

Figure 1 : Pourcentage de décès attribuables au cancer et autres causes, Canada, 2012

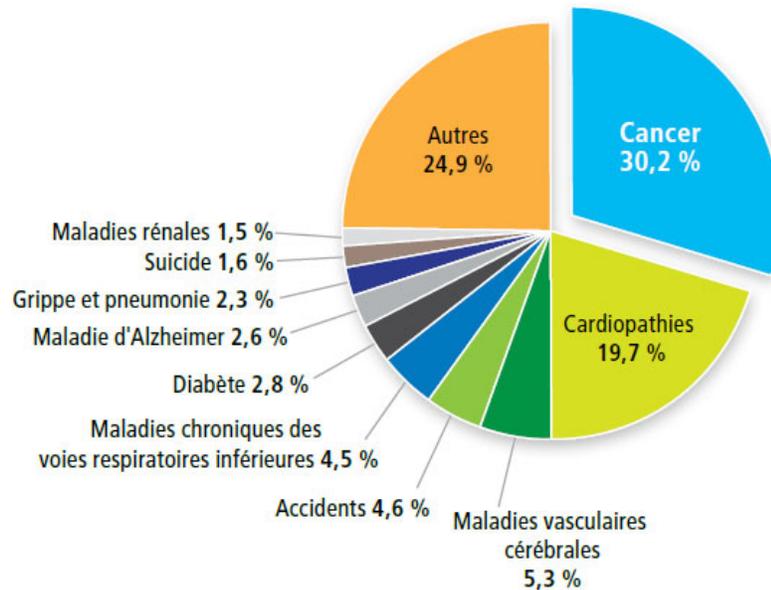


Figure tirée de : Comité consultatif de la Société canadienne du cancer (2017). Statistiques canadiennes sur le cancer 2017

Selon les dernières prévisions de la Société canadienne du Cancer (2017), près d'un Canadien sur deux développera un cancer au cours de sa vie (49 % chez les hommes et 45 % chez les femmes). En 2017, au Canada, plus de 200 000 personnes ont développé un cancer et près de 80 000 sont décédées de cette maladie. De façon plus imagée, cela représente 24 nouveaux diagnostics par heure au pays. Le nombre de nouveaux diagnostics est à peu près équivalent chez les hommes et chez les femmes (figure 2).

Figure 2 : Statistiques descriptives sur le cancer au Canada

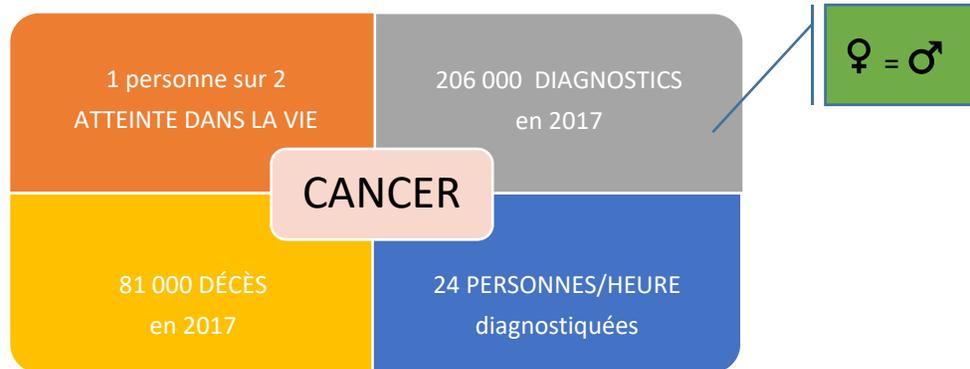


Figure conçue par Emmanuelle Doucet, informations tirées de : Comité consultatif de la Société canadienne du cancer (2017). Statistiques canadiennes sur le cancer 2017.

Il est important de spécifier que la population âgée de 50 ans et plus est beaucoup plus touchée par la maladie avec 89 % des cas diagnostiqués au pays (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2017). En tout, 45 % des cas concernent les individus de 70 ans et plus, 28 % les individus de 60 à 69 ans, 17 % les individus de 50 à 59 ans, 10 %, ceux de 20 à 49 ans et 0,7 % de tous les nouveaux cas sont observés chez la population de 19 ans et moins. Tant chez les hommes que chez les femmes, l'âge médian au moment du diagnostic de cancer se situe entre 65 et 69 ans. C'est pourquoi le vieillissement de la population est en partie responsable de l'augmentation fulgurante des taux de cancers dans les dernières décennies (Comité consultatif de la Société canadienne du cancer, 2017).

Encore selon les données publiées par la Société canadienne du cancer (2017), les cancers du poumon, du sein, de la prostate ainsi que le cancer colorectal sont les types de cancer les plus fréquemment diagnostiqués au pays. Ils totalisent environ 50 % de tous les nouveaux cas. Chez les femmes, le cancer du sein remporte la palme avec 26 300 nouveaux cas et 5 000 décès estimés en 2018. Le cancer du sein représente 25 % de tous les nouveaux cas de cancer chez la femme. Chez l'homme, c'est le cancer de la prostate qui occupe le premier rang avec plus de 21 000 diagnostics et 4 000 décès en 2017. Il représente 21 % de tous les nouveaux cas de cancer dans la population masculine. Il est important de noter que le taux de mortalité relié au cancer du sein et de la prostate est à la baisse au pays grâce à un meilleur dépistage et des traitements plus efficaces. Le cancer du poumon quant à lui, représente 14 % des nouveaux cas de cancer diagnostiqués au pays alors que le cancer colorectal en représente 13 %. Ce dernier est aussi la 2<sup>e</sup> principale cause de décès par cancer chez l'homme et la 3<sup>e</sup> principale cause de décès par cancer chez la femme au Canada.

Finalement, le cancer du pancréas est le douzième cancer le plus fréquent, mais la quatrième cause de mortalité par cancer au Canada. C'est celui qui est associé au taux de survie nette à cinq ans le plus bas (8 %). À peine la moitié des personnes atteintes sont encore en vie quatre mois après le diagnostic (Comité directeur des statistiques sur le cancer de la Société canadienne du cancer, 2017).

Le cancer occasionne fréquemment un niveau de douleur et de détresse psychologique susceptible de diminuer la qualité de vie des personnes malades et celle de leurs proches (Mikan et al. 2016 ; Bambauer et al. 2006). Les individus qui en sont atteints, particulièrement dans les phases avancées de la maladie, sont confrontés à d'importantes préoccupations de nature existentielle comme la recherche de sens, l'anxiété face à la mort, des changements dans les rôles et les relations et un sentiment de perte de contrôle sur la vie (Kissane, 2012). Occasionnellement, les manifestations émotionnelles du cancer peuvent prendre des proportions pathologiques et un certain nombre de patients se voient développer des symptômes d'un trouble psychiatrique tel qu'un trouble anxieux ou dépressif (Grassi, Caruso, Hammelef, Nanni et Riba 2014). De récentes méta-analyses prétendent qu'au moins 25 à 30 % des patients atteints de cancer présentent les critères diagnostiques d'un trouble de santé mentale (Grassi et al. 2014). La prévalence de ces pathologies peut atteindre jusqu'à 50 % dans la phase avancée de la maladie (Miovic et Block 2007). Il n'est donc pas étonnant que le cancer soit au cœur des préoccupations de notre société.

Les différents symptômes physiques, la détresse émotionnelle et les complications neuropsychiatriques prédisposent les individus atteints de cancer avancé à consommer une panoplie de médicaments (Farriols et al. 2012; Mazzocato, Stiefel, Buclin et Berney, 2000) qui peuvent entraîner des interactions médicamenteuses et des effets indésirables importants (Grassi et al. 2014). En effet, l'usage des psychotropes est élevé, particulièrement dans la phase avancée de la maladie (Ng, Boks, Smeets, Zuraida et De Wit, 2012) tant pour le traitement des symptômes émotionnels reliés au cancer que pour celui de différentes conditions physiques telles que les bouffées de chaleur, la douleur neuropathique, les nausées, la fatigue, le prurit (Grassi et al. 2014). Tous ces symptômes physiques et émotionnels ne sont pas nécessairement indépendants les uns des autres. En effet, l'interaction entre ces deux catégories de symptômes est très importante, surtout en soins palliatifs où l'on reconnaît depuis longtemps le concept de souffrance globale à la fois, physique, psychologique, sociale et spirituelle (Saunders, 1984) (figure 3). Cette souffrance globale s'accompagne souvent d'un sentiment d'impuissance face à une menace perçue dans le contexte de l'épuisement des ressources psychosociales et personnelles du patient confronté à la mort (Gagnon, 2016).

Figure 3 : Concept de souffrance globale

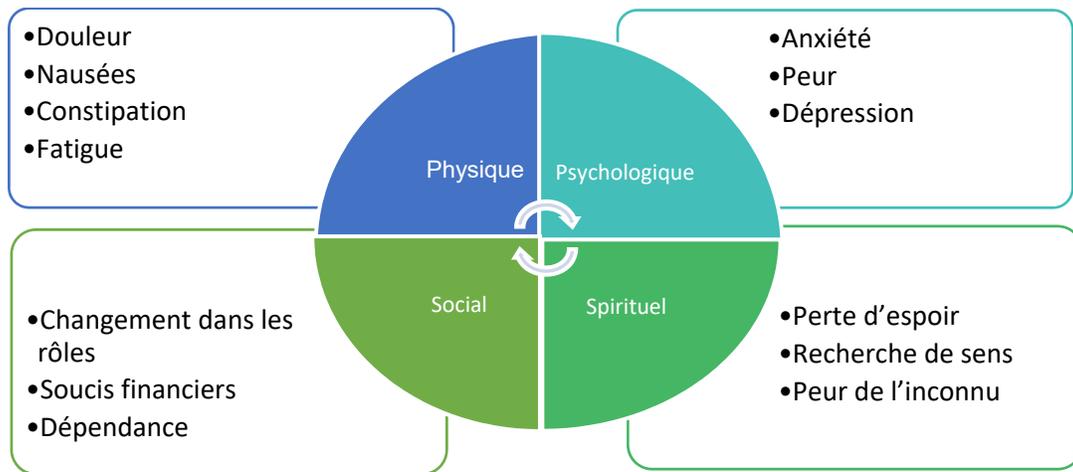


Figure conçue par Emmanuelle Doucet, données tirées de : Saunders, C. (1984).

En plus de l'approche pharmacothérapique, les approches psychothérapeutiques sont aussi utilisées pour le traitement des troubles de santé mentale chez les individus atteints de cancer (Hart et al. 2012). Dans les dernières décennies, différents types d'interventions ont été développés et validés empiriquement dans le but de répondre aux besoins des personnes affectées par le cancer (Cochrane, 2014). Néanmoins, très peu d'études se sont intéressées aux approches axées sur la détresse existentielle des patients atteints de maladies à pronostics fatals (Breitbart et al. 2010).

L'intervention utilisée dans le projet actuel est dite « cognitive-existentielle » puisque née de la fusion entre l'approche cognitivo-comportementale (travail sur les cognitions, lien entre les pensées et les émotions) et l'approche existentielle (sens face à la vie, à la maladie). Le but de cette intervention globale, mise sur pied par Gagnon, Girard et Fillion (2008), et inspirée des travaux de Kissane et al. (2003), est de créer les conditions optimales pour que la personne atteinte de cancer avancé puisse choisir une attitude adaptée à sa souffrance et à son contexte de vie. L'intervention proposée a déjà fait l'objet de deux projets pilotes et d'une étude de plus grande envergure par l'équipe de recherche Michel Sarrazin en oncologie psychosociale et soins palliatifs (ERMOS). La première a été menée auprès de 33 participants atteints d'un cancer non métastatique (Gagnon et al. 2015), la deuxième auprès de 36 participants atteints de cancer métastatique et la troisième sur un échantillon de 242 individus atteints de cancer non métastatique. Les résultats des deux dernières études n'ont pas encore fait l'objet de publications. Ces trois projets ont tout de même démontré des effets prometteurs de l'intervention cognitive-existentielle sur l'anxiété, la dépression, la détresse et la qualité de vie globale et existentielle des patients. C'est donc, selon ces constats et dans ce contexte qu'a émergé ce projet de recherche en sciences pharmaceutiques.

## Chapitre 2. État des connaissances

### 2.2 Profil psychologique des individus atteints de cancer

#### 2.2.1 Détresse émotionnelle et cancer

Quand un être humain est confronté à une maladie potentiellement mortelle comme le cancer, on peut s'attendre à ce qu'il ressente de la détresse. Or cette détresse est un important facteur de réduction du bien-être (Bultz et Carlson, 2006). Le groupe d'action pour l'expérience globale du cancer du Partenariat canadien contre le cancer, propose la définition suivante du concept de détresse : « Sentiment désagréable multifactoriel de nature psychologique, sociale ou spirituelle qui peut nuire à la capacité de composer avec le cancer, les symptômes physiques et les traitements ». Elle peut se produire à n'importe quel moment du continuum de la maladie, du diagnostic jusqu'aux soins palliatifs et même en phase de rémission (Howell et al. 2009). Par exemple, la peur de la récurrence peut être suffisamment grande pour occasionner un niveau de détresse élevé même plusieurs années après la guérison (Suchocka-Capitano et Bungener, 2010).

Il est important de différencier la détresse adaptative normale de la détresse menant aux troubles cliniques. La détresse adaptative normale est caractérisée par un sentiment de choc initial qui entraîne une humeur dépressive ou anxieuse, des problèmes de concentration, de sommeil ou d'appétit qui rentrent dans l'ordre au bout de quelques jours ou quelques semaines avec le soutien du réseau social et de l'équipe soignante (Miller et Massie, 2006). Dans certains cas, ces symptômes persistent dans le temps. La détresse n'est alors plus considérée comme une détresse adaptative normale. Elle peut devenir invalidante au point de conduire à des troubles cliniques sérieux tels que le trouble anxieux ou la dépression si le patient ne reçoit pas le soutien nécessaire (Ryan et al. 2005).

L'intensité de la détresse dépend de différents facteurs médicaux, psychologiques, culturels, spirituels, sociaux et financiers (Miller et Massie, 2006). Elle s'échelonne sur un continuum allant d'un simple sentiment de vulnérabilité, de tristesse et de crainte à la crise existentielle et spirituelle (Partenariat canadien contre le cancer, 2012 [Figure 4]). Plusieurs facteurs sont susceptibles d'entraver l'adaptation au cancer et d'augmenter la détresse tels que : jeune âge, sexe féminin, jeunes enfants à charge, problèmes sociaux, antécédents de sévices ou de violence sexuelle, isolement social, problèmes financiers, accumulation de divers facteurs de stress, antécédents de troubles psychiatriques, antécédents d'abus de substances, antécédents de tentatives de suicide, troubles cognitifs, comorbidités médicales sévères, désafférentation, préoccupations religieuses ou spirituelles ainsi que type et stade de la maladie néoplasique (gouvernement du Québec, direction de la lutte contre le cancer, 2011).

Figure 4 : Continuum de la détresse

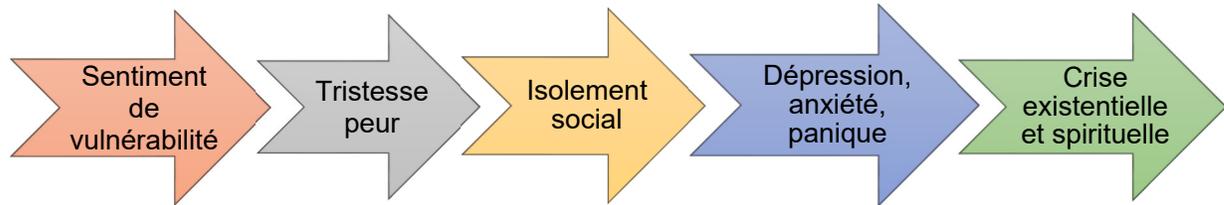


Figure conçue par Emmanuelle Doucet, données tirées de : *Partenariat canadien contre le cancer, expérience globale du cancer (2012)*.

#### 2.2.1.1 Prévalence de la détresse

Au moins 35 % des patients atteints de cancer éprouvent un sentiment de détresse émotionnelle au cours de la trajectoire de la maladie (Bultz et Carlson, 2006). Même si le Groupe d'action pour l'expérience globale du cancer du Partenariat canadien contre le cancer (2012) rapporte une incidence qui varie entre 35 et 45 % à tous les stades confondus en Amérique du Nord (Howell et al. 2009), d'autres auteurs indiquent des taux plus élevés tels que 58 % (Potash et Breitbart, 2002) ou 79 % (Fitch, 2008) dans la phase palliative de la maladie.

Selon de récentes méta-analyses, un peu plus du quart des patients atteints de cancer présentent une détresse suffisante pour générer les symptômes d'un trouble de santé mentale (Grassi et al. 2014). Ce taux augmenterait à 50 % dans la phase avancée de la maladie (Miovic et Block, 2007). La littérature scientifique démontre que la présence de troubles anxieux et/ou dépressifs chez ces patients est corrélée avec une augmentation du nombre de symptômes physiques tels que : fatigue, douleur, diminution de l'appétit, nausée (Delgado-Guay, Parsons, Li, Palmer et Bruera, 2009). L'inverse est aussi vrai puisque des études soutiennent que différents symptômes physiques non soulagés, dont la douleur, peuvent contribuer à augmenter le sentiment de détresse des patients (Rodin, Mikulincer, Donner, Gagliese et Zimmermann, 2009). Malheureusement, la détresse émotionnelle des patients en fin de vie est parfois sous-évaluée et sous-traitée. Un projet de recherche mené en l'an 2000 sur 3 030 patients provenant de 143 centres de soins palliatifs européens, démontre qu'une proportion variant entre un tiers et une demie des patients rapportant un niveau modéré à sévère de détresse émotionnelle ne reçoivent aucun traitement. Selon cette étude, aucun traitement n'avait été prescrit pour 48 % des patients ayant de l'anxiété, 37 % des patients ayant de la confusion, 36 % des patients ayant des symptômes dépressifs et 26 % des patients présentant des hallucinations (Laugsand, Kaasa, Hanks & Klepstad, 2009).

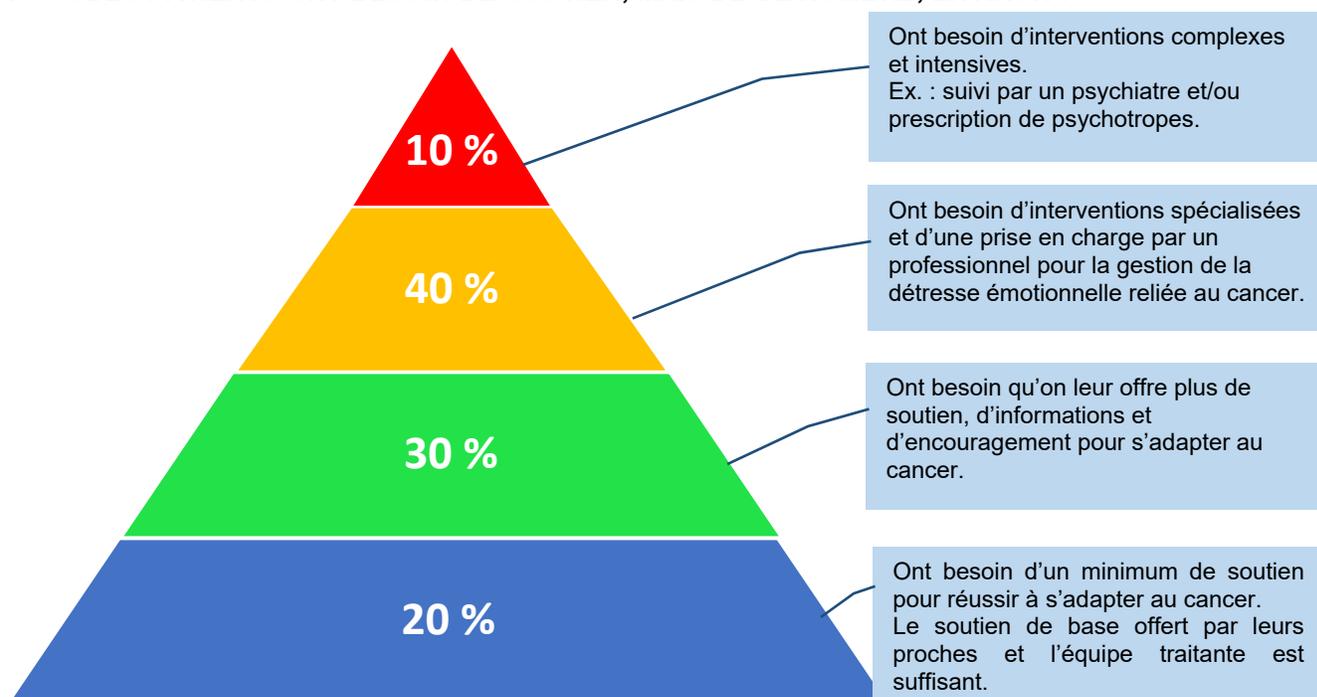
#### 2.2.1.2 Soutien et niveaux de besoin

Même si tous les patients ont besoin de soutien pour s'adapter au cancer, la littérature sur le sujet démontre qu'environ 20 % d'entre eux s'adaptent sans difficulté majeure à la maladie. Le soutien

offert par leurs proches ainsi que par l'équipe traitante (par exemple, oncologue, infirmière ou pharmacien) est donc suffisant pour leur adaptation (Fitch, 2008). Cependant, 35 à 40 % des patients auront quant à eux besoin d'interventions plus spécialisées pour la gestion des symptômes ou de la détresse dans le cours de la trajectoire. Finalement, 10 à 15 % auront besoin d'interventions complexes et intensives comme une prise en charge par un psychiatre et une psychopharmacothérapie (figure 5) (Fitch, 2008).

**Figure 5 : Besoins de soutien pour s'adapter au cancer**

**100 % DES PATIENTS ONT BESOIN DE SOUTIEN, MAIS DE CE NOMBRE, ENVIRON :**



*Figure conçue par Emmanuelle Doucet, données tirées de Fitch, M. (2008).*

Comme la détresse émotionnelle de haut niveau peut affecter l'adhésion thérapeutique, diminuer le degré de satisfaction aux soins, affecter la relation patient-soignant, accroître l'utilisation d'autres services de santé et faire grimper les coûts (Fitch, 2008), les études récentes encouragent le dépistage systématique de la détresse tout au long de la trajectoire du cancer (Bultz et Carlson, 2006). Cela permet d'identifier rapidement les besoins des patients et des proches et de proposer des interventions appropriées rendant le fardeau de la souffrance beaucoup moins lourd à porter. Cela permet aussi aux personnes confrontées à l'expérience du cancer d'être mieux outillées pour faire face à la maladie (Partenariat canadien contre le cancer, 2012) et de prévenir l'apparition de troubles cliniques plus graves comme le trouble anxieux et la dépression (Ryan et al. 2005).

## 2.2.2 Dépression et cancer

Les personnes atteintes de cancer sont plus à risque de développer des symptômes dépressifs que le reste de la population (Rodin et al. 2009 ; Hart et al. 2012 ; Mitchell et al. 2011). On reconnaît la dépression chez cette clientèle par une humeur maussade, un désintérêt, une perte de plaisir, une dévalorisation de soi, une culpabilité excessive, une perte d'espoir, un sentiment d'inutilité et un désir de mourir. S'ajoutent à cela plusieurs symptômes physiques pouvant aussi être attribuables au cancer lui-même et aux traitements tels que : anorexie, fatigue, insomnie, perte de poids. Il est important de préciser que la majorité des études qui ont évalué la présence de symptômes psychiatriques chez les patients atteints de cancer ont révélé une plus grande prévalence de troubles mixtes d'anxiété et de dépression que de dépression uniquement. La douleur physique est un facteur causal important des symptômes dépressifs puisque 15 % des patients souffrant de douleur significative présentent des symptômes de dépression majeure. Un jeune âge, un lourd fardeau de la maladie, une faible estime de soi, l'absence de liens d'attachements sécuritaires et un faible bien-être spirituel peuvent aussi influencer la perte d'espoir et donc conduire à la dépression. Certains types de cancer semblent plus fortement associés à la dépression tels que le cancer du cerveau (41-93 %), du pancréas (plus de 50 %), de la sphère otorhino laryngée (ORL) (plus de 42 %), du sein (4,5 à 37 %), du poumon (11 %) et les cancers gynécologiques (23 %) tandis que d'autres présentent une prévalence moins élevée tels que le cancer du côlon (13 %), et le lymphome (8 %). Finalement, le sexe du patient ne semble pas influencer significativement la prévalence de la dépression (Rodin et al. 2009 ; Chochinov, 2006 ; Miller et Massie, 2006 ; Payne et Massie, 2000 ; Massie, Lloyd-Williams, Irving et Miller, 2011).

### 2.2.2.1 Prévalence de la dépression en oncologie

La prévalence des symptômes dépressifs en oncologie est très variable d'une étude à l'autre et sujette au débat. Par exemple, Miller et Massie (2006) mentionnent qu'elle oscille entre 0 et 58 %. Rosenstein (2011), quant à lui, estime qu'entre 15 et 50 % de patients atteints de cancer expérimentent des symptômes dépressifs mais que de ceux-ci, 5 à 20 % seulement présentent les critères diagnostiques d'un trouble de dépression majeure. Une méta-analyse de 70 études menées sur 10 071 individus de 14 pays, publiée dans *The Lancet Oncology* en 2011, corrobore ces estimations avec une prévalence moyenne de dépression à 16,3 % (Intervalle de confiance [CI] 95 % : 13,5 à 19,5 %) selon les critères diagnostiques du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) ou de l'*International Classification of Diseases* (ICD) (Mitchell et al. 2011). Différents éléments, tels que la population à l'étude, les critères diagnostiques et la méthode d'évaluation utilisée (entrevue versus questionnaires autocomplétés), expliquent la grande variabilité des taux de prévalence de la dépression associée au cancer. En effet, plusieurs auteurs ne distinguent pas le stade de la maladie des patients dans les études sur la dépression en contexte de cancer. Ainsi, le nombre de diagnostics de dépression est souvent sous-estimé puisque certains cliniciens hésitent à le poser particulièrement en phase avancée de la maladie

(Wilson, Chochinov, De Faye et Breitbart, 2000 ; Wilson et al. 2007 ; Mitchell et al. 2011 ; Rosenstein, 2011). Cette sous-estimation est aussi reconnue par les cliniciens. Gagnon et Rivest (2016) énoncent que les conceptions erronées, les préjugés et les biais diagnostiques à l'égard des patients en fin de vie de même que les préjugés de la part des patients et des familles peuvent limiter l'accès aux professionnels en santé mentale, et donc le diagnostic, chez cette clientèle. Ce pourrait être en partie ce qui explique que la méta-analyse de Mitchell et al. (2011) n'ait pas fait ressortir de différence significative entre le taux de dépression des personnes atteintes de cancer selon qu'elles soient en soins palliatifs ou non. Le taux de prévalence moyen de dépression en soins palliatifs est estimé à 16,5 % soit seulement 0,2 % de plus qu'en phase curative de la maladie. Quoi qu'il en soit, la dépression est considérée comme un trouble courant en soins palliatifs (Wilson et al. 2000) et même si sa prévalence est difficile à estimer, c'est une complication non négligeable dont il faut se préoccuper.

#### *2.2.2.2 Conséquences de la dépression*

La dépression a des impacts négatifs sur la santé et le comportement des personnes atteintes du cancer et diminue leur qualité de vie de façon importante (Wilson et al. 2000). En plus de générer beaucoup de souffrance, d'entraver le processus d'adaptation du patient à sa maladie, de réduire la participation aux soins et de prolonger les séjours hospitaliers, la dépression affecte la sévérité et la quantité des effets indésirables des traitements du cancer et conduit à une plus grande anxiété et expérience de fatigue (Mitchell et al. 2011 ; Miller et Massie, 2006 ; Ryan et al. 2005). La dépression majeure peut même conduire à la perte d'espoir, à la perte de la volonté de vivre et au désir de mourir (Chochinov, 2006 ; Rodin et al. 2009). Ainsi, on note une fréquence plus élevée des idées suicidaires et du passage à l'acte chez les patients atteints du cancer (Hart et al. 2012), particulièrement chez ceux qui souffrent de douleur intense, chez ceux qui ont un mince réseau social (Rodin et al. 2009) ou chez ceux qui souffrent d'une importante perte d'espoir (Chochinov, 2006). On note aussi un pronostic plus court et un taux de mortalité plus élevé chez les patients atteints de cancer avancé et souffrant de dépression (Rayner, Price, Hotopf et Higginson 2011). Finalement, la dépression chez les personnes atteintes de cancer augmente l'utilisation des services de santé et par conséquent le fardeau sur le système et les coûts associés (Ryan et al. 2005).

#### **2.2.3 Anxiété et cancer**

Les symptômes anxieux, souvent réactionnels et non pathologiques, prennent parfois des proportions pathologiques et affectent grandement le fonctionnement de la personne (Ryan et al. 2005). Les symptômes d'anxiété les plus connus sont : tachycardie, souffle court, transpiration, douleur abdominale et nausées. Selon Miller et Massie (2006), les patients atteints de troubles anxieux présentent fréquemment une perte d'appétit, des troubles du sommeil, une diminution de la libido et peuvent se sentir surexcités ou irritables. Chez les personnes atteintes de cancer, les

troubles anxieux perturbent le mécanisme d'adaptation (Stark et al. 2002) ainsi que l'adhésion thérapeutique (Miller et Massie, 2006). Au fur et à mesure que l'anxiété augmente, les patients peuvent devenir méfiants, percevoir leur environnement comme menaçant et même laisser tomber les traitements médicaux. Des pensées récurrentes en lien avec le cancer, la perte d'autonomie, et la mort peuvent aussi faire partie du tableau anxieux de certains individus qui n'arrivent pas à contrôler et rationaliser leurs ruminations obsessionnelles (Payne et Massie, 2000). Parmi les différents troubles anxieux dont peuvent souffrir les patients atteints de cancer, notons : le trouble de l'adaptation avec anxiété (ou symptomatologie mixte d'anxiété et d'humeur dépressive), le trouble de l'anxiété généralisée, la phobie, le trouble panique, l'état de stress aigu, l'état de stress post-traumatique et le trouble anxieux non spécifié (American psychiatric association, 2003). Les patients peuvent développer ces pathologies à tout moment dans la trajectoire. Par exemple, la peur de la récurrence est un type d'anxiété très répandu (49 à 74 %) chez les survivants du cancer du sein, de la prostate, du poumon ou colorectal, et ce plusieurs mois voire plusieurs années après la fin des traitements (Suchocka-Capitano et Bungener, 2010). Certains moments clés dans la trajectoire ont tout de même été identifiés comme plus critiques au développement des troubles anxieux : le diagnostic, la chirurgie, le début des traitements, la progression du cancer, la récurrence ainsi que la fin des traitements de chimiothérapie ou de radiothérapie (Miller et Massie, 2006). Certains facteurs comme le sexe féminin, le jeune âge et le faible statut socio-économique prédisposeraient à l'anxiété. Cependant, Payne et Massie (2000) sont d'avis que ces derniers ne sont pas aussi déterminants chez les patients atteints de cancer que dans la population générale.

En phase avancée de la maladie, le trouble de l'adaptation avec anxiété est souvent relié à la crise existentielle entourant les incertitudes qui accompagnent un pronostic réservé (Chochinov, 2006), selon lequel les chances de survie du patient à plus ou moins long terme sont compromises. L'anxiété peut aussi être reliée aux symptômes directs de la maladie, par exemple la douleur et certains symptômes physiques non contrôlés tels que la dyspnée, les nausées et la fatigue (Miller et Massie 2006). De plus, certains médicaments ayant un effet sur le système nerveux central ou occasionnant des déséquilibres métaboliques peuvent être en cause (Jacobson et Jim, 2008). Finalement, chez les individus ayant des antécédents de troubles de santé mentale, les symptômes physiques générés par la maladie peuvent contribuer à réactiver un trouble d'anxiété généralisée ou un trouble panique. Qui plus est, les patients ayant des antécédents de phobies, particulièrement la peur de la mort, peuvent manifester des symptômes anxieux assez importants pour nécessiter une médication en plus du soutien émotionnel. Les patients ayant déjà souffert de syndrome de stress post-traumatique peuvent aussi voir celui-ci se réactiver en phase terminale de la maladie particulièrement si leur expérience de la maladie leur rappelle des expériences antérieures où ils ont frôlé la mort ou d'autres traumatismes significatifs (Chochinov, 2006).

### 2.2.3.1 Prévalence des troubles anxieux

Certaines études cliniques suggèrent qu'environ 10 à 30 % des patients atteints de cancer vivent de l'anxiété dans le cours de la trajectoire de la maladie (Stark et al. 2002 ; Miller et Massie, 2006 ; Linden, Vodermaier, MacKenzie et Grieg, 2012). De ce nombre, très peu souffraient déjà d'un trouble anxieux avant le diagnostic (Payne et Massie, 2000). Comme pour la dépression, la valeur de prévalence précise et consensuelle est plutôt difficile à obtenir dans la littérature. Une méta-analyse de 70 études en oncologie a estimé une prévalence moyenne de 10,3 % (IC 95 % : 5,1 à 17,0 %) (Mitchell et al. 2011). Encore une fois, la méthodologie ou les outils de diagnostic utilisés peuvent influencer la prévalence observée. Par exemple, dans une étude anglaise réalisée sur un échantillon de 178 individus atteints de différents types de cancer, 48 % rapportent, par questionnaire, des symptômes anxieux suffisants pour recevoir un diagnostic d'anxiété. Lors d'entrevues subséquentes, seulement 18 % de ces individus présentent réellement les critères diagnostiques du trouble anxieux inclus dans le DSM-IV (Stark et al. 2002). D'autres facteurs tels que le type de cancer, le genre et l'âge peuvent aussi influencer le développement de troubles anxieux (Jacobsen et Jim, 2008). Par exemple, les femmes atteintes de cancer sont deux fois plus sujettes que les hommes à rapporter des symptômes anxieux (Linden et al. 2012). De plus, les patients plus jeunes sont plus sujets à présenter des symptômes anxieux (Jacobsen et Jim, 2008). Finalement, la prévalence de l'anxiété est significativement plus élevée chez les individus atteints de cancer du poumon, gynécologique ou hématologique (Linden et al. 2012). Pour ce qui est de la prévalence du trouble mixte d'anxiété et de dépression, elle est plus élevée chez les patients atteints de cancer de l'estomac (20 %), du pancréas (17 %), de la tête et du cou (15 %) ou du poumon (14 %) (Massie et al. 2011). Finalement, le stade de la maladie ne semble pas déterminant dans la prévalence des troubles anxieux. Une méta-analyse publiée dans *The Lancet Oncology* indique une prévalence de 10,9 % chez les patients atteints de cancer en phase de traitements en comparaison à une proportion de 9,8 % en soins palliatifs (Mitchell et al. 2011). Par contre, Chochinov (2006) parle d'une proportion de troubles anxieux variant entre 15 % et 28 % chez les patients en phase terminale de cancer avec une prévalence plus élevée si on considère les troubles mixtes avec composantes anxieuse et dépressive. L'anxiété de fin de vie peut inclure des peurs reliées à l'évolution clinique de la maladie, aux conséquences des traitements et à la mort (Chochinov, 2006).

### 2.2.3.2 Conséquences des troubles anxieux

Les répercussions des troubles anxieux sont nombreuses chez les patients atteints de cancer et leurs proches. Premièrement, l'anxiété mine les capacités du patient de s'adapter à sa maladie et peut contribuer à une mauvaise adhésion thérapeutique (Miller et Massie, 2006). Elle peut aussi provoquer des pensées récurrentes qui entraînent des difficultés de concentration, une incapacité à prendre des décisions, des perturbations du sommeil et des difficultés sur le plan social (Stark et House, 2000). En outre, l'anxiété peut augmenter les effets indésirables des traitements et les

autres symptômes reliés à la maladie tels que la douleur ou la fatigue. Sur le plan économique, elle entraîne une augmentation de l'utilisation des services de santé et donc des coûts pour la société (Stark et House, 2000). Qui plus est, les troubles anxieux non traités peuvent amener un désir de mourir précipitamment chez les patients (Sadler, 2014). Finalement, un diagnostic d'anxiété n'a pas des répercussions que sur la personne malade. Une étude américaine révèle que lorsqu'un patient atteint de cancer avancé présente les critères diagnostiques d'un trouble de santé mentale tel que le trouble anxieux, ses proches ont près de 8 fois plus de risque ( $P < 0,0001$ ) de souffrir d'un trouble psychiatrique eux aussi (Bambauer et al. 2006).

## 2.3 Psychopharmacothérapie et cancer

Dans les dernières décennies, la prise en charge de la souffrance biopsychosociale et spirituelle associée au cancer est meilleure et l'utilisation des psychotropes dans ce contexte semble souvent préconisée. Pourtant, très peu d'études décrivent ce phénomène, surtout en contexte de cancer avancé. Les quelques études identifiées sur le sujet proviennent avant tout des États-Unis et de l'Europe. C'est celle de Dérogatis et ses collaborateurs (1979) qui servira de point de référence initial pour cette section décrivant l'évolution de l'usage des psychotropes en oncologie puisqu'elle est la première étude systématique publiée sur le sujet. Malgré le nombre limité d'études retrouvées sur le sujet, la section suivante décrira l'évolution de la psychopharmacothérapie en contexte de cancer de 1979 à aujourd'hui. Elle permettra de mettre en contexte l'analyse descriptive subséquente de l'usage des psychotropes chez les participants de l'étude actuelle. Les mécanismes d'action, les effets attendus et les effets indésirables des différentes classes pharmacologiques des psychotropes étudiés (antidépresseurs, neuroleptiques, benzodiazépines, sédatifs et psychostimulants) seront décrits dans la section 3.3 du mémoire intitulée « Approches psychopharmacologiques ».

### 2.3.1 Évolution des ordonnances et de l'usage des psychotropes en oncologie

Comme mentionné précédemment, une des premières études portant sur les ordonnances de psychotropes en contexte de cancer est celle de Dérogatis et al. (1979), aux États-Unis. Elle révèle qu'environ 51 % des 1 579 patients traités pendant cette période, dans cinq grands centres d'oncologie américains, avaient au moins une ordonnance de psychotropes. En 1985, une deuxième étude américaine menée auprès de 1000 individus atteints de cancer avancé révélait presque le double avec plus de 82 % des participants dans cette situation (Jaeger, Morrow, Carpenter et Brescia, 1985). En 1990, une troisième étude américaine évaluant cette fois l'usage des psychotropes chez des patients hospitalisés en oncologie ( $n=200$ ) révélait que 81 % d'entre eux en consommaient de façon régulière ou au besoin (PRN) (Stiefel, Kornblith et Holland, 1990). Finalement, une étude plus récente publiée en Espagne en 2012 et réalisée chez des patients atteints de cancer avancé ( $n=840$ ) mentionnait que le nombre de participants ayant au moins un psychotrope prescrit était passé de 82,2 % en 2002 à 90,2 % en 2009 ( $p=0,006$ ) (Farriols et al.

2012). Bien que ces données soient difficilement comparables entre elles, puisqu'elles ne proviennent pas toutes du même contexte (pays, époque, contexte clinique), elles tendent à suggérer une augmentation de l'utilisation des psychotropes en oncologie avec le temps.

**Figure 6 : Évolution de la fréquence (%) des participants ayant une ordonnance de psychotropes**

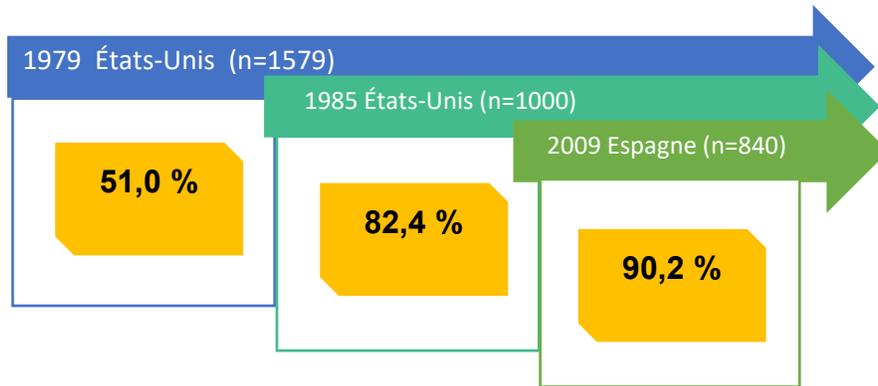


Figure conçue par Emmanuelle Doucet, données tirées de : Farriols et al.(2012) ; Jaeger et al. (1985) ; Dérogatis et al. 1979.

### 2.3.1.1 Évolution du nombre de psychotropes prescrits

La littérature montre une tendance à l'usage concomitant de plusieurs psychotropes. En 1979, par exemple, le pourcentage de patients ayant plus de trois médicaments psychotropes prescrits était de 32 % (Dérogatis et al. 1979). Dans les années 90, c'est 36 % des patients hospitalisés sur un département d'oncologie qui faisaient usage d'au moins trois psychotropes différents (Stiefel, et al. 1990). Pour les patients en phase avancée de la maladie, l'étude de Jaeger parlait déjà de 38 % des participants dans cette situation en 1985. La figure 7 présente une estimation approximative du nombre moyen de psychotropes prescrits par personne atteinte de cancer, entre 1979 et 2009.

**Figure 7 : Évolution du nombre moyen de psychotropes prescrits par patient atteint de cancer**

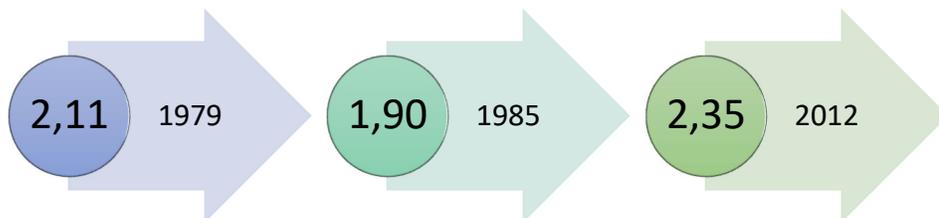


Figure conçue par Emmanuelle Doucet, données tirées de : Farriols et al. (2012) ; Jaeger et al. (1985) ; Derogatis et al. (1979).

### 2.3.1.2 Évolution de la proportion des différentes classes de psychotropes prescrites

Dans l'étude américaine de 1979, 48,0 % de tous les psychotropes prescrits aux patients étaient des hypnotiques, 26,0 % des neuroleptiques, 25,0 % des anxiolytiques et 1,0 % des antidépresseurs. Onze ans plus tard, en 1990, cette proportion est restée assez stable puisque 43,0 % de tous les psychotropes prescrits étaient des hypnotiques, 28,0 % des neuroleptiques, 26,3 % des anxiolytiques et 3,0 % des antidépresseurs. Les proportions diffèrent légèrement dans l'étude de 1985, menée auprès de patients en phase terminale. Les hypnotiques et les anxiolytiques occupent une place moins importante avec respectivement 33,0 % et 20,0 % des psychotropes prescrits alors que les neuroleptiques et les antidépresseurs sont davantage prescrits et représentent respectivement 42,0 % et 5,0 % des psychotropes (Jaeger et al. 1985) (figure 8).

Figure 8 : Évolution de la proportion des différentes classes de psychotropes prescrits

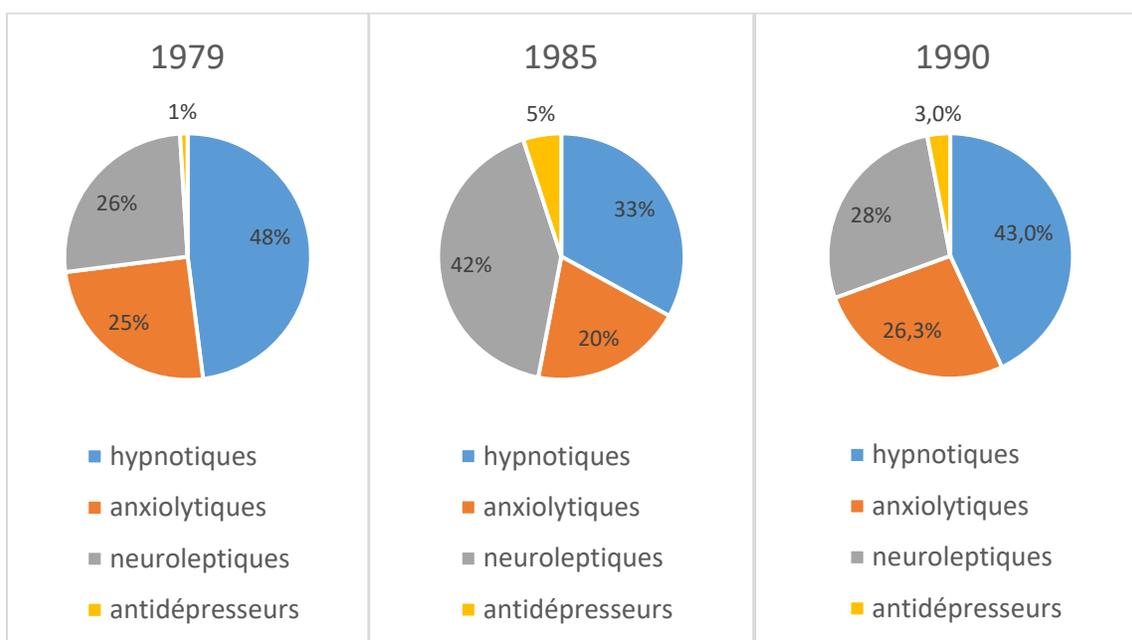


Figure conçue par Emmanuelle Doucet, données tirées de : Derogatis et al. (1979) ; Jaeger et al. (1985) ; Stiefel et al. (1990).

### 2.3.1.3 Évolution de la fréquence d'usage des classes de psychotropes

On constate des différences dans la fréquence d'usage des différentes classes de psychotropes. En effet, dans l'étude de Jaeger réalisée chez des patients américains atteints de cancer avancé (n=1000), 56 % des participants avaient un hypnotique à leur profil pharmacologique, 61 % avaient un neuroleptique, 32 % avaient un anxiolytique et 10 % avaient un antidépresseur. Plus récemment, dans l'étude espagnole que Farriols et ses collaborateurs, le pourcentage de patients ayant une ordonnance de benzodiazépines est passé de 72,6 % à 84 % entre 2002 et 2009 (p=0,001) tandis qu'il est passé de 26,1 % à 40,0 % pour les ordonnances de neuroleptiques (p=0,001). Finalement,

le pourcentage des patients recevant des antidépresseurs est passé de 17,8 % en 2002 à 28,1 % en 2006 ( $p=0,006$ ) (Farriols et al. 2012).

#### *2.3.1.4 Profil détaillé d'utilisation des différents médicaments*

La proportion des différents médicaments prescrits dans chacune des classes pharmacologiques semble aussi avoir évolué à travers les années. En ce qui concerne les hypnotiques, l'étude de Dérogatis (1979) présentait le flurazépam comme l'hypnotique le plus prescrit de cette classe pharmacologique puisqu'il représentait 71 % des ordonnances totales de cette classe. Le flurazépam était aussi à cette époque, le plus prescrit de tous les médicaments de l'étude et représentait le tiers de toutes les ordonnances de médicaments. En 1985, l'usage du flurazépam semblait moindre et représentait 32 % des ordonnances d'hypnotiques derrière le diphenhydramine qui en représentait 66 % (Jaeger et al. 1985). En ce qui concerne les neuroleptiques, le prochlorpérazine était le médicament le plus prescrit dans l'étude de 1979 et représentait 83 % des ordonnances de cette classe pharmacologique. C'était aussi le deuxième médicament le plus prescrit dans l'étude, toutes classes confondues (Dérogatis et al., 1979). En 1985, le prochlorpérazine représentait 49 % des ordonnances de cette classe pharmacologique et l'halopéridol 41 % (Jaeger et al. 1985). Concernant les ordonnances d'antidépresseurs, c'est l'amitriptyline qui était le plus prescrit de sa classe pharmacologique tant dans l'étude de Dérogatis et al. (1979) que dans celle de Jaeger et al. (1985) où elle représentait 80 et 87 % des ordonnances d'antidépresseurs respectivement. En ce qui concerne les anxiolytiques, le diazépam était le plus prescrit dans l'étude de Dérogatis (1979) et représentait 74 % des ordonnances de médicament de cette classe. En 1985, c'était plutôt 54 % des ordonnances totales d'anxiolytiques qui étaient du diazépam.

## Chapitre 3. Cadre conceptuel : prise en charge de la détresse émotionnelle en oncologie

Cette section présente une revue des connaissances sur les options thérapeutiques utilisées pour traiter la détresse émotionnelle en oncologie. Elle fera premièrement état des normes suggérées dans le guide pancanadien de pratiques : « Dépistage, évaluation et prise en charge de la détresse psychosociale, de la dépression et de l'anxiété chez les patients adultes atteints d'un cancer » (Howell et al. 2010). Deuxièmement, les différentes approches psychothérapeutiques répertoriées dans le guide ou reconnues chez cette clientèle seront expliquées de façon plus détaillée. Par la suite, les différentes classes de psychotropes utilisées au Canada seront énumérées, leurs mécanismes d'action seront expliqués et des mises en garde spécifiques en contexte de cancer seront précisées. Finalement, deux modèles théoriques utilisés dans ce mémoire pour calculer des doses équivalentes ou des doses comparables de médicaments seront présentés. Cette section se trouve donc à mi-chemin entre l'état des connaissances présenté précédemment et la méthodologie qui sera présentée subséquentement.

### 3.1 Évaluation et prise en charge de la détresse psychosociale en oncologie

Différentes options thérapeutiques sont proposées pour répondre aux besoins des patients atteints de cancer sur le plan émotionnel (Grassi et al. 2014). Le Guide pancanadien de pratiques recommande premièrement du soutien et de l'enseignement pour tous les patients qui reçoivent un diagnostic de cancer (communication empathique, information sur les groupes de soutien disponibles, stratégies de prise en charge autonome dans le but de les aider à s'ajuster au cancer). Ainsi, tous les patients devraient recevoir un enseignement au sujet de la détresse potentielle liée au cancer et de ses répercussions sur l'intensification des symptômes et sur la réduction de la qualité de vie. De plus, ils devraient recevoir un enseignement sur les signes de détresse, de dépression et d'anxiété qui justifient un appel au médecin, à l'infirmière ou à un expert en oncologie psychosociale (Howell et al. 2010). Sinon, pour les patients présentant une détresse de niveau faible, modéré ou élevé, les recommandations seront énumérées ci-dessous. Différents outils sont utilisés pour mesurer la détresse émotionnelle des patients. L'outil de dépistage de la détresse (ODD) incluant le thermomètre de la détresse et la liste canadienne des problèmes, l'échelle d'évaluation des symptômes d'Edmonton (ESAS), l'échelle de détresse en fin de vie « *death and dying distress scale* » (DADDS) et l'échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier (EHAD) en sont quelques-uns des plus utilisés au Québec et ailleurs dans le monde. La section 4.8 de ce mémoire présentera de façon plus élaborée, les échelles de mesure utilisées dans ce projet de recherche.

### 3.1.1 Pour les patients présentant une détresse de niveau faible à modéré

Pour les patients présentant une détresse de niveau faible à modéré, le guide pancanadien recommande des interventions psychologiques de faible intensité (en groupe ou de façon individuelle). Parmi ces interventions, on retrouve par exemple : une psychoéducation, un programme d'activité physique supervisé, une formation sur les capacités d'adaptation, un apprentissage axé sur les compétences, une réduction du stress fondée sur la résolution de problèmes ou la pleine conscience, ainsi qu'un soutien par des groupes de pairs (Howell et al. 2010). La thérapie de la dignité (Chochinov, 2006) et la thérapie de groupe axée sur la recherche de sens inspirée des travaux de Viktor Frankl (1988), et adaptée par Breitbart (2001) peuvent aussi aider les individus présentant une détresse faible à modérée en renforçant l'espoir, la dignité, et en aidant le patient à trouver un sens dans l'épreuve. Elles permettent entre autres de diminuer la détresse existentielle et spirituelle (Chochinov, 2006). L'intervention cognitive-existentielle dont ont bénéficié les participants du projet de maîtrise actuel en est inspirée et elle sera plus spécifiquement expliquée ultérieurement.

### 3.1.2 Pour les patients présentant une détresse de niveau modéré à sévère

Si le patient souffre de détresse modérée à sévère ou de troubles cliniques tels que les troubles anxieux ou dépressifs, les données probantes en psycho-oncologie recommandent des interventions psychologiques de haute intensité telles que la psychothérapie (association canadienne d'oncologie psychosociale, 2015) et la psychopharmacothérapie (Farriols et al. 2012 ; Mazzocato et al. 2000). Comme trop peu d'études de haute qualité permettent de corroborer une plus grande efficacité de l'une ou de l'autre individuellement, la prise en charge optimale à ce niveau semble être la combinaison des deux approches selon le guide pancanadien (Howell et al. 2010). En effet, pour la dépression légère, on ne recommande pas d'emblée la prescription d'antidépresseurs, mais plutôt des approches psychothérapeutiques telles que : la thérapie cognitivo-comportementale (individuelle ou de groupe), la thérapie comportementale de couple et des thérapies expressives de soutien (individuelles ou en groupe). Cependant, ce guide recommande fortement d'inclure une modalité de traitement pharmacologique lors de dépression grave. Pour ce qui est de la prise en charge de l'anxiété liée au cancer, malgré le faible nombre de données probantes à l'appui, le guide pancanadien recommande, dans un premier temps, les interventions de thérapie cognitivo-comportementale pour réduire l'anxiété généralisée ainsi que la peur de la récurrence. Pour les patients souffrant d'anxiété d'intensité légère à modérée qui ne répond pas aux interventions initiales, et pour ceux souffrant d'anxiété modérée à sévère, la combinaison des approches pharmacologiques et des interventions psychologiques de haute intensité est recommandée. Le guide rappelle que la prescription d'un traitement pharmacologique pour l'anxiété ou la dépression devrait toujours tenir compte de la gravité des symptômes, des effets indésirables potentiels des médicaments et du risque d'interaction avec d'autres médicaments selon l'état du patient (Howell et al. 2010).

## 3.2 Approches psychothérapeutiques

### 3.2.1 Programme de réduction du stress basé sur la pleine conscience (MBSR)

Il s'agit d'un programme développé à la clinique de réduction du stress du Centre hospitalier du Massachusetts depuis 1979, devenue maintenant le CFM, *Center for Mindfulness in Medicine, Health Care, and Society*, par Dr Jon Kabat Zin. Ce programme est basé sur l'apprentissage et l'entraînement intensif et systématique d'une forme de méditation connue sous le nom de pleine conscience (appelée également présence attentive ou *Mindfulness*) et sur l'intégration de cette pratique dans notre vie de tous les jours. Inspirée du bouddhisme, cette approche permet de développer la résilience, aide à la gestion de la douleur et permet le développement d'habiletés d'adaptation efficaces aux situations de stress (*Center for Mindfulness in Medicine, Health Care, and Society at University of Massachusetts Medical School, 2017*).

### 3.2.2 Thérapie de la dignité

Approche psychothérapeutique brève développée par Dr Harvey Max Chochinov qui vient en aide aux personnes en fin de vie. Elle donne à l'individu, l'occasion d'enregistrer les aspects les plus importants de sa vie et de transmettre ses valeurs sous forme d'un document, un legs précieux, qui restera après son départ et qui profitera à ses proches par la suite. La thérapie de la dignité permet d'améliorer la détresse psychosociale et existentielle de la personne et contribue au maintien de son sentiment de dignité tout en l'encourageant dans la réalisation de ses derniers projets. Elle aide la personne à trouver un sens à sa vie et à réaliser son plein potentiel malgré le peu de temps qui lui reste à vivre (*Manitoba Palliative Care Research unit, 2016*).

### 3.2.3 Thérapie expressive de soutien

Inspirée de l'approche psychodynamique, la thérapie expressive de soutien offerte de façon individuelle ou en groupe a été développée pour aider les patients atteints du cancer à faire face à la détresse émotionnelle liée au cancer. Elle vise à apporter une aide et un soulagement pour le patient et non à mobiliser le psychisme en profondeur. Elle leur permet, entre autres, de s'adapter à leurs préoccupations existentielles, d'exprimer et de gérer les émotions en lien avec la maladie, d'augmenter le soutien social, d'améliorer les relations avec leur famille et l'équipe de soins, et d'améliorer la gestion des différents symptômes (Classen et al. 2001). En contexte de cancer, *The healing journey program*, mis au point par Cunningham, en est un exemple. Il s'agit d'une psychothérapie de groupe par étapes qui offre des outils psychologiques et spirituels simples favorisant l'harmonie intérieure, la paix et la guérison (*Ontario Cancer Institute, 2008*).

### 3.2.4 Thérapie cognitivo-comportementale (TCC)

D'abord inspirée du courant behavioriste des années 50 (Pavlov et Skinner) puis du courant cognitiviste des années 60-70 (Bandura, Ellis, Beck), l'approche cognitivo-comportementale est centrée sur la cognition et sur l'idée selon laquelle les difficultés psychologiques sont liées à des

pensées et des croyances erronées ou à des comportements inadéquats. Dans les années 2000, des thérapies dites de 3<sup>e</sup> vague, comme l'*Acceptation and Commitment Therapy* (ACT) et la théorie de la pleine conscience, viennent bonifier le modèle pour tenir compte de l'implication des émotions dans la démarche de thérapie cognitivo-comportementale (TCC). De la famille des thérapies brèves, la TCC s'appuie sur une relation active entre le thérapeute et son patient dans le but d'aider celui-ci à élaborer des pensées plus adéquates et à modifier ses comportements (Ordre des psychologues du Québec, 2017).

### 3.2.5 Thérapie axée sur la recherche de sens

D'abord inspirée de la logothérapie de Viktor Frankl, à la suite de son expérience de prisonnier dans les camps de concentration, puis adaptée pour les patients atteints de cancer avancé par Breitbart (2001) avec la *meaning-centered group psychotherapy*, ce type d'intervention amène les individus à rechercher une raison unique et singulière d'exister qui leur permet de combler l'exigence existentielle et spirituelle de l'âme humaine. Fondée sur le sens de la vie, elle est une des seules approches qui s'attaque directement à la détresse spirituelle et existentielle des individus atteints de cancer. En les aidant à trouver ce sens à ce qu'ils vivent, elle leur permet de transcender leur souffrance (Frankl, 1962).

### 3.2.6 Intervention cognitive-existentielle

D'abord développée par Kissane, Bloch et Miach (1997), cette intervention est conçue pour améliorer la qualité de vie globale et existentielle des personnes atteintes de cancer avancé. Elle est issue de la combinaison de plusieurs approches ce qui permet d'enrichir les interventions et d'améliorer leur efficacité. Inspirée par l'approche cognitivo-comportementale, elle favorise une meilleure connaissance, compréhension et maîtrise des pensées, émotions et comportements. S'ajoute à cela des techniques inspirées de l'approche humaniste-existentielle qui permettront de répondre aux besoins liés à la quête de sens permettant aux malades de transcender la souffrance, de développer de l'espoir face à la vie, un sentiment d'accomplissement et une certaine sérénité face à la mort (Kissane et al, 2003 ; Gagnon, Girard et Fillion 2008 ; Gagnon et al. 2015).

## 3.3 Approches psychopharmacologiques

En contexte de cancer avancé, en plus des approches psychothérapeutiques nommées précédemment, les traitements pharmacologiques sont aussi utilisés pour améliorer le bien-être émotionnel et soulager certains symptômes physiques des patients tels que la perte d'appétit, la fatigue, l'insomnie, la douleur, les bouffées de chaleur, le prurit, les nausées, les vomissements, la perte de poids et la cachexie (Bruera et Neumann, 1998 ; Ng, et al. 2013 ; Grassi et al. 2014 ; Caruso, Grassi, Nanni et Riba, 2013 ; Reinert, Ribas et Zimmermann, 2015). La coexistence de plusieurs symptômes rend le traitement pharmacologique complexe chez cette clientèle (Rayner et al. 2011). En plus des médicaments analgésiques et des coanalgésiques utilisés principalement

pour le soulagement de la douleur, les médicaments psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques, neuroleptiques, sédatifs et psychostimulants) sont très souvent prescrits. Mais, bien que l'approche psychopharmacologique soit parfois indispensable, il ne faut pas perdre de vue que les médicaments peuvent occasionner des effets indésirables importants, surtout quand les patients en prennent plusieurs concomitamment, ce qui augmente leur risque de souffrir d'interactions médicamenteuses. De plus, les patients atteints de cancer avancé peuvent souffrir de dénutrition, d'hypoalbuminémie et d'insuffisance rénale ou hépatique (Bruera et Neumann, 1998), conditions qui affectent grandement la pharmacocinétique des substances (Dion et Néron, 2013). Il est donc très important pour les cliniciens de bien connaître chacune des classes de psychotropes, leurs mécanismes d'action, leurs possibles effets indésirables, les contre-indications et les risques d'interactions médicamenteuses en contexte de cancer avancé pour choisir un traitement approprié et sans risque pour les patients (Grassi, 2014). Un médicament psychotrope est une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle qui agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les dysfonctionnements de l'activité psychique. Les psychotropes ont plusieurs mécanismes d'action, mais ils ciblent tous des sites moléculaires spécifiques et ont donc des effets sur la neurotransmission (Stahl, 2015). Cette section présentera les mécanismes d'action des différents psychotropes et les mises en garde spécifiques concernant l'utilisation de ces médicaments en contexte de cancer.

### 3.3.1 Antidépresseurs

Que ce soit pour le soulagement de certains types de douleurs, des bouffées de chaleur induites par la chimiothérapie, des symptômes dépressifs ou des troubles anxieux, la prescription d'antidépresseurs est maintenant une pratique courante en oncologie (Grassi, 2014). Il existe plusieurs sous-classes d'antidépresseurs dont les principales sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), les antidépresseurs tricycliques (ATC) et les inhibiteurs de la recapture de la norépinéphrine et de la dopamine (IRND). Sauf pour les IMAO qui diminuent l'inactivation des neurotransmetteurs, le principal mécanisme d'action des antidépresseurs est d'augmenter l'action de ceux-ci, particulièrement la norépinéphrine, la sérotonine et/ou la dopamine. Pour ce faire, les antidépresseurs bloquent leur pompe à recapture et favorise donc l'accumulation des neurotransmetteurs dans la synapse. Le blocage des récepteurs de plusieurs neurotransmetteurs peut contribuer à l'effet thérapeutique des antidépresseurs, mais aussi à l'apparition de certains effets indésirables (Stahl, 2015). En général, tous les antidépresseurs ont une efficacité similaire, mais le choix du médicament doit être basé sur différents critères comme : la réponse à des traitements antérieurs, le potentiel d'interaction médicamenteuse, les symptômes dépressifs exprimés, le profil d'effets indésirables, les comorbidités, la facilité d'administration, les choix du patient et les coûts.

### 3.3.3.1 Mises en garde

Les ISRS tels que citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline, les IRSN tels que desvenlafaxine, duloxétine, lévomitnacipran et venlafaxine ainsi que IRND tels que bupropion sont priorisés chez la clientèle générale et en oncologie puisqu'ils occasionnent beaucoup moins d'effets indésirables graves que les ATC et les IMAO. Les ISRS peuvent tout de même occasionner certains effets indésirables tels qu'une dysfonction sexuelle ou des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées). Plus spécifiquement, la paroxétine risque d'interférer avec le tamoxifène, utilisé dans le traitement du cancer du sein, et peut occasionner des interactions avec les substances métabolisées par le cytochrome P450 (CYP450) (Caruso et al. 2013 ; Grassi et al. 2014). Aussi, les ISRS et les IRSN tels que la desvenlafaxine peuvent entraver l'agrégation plaquettaire et augmenter le risque hémorragique chez certains patients ayant des maladies prédisposant aux hémorragies (CPS, 2018). Les IRND, parfois utilisés pour diminuer la fatigue et améliorer la concentration et l'attention chez la clientèle en phase avancée de cancer, peuvent occasionner de l'anxiété, de l'insomnie et des céphalées (Caruso et al. 2013 ; Grassi et al. 2014).

Les ATC et les IMAO sont beaucoup moins prescrits de nos jours, car ils sont associés à d'importants effets indésirables, particulièrement chez la clientèle en oncologie. Par exemple, l'amitriptyline, la clomipramine, la doxépine et l'imipramine ont un effet anticholinergique puissant et risquent d'aggraver la constipation déjà fréquente chez des patients recevant des opioïdes, d'aggraver la sensation de bouche sèche, symptômes très inconfortables en fin de vie, ainsi que de créer de la rétention urinaire (Grassi et al. 2014). Par leur action antagoniste adrénergique, les ATC sont aussi associés à des étourdissements, un effet de somnolence accru et un risque d'hypotension artérielle qui sont relativement désagréables pour des personnes déjà affaiblies par le cancer (Stahl, 2015). Les IMAO tels que la phénelzine et la tranlycypromine, sont quant à eux associés à un risque de crise hypertensive particulièrement reliée à l'ingestion de certains aliments riches en tyramine (c.-à-d., viande vieillie, fumée ou fermentée, fromages vieillis, bière pression ou non pasteurisées, terrines, choucroute, produits dérivés du soya). Cette sous-classe d'antidépresseurs est aussi associée à un risque élevé d'interactions médicamenteuses avec entre autres : les décongestionnants, les stimulants sympathomimétiques, certains agents anesthésiques ainsi que les ATC qui peuvent occasionner des réactions hypertensives graves. De plus, tous les agents qui bloquent la recapture de la sérotonine sont à éviter avec les IMAO puisqu'ils peuvent occasionner un syndrome sérotoninergique potentiellement fatal (les antidépresseurs ISRS, le millepertuis, plusieurs drogues, certains opioïdes comme la mépéridine, le tramadol, la méthadone et le fentanyl) (CPS, 2018).

### 3.3.2 Benzodiazépines

Les benzodiazépines, sont elles aussi fréquemment utilisées par les patients atteints de cancer. Elles agissent notamment en augmentant l'action du GABA (acide  $\gamma$ -aminobutyrique), un des principaux neurotransmetteurs impliqués dans l'anxiété, au niveau de l'amygdale et du cortex préfrontal par l'intermédiaire des boucles cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC) (Stahl, 2015). Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau et joue un rôle de régulateur en diminuant l'activité de nombreux neurones, plus particulièrement ceux de l'amygdale et des boucles CSTC (Stahl, 2015). Les benzodiazépines se lient aux récepteurs GABA-A (un sous-type spécifique, en particulier avec les sous-unités  $\gamma$  et  $\alpha_{1-3}$ ) au niveau du neurone post-synaptique qui sont des canaux ioniques ligands-dépendants et font partie d'un complexe macromoléculaire qui forme un canal chlore-inhibiteur. Les benzodiazépines ont un effet sédatif, anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant, myorelaxant et, de façon plus prononcée pour certaines benzodiazépines à courte durée d'action comme le midazolam, un effet amnésique (Grassi et al. 2014). C'est pour cette raison qu'on utilise le midazolam dans les protocoles d'urgence en soins palliatifs (lors de détresse respiratoire, d'anxiété sévère ou d'hémorragie massive, par exemple) ou dans les protocoles de sédation palliative. Autrement, en contexte de cancer, les benzodiazépines sont largement prescrites pour traiter certains symptômes anxieux ou dépressifs, la détresse psychologique, l'insomnie, la spasticité musculo-squelettique et l'angoisse avant certaines interventions médicales (Stiefel, Berney et Mazzocato, 1999). En association avec des antiémétiques et des techniques non pharmacologiques, certaines benzodiazépines comme le lorazépam et l'alprazolam ont aussi démontré une grande efficacité dans le soulagement des nausées/vomissements associés à la chimiothérapie, particulièrement chez les patients présentant une détresse élevée (Grassi et al. 2014). Les benzodiazépines sont en général bien tolérées, sécuritaires et efficaces, mais il est recommandé de les prescrire seulement pendant une courte période à cause des risques de tolérance, de dépendance et de l'insomnie de rebond pouvant survenir au sevrage (Stahl, 2015).

#### 3.3.2.1 Mises en garde

Les benzodiazépines peuvent occasionner plusieurs effets indésirables tels que la somnolence, la sédation, la confusion, le délirium, des déficiences psychomotrices (Casault et al. 2012 ; Stiefel et al. 1999). Elles peuvent aussi causer des effets paradoxaux tels que l'augmentation de l'anxiété, de l'irritabilité, de l'insomnie et de l'agitation et même de l'agressivité, spécialement chez les patients atteints d'un cancer et d'une atteinte au système nerveux central (Grassi et al. 2014). La plupart des benzodiazépines sont métabolisées par le CYP450 au foie et produisent des métabolites actifs. Aussi, elles risquent d'occasionner d'importantes interactions médicamenteuses et des effets indésirables. Par exemple, les benzodiazépines à longue durée d'action comme le diazépam, le nitrazépam ou le flurazépam peuvent provoquer de la dysphorie (« gueule de bois »), de la somnolence diurne, des étourdissements et une sédation prolongée particulièrement chez

les personnes âgées ou celles atteintes d'un cancer avancé (Stiefel et al. 1999). Par contre, d'autres benzodiazépines ayant une durée d'action plus courte comme le lorazépam et l'oxazépam, sont métabolisées par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines ; elles ne produisent pas de métabolite actif (Farriols et al. 2011). C'est pourquoi ces benzodiazépines sont très souvent privilégiées dans le traitement de l'anxiété en oncologie. D'autres benzodiazépines ayant une demi-vie encore plus courte, tels que le midazolam ou le triazolam, sont aussi à risque d'effets indésirables tels qu'une insomnie terminale, une anxiété diurne, de la panique, de l'amnésie, et une sédation (Stiefel et al. 1999). Le sevrage des benzodiazépines peut être difficile puisqu'en se liant au récepteur GABA, ils en changent la conformation, ce qui provoque une tolérance, un certain degré de dépendance et un risque de symptômes de sevrage (Stahl, 2015). Le clinicien doit être prudent en contexte de cancer avancé pour choisir un médicament sécuritaire et efficace avec le moins de métabolites actifs possible selon les symptômes du patient, l'âge, le genre, les antécédents de dépendance, le type de cancer et la fonction hépatique. Finalement, il est important de connaître les interactions médicamenteuses possibles avec les benzodiazépines. Entre autres, elles peuvent augmenter l'effet des autres médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC) comme les opioïdes. Elles ont aussi des interactions, mais de gravité moindre, avec les antibiotiques, les antiacides, les anticonvulsivants, certains antidépresseurs, les aliments à base de pamplemousse ainsi que le tabagisme. Finalement, la combinaison du midazolam et du fentanyl risque de provoquer une hypoxie et de l'apnée (Stiefel et al. 1999). Chez les patients atteints de cancer, elles sont contre-indiquées en cas de dépression respiratoire ou de bradycardie (Caruso et al. 2013). Les cliniciens doivent finalement garder en tête qu'une utilisation à long terme des benzodiazépines n'est pas recommandée puisqu'elle peut induire une tolérance et des effets de sevrage dont une insomnie de rebond (Casault et al. 2012).

### 3.3.3 Autres sédatifs : antihistaminiques et hypnotiques non benzodiazépiniques

À part les benzodiazépines, d'autres sédatifs sont régulièrement utilisés chez les patients atteints de cancer. Les antihistaminiques comme la diphenhydramine et l'hydroxyzine sont particulièrement prescrits pour le prurit, mais aussi pour leurs propriétés anxiolytiques, antiémétiques et sédatives. Ils peuvent aussi aider à induire le sommeil. Tout comme la dimenhydrinate, plus fréquemment utilisée pour ses propriétés antinauséieuses, ces antihistaminiques agissent en bloquant les récepteurs de l'histamine post-synaptique H<sub>1</sub>. Lorsque les récepteurs H<sub>1</sub> du cerveau sont bloqués, ils empêchent l'effet promoteur d'éveil de l'histamine et induisent la sédation, la somnolence et le sommeil. De plus, ils inhibent la constriction des muscles lisses respiratoires, diminuent la perméabilité capillaire responsable des démangeaisons et diminuent les sécrétions exocrines activées par l'histamine (salive, larmes). Ces antihistaminiques ont par ailleurs une forte affinité anticholinergique et se lient aux récepteurs muscariniques centraux (Stahl, 2015). C'est pour cette raison qu'ils ont un effet antiémétique important en oncologie.

Les « Z-drugs » ou « cyclopyrrolones » tels que le zopiclone et le zolpidem sont des modulateurs allostériques positifs (MAP) du GABA-A tout comme les benzodiazépines. Cependant, elles se lient aux récepteurs GABA-A d'une manière différente des benzodiazépines réduisant ainsi le risque de tolérance, de dépendance et les difficultés de sevrage. Leur liaison aux récepteurs GABA-A sur des sites différents de la liaison du GABA lui-même provoque aussi un effet GABAergique et permettent de moduler l'ouverture des canaux chlore. Les « Z-drugs » augmentent la durée et la qualité du sommeil avec une efficacité comparable à celle des benzodiazépines et possiblement moins d'effets indésirables. C'est pourquoi elles sont fréquemment prescrites pour les troubles du sommeil chez la clientèle générale, mais aussi en oncologie. Par contre, contrairement aux benzodiazépines, les « Z-drugs » n'ont pas d'effet anxiolytique connu (Stahl, 2015).

#### 3.3.3.1 Mises en garde

Les antihistaminiques de première génération comme la diphenhydramine et l'hydroxyzine, présentent des propriétés anticholinergiques pouvant contribuer à l'apparition d'effets indésirables très désagréables comme la sécheresse de la bouche, la sécheresse oculaire, la constipation et la confusion. Chez les personnes âgées, les patients en oncologie ou en soins palliatifs qui auraient une fonction rénale diminuée, le risque d'effets anticholinergiques est encore plus grand. Il faut donc éviter de les utiliser concomitamment à d'autres agents ayant des propriétés anticholinergiques/antimuscariniques chez des patients souffrant de constipation sévère et chez des patients souffrant de démence ou de psychose. De plus, ces anticholinergiques de première génération peuvent augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT et, consécutivement, entraîner une arythmie potentiellement mortelle appelée « torsade de pointes » (CPS, 2018). L'espace entre les sections Q et T (l'intervalle QT) sur un tracé électrique du cœur (électrocardiogramme) représente le temps nécessaire au signal électrique pour circuler dans les ventricules. L'allongement du QT résulte généralement d'un prolongement de la repolarisation cardiaque par l'intermédiaire du blocage des canaux potassiques. Le risque principal des torsades de pointe est la dégénérescence en fibrillation ventriculaire aboutissant à un arrêt cardiocirculatoire, puis à une mort subite si elle n'est pas prise en charge rapidement. Finalement, les anticholinergiques de première génération sont métabolisés au foie par le CYP450. Les aliments contenant du pamplemousse devraient donc être évités. Il est aussi recommandé d'être plus prudent avec l'hydroxyzine en cas d'insuffisance hépatique en raison du risque d'accumulation. La posologie doit donc être ajustée à la baisse (CPS, 2018).

Les MAP au niveau des récepteurs du GABA-A tels que le zopiclone et le zolpidem sont efficaces dans le traitement de l'insomnie à court terme et leur usage à long terme semble provoquer moins d'effet de tolérance, de sevrage et d'insomnie de rebond que les benzodiazépines (Stahl, 2015). Par contre, certaines personnes peuvent être sujettes au somnambulisme ou éprouver une diminution de leur vigilance le jour suivant l'ingestion du médicament, même s'ils se sentent

pleinement éveillés. De plus, chez la personne âgée ou souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, la demi-vie d'élimination du médicament est plus longue ce qui augmente le risque de somnolence et sédation prolongée, et conséquemment, le risque de chute (CPS, 2018).

### 3.3.4 Neuroleptiques

Les neuroleptiques, sont, depuis les années 50, utilisés dans le traitement des psychoses chez la clientèle en psychiatrie et c'est pour cette raison qu'on les appelle aussi « antipsychotiques ». En oncologie et plus particulièrement en phase palliative, l'utilisation des neuroleptiques dépasse largement cette indication. Par exemple, ils peuvent être prescrits pour les états confusionnels, les nausées, les vomissements, l'anxiété, l'insomnie, la dépression et le trouble bipolaire. (Mazzocato, et al. 2000). Il y a trois sous-catégories de neuroleptiques. D'abord, les neuroleptiques de première génération, aussi appelés neuroleptiques conventionnels ou classiques puis les neuroleptiques de deuxième et de troisième génération, appelés aussi neuroleptiques atypiques.

Les neuroleptiques conventionnels tels que : chlorpromazine, flupenthixol, halopéridol, fluphénazine, loxapine, méhotriméprazine, péricyazine, perphénazine, pimozide, prochlorpérazine, thiopropérazine, thiothixène, trifluopérazine et zuclophenthixol ont tous un effet antipsychotique. Leur principale propriété pharmacologique est de posséder un antagonisme  $D_2$ , c'est-à-dire qu'ils ont la capacité de bloquer les récepteurs dopaminergiques  $D_2$  particulièrement au niveau de la voie dopaminergique mésolimbique. Cela a pour effet de diminuer l'hyperactivité de cette voie, reconnue pour être la cause des symptômes positifs de psychose comme le délire, les hallucinations, le discours désorganisé, le comportement dissocié, la catatonie et l'agitation.

Les neuroleptiques de deuxième génération ont la même efficacité que les neuroleptiques de première génération sur les symptômes positifs de la psychose, mais génèrent moins d'effets indésirables. Parmi ceux-ci, on compte l'asénapine, la clozapine, la lurasidone, l'olanzapine, la palipéridone, la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone. Ils se distinguent des neuroleptiques conventionnels par leur propriété antagoniste sérotonine-dopamine. Cela signifie qu'en plus de posséder un antagonisme  $D_2$ , ils possèdent aussi un antagonisme des récepteurs sérotoninergiques  $5-HT_{2A}$  qui permet une libération de dopamine dans le striatum pour contrebalancer l'action antagoniste  $D_2$ . En diminuant le taux d'occupation des récepteurs  $D_2$ , ils permettent de diminuer les risques de réactions extrapyramidales tout en conservant l'efficacité antipsychotique. Comme la dopamine et la sérotonine ont des rôles antagonistes sur la sécrétion de prolactine, le blocage des récepteurs  $5-HT_{2A}$  permet aussi de limiter la libération de prolactine occasionnée par le blocage des récepteurs  $D_2$ . Cela explique en partie le fait que les neuroleptiques de deuxième génération occasionnent moins de galactorrhée ou d'aménorrhée que ceux de la première génération.

Les neuroleptiques de troisième génération tels que l'aripiprazole et le brexpiprazole sont aussi des neuroleptiques atypiques, mais ayant un mécanisme d'action un peu différent. L'aripiprazole est un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et agoniste partiel des 5-HT<sub>1A</sub>. C'est un neuroleptique atypique qui entraîne moins de symptômes extrapyramidaux et d'hyperprolactinémie malgré une activité antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> inférieure à son action sur les récepteurs D<sub>2</sub>. De plus, ce médicament ne possède pas de propriété antagoniste des récepteurs muscariniques M<sub>1</sub> et histaminiques H<sub>1</sub> et donc n'entraîne pas d'effet de sédation. Finalement, il occasionne moins de prise de poids et présente un risque métabolique moindre que les autres neuroleptiques qui pourrait s'expliquer par l'absence de fixation sur les récepteurs impliqués dans l'insulino-résistance et l'hypertriglycéridémie.

En général, les neuroleptiques atypiques ont presque toujours une plus grande affinité pour les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> que D<sub>2</sub>, cependant chaque médicament possède une affinité et une puissance de fixation différente avec les récepteurs ce qui explique la variabilité des effets thérapeutiques et des effets indésirables chez les patients (Stahl, 2015).

#### *3.3.4.1 Mises en garde*

Les neuroleptiques conventionnels, en bloquant les récepteurs D<sub>2</sub> de la voie dopaminergique mésolimbique responsables des symptômes positifs de psychose, bloquent aussi les mécanismes de récompense du cerveau. Cela rend les patients apathiques, anhédoniques, et diminue leur intérêt et leur plaisir pour les interactions sociales. Ils bloquent aussi des récepteurs D<sub>2</sub> ailleurs dans le cerveau ce qui entraîne des effets indésirables tels que des symptômes cognitifs, des symptômes extrapyramidaux, une dyskinésie tardive, une galactorrhée et une aménorrhée. Finalement, en plus de bloquer les récepteurs dopaminergiques, certains neuroleptiques conventionnels bloquent aussi les récepteurs cholinergiques muscariniques M<sub>1</sub> occasionnant une sécheresse de la bouche, une vision trouble ou de la constipation. Ils peuvent aussi bloquer des récepteurs histaminiques H<sub>1</sub> entraînant une prise de poids et de la somnolence ou bloquer des récepteurs adrénergiques α<sub>1</sub> occasionnant certains effets indésirables cardiovasculaires comme l'hypotension orthostatique et la somnolence (CPS, 2018). Évidemment, tous les neuroleptiques de première génération ne causent pas les mêmes effets indésirables ni la même intensité de symptômes.

Les neuroleptiques atypiques occasionnent moins d'effets indésirables que leurs prédécesseurs, particulièrement les effets extrapyramidaux, grâce à leur action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>. Cependant, ils interagissent avec de nombreux autres récepteurs et systèmes de neurotransmetteurs qui contribuent à leur effet thérapeutique, mais aussi à une panoplie d'effets indésirables variables d'un produit à l'autre. Par exemple, le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques M<sub>1</sub>, des récepteurs histaminiques H<sub>1</sub> et des récepteurs α<sub>1</sub>-adrénergiques peuvent entraîner de l'hypotension orthostatique et une sédation. Les

neuroleptiques atypiques sont aussi à risque de provoquer des effets indésirables cardiométaboliques comme : prise de poids, obésité, dyslipidémie, diabète, maladie cardiovasculaire et même la mort prématurée. Mais ils n'ont pas tous le même niveau de risque métabolique. Par exemple, la ziprazidone, l'aripiprazole et la lurazidone présentent un faible risque métabolique. La rispéridone, la palipéridone et la quétiapine présentent un risque moyen (surtout une prise de poids), tandis que la clozapine et l'olanzapine présentent des risques élevés (Stahl, 2015). Il convient de préciser que le risque cardiométabolique n'est pas nécessairement une préoccupation importante en contexte de cancer avancé. On se préoccupe davantage de l'akathisie qu'ils peuvent occasionner lorsqu'ils sont prescrits concomitamment à d'autres agents antinauséeux, de la sédation qu'ils peuvent entraîner et des effets anticholinergiques (augmentant le risque de délirium, constipation, sécheresse de la bouche et rétention urinaire) particulièrement chez les patients faisant usage d'analgésiques opioïdes ou d'agents antimuscariniques qui sont souvent prescrits en phase avancée de cancer (Grassi et al. 2014). L'hyperprolactinémie peut aussi devenir un problème, particulièrement chez les patients ayant un cancer du sein.

### 3.3.5 Psychostimulants

Malgré un faible nombre d'études de grande qualité sur le sujet, certains patients atteints de cancer avancé se voient prescrire des psychostimulants comme le méthylphénidate pour soulager les symptômes dépressifs, la sédation induite par les opioïdes, le manque de concentration, la douleur, mais surtout la fatigue liée au cancer (Minton et al. 2011 ; Homsy, Walsh et Nelson, 2000 ; Bruera et Neuman, 1998). Le méthylphénidate a une structure et un mécanisme d'action similaire aux amphétamines (Minton et al. 2011). Il agit en bloquant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline contribuant à augmenter la disponibilité de ces deux neurotransmetteurs dans la synapse, mais contrairement aux amphétamines, le méthylphénidate n'est pas lui-même absorbé dans le terminal noradrénergique et dopaminergique par le transporteur (Stahl, 2015). Pour les patients en phase terminale, le court délai d'action des psychostimulants comparativement aux antidépresseurs est un élément positif quand le clinicien veut soulager un patient rapidement malgré un pronostic court (Minton et al. 2011).

#### 3.4.5.1 Mises en garde

La plupart des psychostimulants, dont le méthylphénidate, sont contre-indiqués en cas de maladies cardiovasculaires principalement à cause des effets sympathomimétiques des stimulants. Entre autres, le méthylphénidate peut augmenter la tension artérielle, le pouls et entraîner de la tachycardie, des arythmies cardiaques et même de l'angine (Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques [CPS], 2018). La nervosité et l'insomnie sont des réactions indésirables très courantes survenant au début du traitement de même qu'une diminution de l'appétit, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et une sécheresse de la bouche (CPS, 2018). Ce sont des symptômes parfois déjà présents qui peuvent diminuer

grandement la qualité de vie des patients en soins palliatifs, il faut donc s'assurer que les bienfaits des psychostimulants sont plus importants que les effets indésirables qu'ils peuvent occasionner chez cette clientèle vulnérable. Les psychostimulants peuvent aussi avoir des interactions avec les agonistes dopaminergiques directs ou indirects (ex : lévodopa ou ATC) (CPS, 2018). Finalement, l'administration concomitante du méthylphénidate et d'antipsychotiques tel que l'halopéridol n'est pas recommandé puisque ces produits ont des modes d'action opposés. De même, il est déconseillé d'employer le méthylphénidate en même temps que des agents sérotoninergiques (ISRS, millepertuis, plusieurs drogues, certains opioïdes comme la mépéridine, le tramadol, la méthadone et le fentanyl) à cause du risque de syndrome sérotoninergique.

### 3.4 Comparaison des doses utilisées

#### 3.4.1 Conversion en doses équivalentes

Comme les participants consommaient pour la plupart, des médicaments différents et qu'un même individu, à travers le temps, en fonction de l'évolution de son état, pouvait aussi changer de médicament, il fallait trouver une façon de comparer les doses consommées. La littérature identifie deux principales manières de faire. Premièrement, pour certaines classes comme les analgésiques opioïdes, les benzodiazépines, les neuroleptiques et les antidépresseurs, il est possible de calculer une dose équivalente de chaque médicament selon certains facteurs de conversion. Par exemple, pour les analgésiques opioïdes, la dose consommée de tous les différents agents peut être convertie en équivalent morphine. Après avoir comparé plusieurs sources concernant la conversion de doses équivalentes, les facteurs de conversions les plus simples et les plus consensuels ont été sélectionnés et ils sont présentés dans le tableau 1 du mémoire.

#### 3.4.2 Calcul du ratio de la *defined daily dose* (DDD)

Afin de comparer les doses consommées d'un même médicament ainsi que de médicaments différents, on peut calculer un ratio de consommation à partir de la *defined daily dose* (DDD) (Sweileh et al. 2014). Dès le début des années 1970, ce système a commencé à être utilisé dans les études pharmaco-épidémiologiques où il a démontré son intérêt et sa facilité d'utilisation, notamment pour faire des comparaisons entre pays, pour estimer les évolutions des consommations sur de longues périodes ou pour évaluer l'impact de certains événements sur l'évolution de la consommation de certains types de médicaments. Depuis 1996, l'OMS a reconnu le système ATC/DDD comme un standard international à privilégier pour les études sur l'utilisation des médicaments (WHO, 2018). La DDD est une unité de mesure théorique unifiée pour tous les pays permettant de comparer les doses de médicaments (Nosè et Barbui, 2008). Elle est définie comme la dose d'entretien moyenne présumée par jour pour un médicament utilisé dans son indication principale chez un adulte (Seys, et al. 2001). Elle est attribuée par un consensus d'experts de l'Organisation mondiale de la santé (OMS ou WHO) et tient compte de la voie d'administration des médicaments (Seys et al. 2001). Le *World Health Organisation Collaborating*

Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC) publie chaque année un index révisé avec le DDD de chaque médicament (WHOCC, 2018).

Le ratio de DDD consommé est calculé en divisant la dose consommée par le patient par le DDD établi par l'OMS pour chaque médicament. Par exemple, si le patient consomme 1 mg par jour de lorazépam et que le DDD du lorazépam est fixé à 2,5 mg, on peut calculer que le patient consomme un ratio de 0,4 DDD par jour. Par le fait même, si le même patient consomme aussi 20 mg de morphine par jour et que le DDD de la morphine est fixé à 100 mg, on peut dire qu'il consomme un ratio de 0,2 DDD de morphine. Au total, ce patient consommerait 0,6 DDD de médicament si on additionne le ratio DDD du lorazépam et celui de la morphine.

L'objectif principal du système DDD est la présentation de statistiques comparatives sur l'utilisation des médicaments d'un même individu, d'un groupe d'individus et même d'une population (WHO, 2018). Évidemment, les données statistiques sur la consommation des médicaments en ratio de DDD constituent une estimation approximative et non une image exacte de l'usage de ceux-ci, mais la présente étude prévoit observer les différences dans le temps et entre les individus. Le tableau 1 ci-après indique les DDD des médicaments utilisés dans ce projet selon l'index 2018 du Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC, 2018) ainsi que les facteurs de conversion en doses équivalentes lorsque possible.

**Tableau 1 : Defined Daily Dose (DDD) et facteurs de conversion de chaque médicament**

<b>Analgésiques opioïdes</b>		
<b>Nom</b>	<b>DDD*</b>	<b>Facteurs de conversion en équivalent morphine</b>
<b>1</b> buprénorphine	-	-
<b>2</b> codéine	150 mg	0,1
<b>3</b> fentanyl	-	2
<b>4</b> hydromorphone	20 mg	5
<b>5</b> méthadone	-	10
<b>6</b> morphine	100 mg	1
<b>7</b> oxycodone	75 mg	2
<b>8</b> tapentadol	400 mg	-
<b>9</b> tramadol	300 mg	-

\*DDD : Unité de mesure (defined daily dose) pour médication orale utilisée pour calculer le ratio DDD.

<b>Analgésiques non opioïdes</b>		
<b>Nom</b>	<b>DDD*</b>	<b>Facteurs de conversion</b>
<b>1</b> acétaminophène	3000 mg	N/A
<b>2</b> célécoxib	200 mg	N/A
<b>3</b> diclofénac	100 mg	N/A
<b>4</b> ibuprofène	1200 mg	N/A
<b>5</b> naproxène	500 mg	N/A

<b>Coanalgésiques</b>		
<b>Nom</b>	<b>DDD*</b>	<b>Facteurs de conversion</b>
1	Delta-9-THC	-
2	baclofène	50 mg
3	cyclobenzaprine	-
4	dantrolène	100 mg
5	dexaméthasone	1,5 mg
6	dronabinol	-
7	gabapentine	1800 mg
8	kétamine	-
9	nabilone	-
10	pamidronate	-
11	prednisone	10 mg
12	prégabaline	300 mg
13	tizanidine	12 mg
14	toxine botulinique	-
15	zolédronate	-

<b>Antidépresseurs</b>		
<b>Nom</b>	<b>DDD**</b>	<b>Facteurs de conversion en équivalent citalopram</b>
1	amitriptyline	75 mg
2	bupropion	300 mg
3	citalopram	20 mg
4	clomipramine	100 mg
5	désipramine	100 mg
6	desvenlafaxine	50 mg
7	doxépine	100 mg
8	duloxétine	60 mg
9	escitalopram	10 mg
10	fluoxétine	20 mg
11	fluvoxamine	100 mg
12	imipramine	100 mg
13	lévomilnacipran	-
14	mirtazapine	30 mg
15	moclobémide	300 mg
16	nortriptyline	75 mg
17	paroxétine	20 mg
18	phénelzine	60 mg
19	sertraline	50 mg
20	tranylcypromine	10 mg
21	trazodone	300 mg
22	trimipramine	150 mg
23	venlafaxine	100 mg
24	vortioxétine	10 mg

\*\*DDD : Unité de mesure (defined daily dose) pour médication orale utilisée pour calculer le ratio DDD.

<b>Neuroleptique</b>			
<b>Nom</b>	<b>DDD**</b>	<b>Facteurs de conversion en équivalent halopéridol</b>	
<b>1</b>	aripiprazole	15 mg	0,27
<b>2</b>	asénapine	20 mg	0,4
<b>3</b>	brexpipraole	-	1
<b>4</b>	chlorpromazine	300 mg	0,02
<b>5</b>	clozapine	300 mg	0,04
<b>6</b>	flupenthixol	6 mg	1
<b>7</b>	fluphénazine	10 mg	1
<b>8</b>	halopéridol	8 mg	1
<b>9</b>	loxapine	100 mg	0,2
<b>10</b>	lurasidone	60 mg	0,1
<b>11</b>	méthotrimépromazine	300 mg	0,03
<b>12</b>	olanzapine	10 mg	0,4
<b>13</b>	palipéridone	6 mg	1,33
<b>14</b>	péricyazine	50 mg	0,42
<b>15</b>	perphénazine	30 mg	0,2
<b>16</b>	pimozide	4 mg	1
<b>17</b>	prochlorpérazine	100 mg	0,133
<b>18</b>	quétiapine	400 mg	0,027
<b>19</b>	rispéridone	5 mg	1
<b>20</b>	thiopropérazine	75 mg	0,4
<b>21</b>	tiotixène	30 mg	0,4
<b>22</b>	trifluopérazine	20 mg	0,4
<b>23</b>	ziprazidone	80 mg	0,033
<b>24</b>	zuclopenthixol	30 mg	0,4

<b>Psychostimulants</b>			
<b>Nom</b>	<b>DDD**</b>	<b>Facteur de conversion</b>	
<b>1</b>	Amphétamines /dexamphétamine	15 mg	N/A
<b>2</b>	atomoxétine	80 mg	N/A
<b>3</b>	guanfacine	3 mg	N/A
<b>4</b>	lisdexamphétamine	30 mg	N/A
<b>5</b>	méthylphénidate	30 mg	N/A

\*\*DDD : Unité de mesure (defined daily dose) pour médication orale utilisée pour calculer le ratio DDD.

<b>Benzodiazépines</b>		
<b>Nom</b>	<b>DDD**</b>	<b>Facteurs de conversion en équivalent lorazépam</b>
<b>1</b> alprazolam	1 mg	2
<b>2</b> bromazépam	10 mg	0,33
<b>3</b> chlordiazépoxyde	30 mg	0,1
<b>4</b> clobazam	20 mg	0,1
<b>5</b> clonazépam	8 mg	4
<b>6</b> clorazépate	20 mg	0,133
<b>7</b> diazépam	10 mg	0,2
<b>8</b> flurazépam	30 mg	0,067
<b>9</b> lorazépam	2,5 mg	1
<b>10</b> midazolam	15 mg	-
<b>11</b> nitrazépam	5 mg	0,2
<b>12</b> oxazépam	50 mg	0,067
<b>13</b> témazépam	20 mg	0,067
<b>14</b> triazolam	0,25 mg	4

Autres sédatifs

<b>Autres sédatifs</b>		
<b>Nom</b>	<b>DDD**</b>	<b>Facteur de conversion</b>
<b>1</b> diphenhydramine	200 mg	N/A
<b>2</b> hydroxyzine	75 mg	N/A
<b>3</b> prométhiazine	25 mg	N/A
<b>4</b> zolpidem	10 mg	N/A
<b>5</b> zopiclone	7,5 mg	N/A

\*\*DDD : Unité de mesure (defined daily dose) pour médication orale utilisée pour calculer le ratio DDD.

## Chapitre 4. Objectifs et méthodologie de recherche

### 4.1 Objectifs de la recherche

#### 4.1.1 Objectif 1 :

L'objectif principal est de décrire les ordonnances et l'usage réel de médicaments psychotropes, analgésiques et coanalgésiques des participants à une étude visant l'amélioration de la qualité de vie en phase avancée de cancer.

#### 4.1.2 Objectif 2 :

L'objectif secondaire est d'explorer l'impact potentiel d'une intervention psychologique visant l'amélioration de la qualité de vie en phase avancée de cancer sur l'usage de médicaments psychotropes, analgésiques et coanalgésiques.

#### 4.1.2 Objectif 3 :

L'objectif tertiaire est d'explorer le lien potentiel entre l'utilisation des différentes classes de médicaments et les scores obtenus aux échelles de mesure de l'anxiété, de la dépression et de la détresse ainsi que le fait d'exprimer de la douleur, chez une cohorte de participants à une étude visant l'amélioration de la qualité de vie en phase avancée de cancer.

### 4.2 Devis de recherche

Ce projet de maîtrise qui s'insère dans une étude clinique randomisée utilise un devis de recherche descriptif et exploratoire puisqu'il cherche premièrement à décrire un phénomène très peu documenté chez la clientèle atteinte d'un cancer avancé particulièrement au Québec : l'usage de médicaments psychotropes et analgésique chez cette clientèle. Une phase exploratoire évaluait l'impact potentiel d'une intervention psychologique spécifiquement conçue pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cancer avancé sur la consommation des différents médicaments, et ce, pour les participants des deux groupes à cinq temps de mesures différents avant, pendant et après l'intervention pour vérifier la pérennité de son effet. Les temps de mesures sont ainsi définis :

- T0 : avant l'intervention (plus précisément, avant la randomisation)
- T1 : à la mi-intervention, soit après 4 séances
- T2 : à la fin de l'intervention, soit après 8 séances
- T3 : six semaines après la fin de l'intervention
- T4 : 12 semaines après la fin de l'intervention.

## 4.3 Hypothèses de recherche

### 4.3.1 Hypothèse 1 :

Les médicaments analgésiques, coanalgésiques et psychotropes occupent une place importante dans le profil pharmacologique des participants à l'étude.

### 4.3.2 Hypothèse 2 :

Tous les participants font usage de plus de médicaments à la fin de l'étude puisque le cancer évolue vers la mort. Cependant, les participants qui ont reçu l'intervention pour améliorer la qualité de vie présentent une augmentation moins significative que ceux du groupe « témoin ».

### 4.3.3 Hypothèse 3 :

Il existe des relations significatives entre l'expression de la douleur, les scores à certaines échelles d'anxiété, de dépression et de détresse et la consommation des psychotropes, analgésiques et coanalgésiques.

## 4.4 Situation du projet dans le cadre d'une étude de plus grande envergure

Ce projet de maîtrise s'insère dans une étude plus vaste intitulée « La recherche de sens suite à un diagnostic de cancer en phase évolutive : intervention cognitive-existentielle pour améliorer la qualité de vie existentielle et globale », menée par Dr Pierre Gagnon et ses collaborateurs de l'Équipe de recherche Michel Sarrazin en oncologie psychosociale et soins palliatifs (ERMOS) et subventionnée par la Société canadienne du cancer (SCC, 2014-2018). Cette étude cherche à mesurer l'impact d'une intervention psychologique de type cognitive-existentielle, sur la qualité de vie existentielle et globale de patients atteints d'un cancer avancé. Malgré que nous partagions le même échantillon et que mes objectifs devaient tenir compte du projet plus vaste, mon projet de maîtrise est complètement différent puisqu'avant tout axé sur le traitement pharmacologique de ces patients. Tel que mentionné précédemment, l'objectif principal de ce mémoire en sciences pharmaceutiques est de décrire l'usage des médicaments psychotropes, analgésiques et coanalgésiques des individus atteints de cancer avancé. De plus, ayant accès aux données du projet l'ERMOS, j'en ai profité pour explorer l'impact potentiel de l'intervention psychologique proposée sur l'usage des médicaments (objectif secondaire). Mais certains choix méthodologiques, dont la sélection des outils de mesures, ont été faits avant mon arrivée dans le projet ce qui a limité mes possibilités d'analyses, particulièrement pour vérifier les hypothèses exploratoires. Par contre, pour l'objectif principal du projet qui était de décrire l'usage des médicaments, j'avais beaucoup plus de possibilités, quoique j'étais limitée aux données fournies par le profil des pharmacies communautaires et l'information donnée par les patients. Les limites de mon projet seront abordées à la section 6.4 du mémoire.

Ma contribution personnelle au projet a débuté à la phase de recrutement. Je suis allée porter des affiches à propos de l'étude dans les salles d'attente de chimiothérapie et de radiothérapie de ma région, le Saguenay–Lac-Saint-Jean. J'ai aussi rencontré divers professionnels de la santé œuvrant auprès des patients atteints de cancer pour leur expliquer l'étude et leur remettre des dépliants explicatifs à donner à leurs patients. Dans la phase conceptuelle du projet, j'ai fait une recension des écrits exhaustive qui m'a permis d'élaborer les objectifs de cette recherche en sciences pharmaceutiques, et de cibler les variables dont j'avais besoin (noms de médicaments, classes pharmacologiques, voies d'administration, posologies, fréquences d'usage, etc.). J'ai ensuite compilé une liste exhaustive de tous les médicaments pouvant être prescrites au Québec dans les classes pharmacologiques choisies (noms génériques et commerciaux) pour faciliter l'extraction des variables. J'ai dû également chercher dans la littérature les différentes méthodes pour calculer des doses en unités équivalentes pour les différentes classes de médicaments, choisir les plus pertinentes pour mon projet afin d'établir des comparaisons, et extraire les bons facteurs de conversion aux médicaments répertoriés. J'ai par la suite créé la base de données qui a servi à recueillir les variables et à faire les analyses avec le logiciel SPSS. Subséquemment, j'ai moi-même analysé les 685 profils pharmacologiques des patients (reçus par fax des pharmacies communautaires) afin d'y recueillir les données nécessaires pour les analyses et je les ai saisis dans la base de données. J'ai aussi programmé les calculs de conversion en doses équivalentes et les ratios DDD pour tous les médicaments. La base de données a ensuite été intégrée à celle du projet plus vaste et j'ai effectué les diverses analyses statistiques nécessaires pour infirmer ou confirmer mes hypothèses de recherches. Pour les analyses plus complexes de l'objectif 2, j'ai reçu l'aide du biostatisticien de la plateforme de recherche clinique et évaluative du CHU de Québec-Université Laval qui a réalisé les analyses avec les modèles de régression linéaire de type GEE (*generalized estimating equation*) sur SAS. Par la suite, j'ai interprété les résultats de toutes ces analyses et rédigé ce mémoire.

#### 4.5 Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour participer au projet, les participants devaient avoir 18 ans ou plus, maîtriser la langue française, être atteints d'un cancer en phase évolutive, ne pas souffrir de troubles cognitifs ou de maladies psychiatriques sévères (ex. idées suicidaires) et s'estimer aptes à participer à huit rencontres téléphoniques hebdomadaires d'une heure. De plus, ils devaient consentir par à ce que leur pharmacie communautaire nous envoie leur profil pharmacologique à cinq reprises pendant la durée de l'étude et à ce qu'on les appelle à chaque fois pour valider la liste des médicaments prescrits et consommés. Finalement, ils devaient s'estimer aptes à remplir les différents questionnaires à chacun des cinq temps de mesure de l'étude. En cas de doute de l'atteinte d'un critère d'inclusion ou d'exclusion lors de l'entrevue d'éligibilité, le dossier médical du patient était analysé par un professionnel pour trancher.

## 4.6 L'échantillon

### 4.6.1 Type d'échantillon

L'échantillon est non probabiliste, mais les stratégies de recrutement ont été multipliées afin de se rapprocher le plus possible de l'échantillon probabiliste. Premièrement, des médecins, infirmières et autres professionnels de la santé œuvrant dans 15 centres participants à travers la province ont été informés des détails de l'étude (envoi de documentation par courriel et par la poste). Ils ont été invités à parler du projet avec leurs patients atteints de cancer et à leur donner nos coordonnées. Certains professionnels ont préféré fournir des listes de patients atteints de cancer à l'équipe de recherche et l'information relative à l'étude leur a été envoyée directement. Les participants d'études antérieures de l'ERMOS ont aussi été ajoutés à la liste d'envoi lorsqu'ils avaient donné leur accord. De plus, des affiches du projet ont été installées dans les cliniques externes d'oncologie et les salles d'attente de chimiothérapie et de radiothérapie de la région de Québec. Les membres de l'équipe de recherche ont aussi présenté l'étude dans des organismes communautaires en lien avec le cancer ainsi qu'à la Maison Michel-Sarrazin. L'information a finalement été diffusée dans les médias sociaux et dans le journal local de plusieurs régions de la province ainsi que par courriel via les listes d'étudiants et employés de l'Université Laval et la liste d'employés du CHU de Québec – Université Laval. Les patients intéressés à participer étaient invités à communiquer avec la coordonnatrice de recherche pour plus de renseignements. S'ils voulaient participer, une évaluation d'éligibilité était programmée par téléphone dans les jours suivants et lorsque le patient était jugé éligible, il pouvait donner son consentement et se joindre au projet. Nous sommes bien conscients du biais de volontariat dans le recrutement de cet échantillon. Celui-ci sera évoqué ultérieurement dans la section sur les limites de l'étude.

### 4.6.2 Taille d'échantillon

L'objectif de recrutement était fixé à 136 participants (68 dans chaque condition) selon le calcul de la taille d'échantillon nécessaire pour détecter une différence significative entre les deux conditions (calculés avec G-Power v3.1  $\alpha = 0,05$  bilatéral, puissance = 0,80,  $d = 1,01$ ), ajusté pour le taux d'abandon probable selon les résultats d'une étude pilote de Gagnon et ses collaborateurs (2008) (Lachin, 1981). Selon cette étude pilote, un taux d'abandon de 25 % avant le T2 (fin de l'intervention) a été estimé. Le calcul permettait même un décrochage de 50 % au T4 (3 mois après la fin de l'intervention). Dans la réalité, c'est 154 patients qui ont été recrutés dans le projet puisque le taux d'abandon s'est avéré plus élevé que l'estimation prévue. Cependant, 16 participants ont abandonné avant la randomisation et un 17<sup>e</sup> a été exclu après la distribution aléatoire à cause d'un critère d'exclusion passé inaperçu à l'entrevue d'éligibilité. L'échantillon final fut donc composé de 137 participants. Par la suite, c'est 37,9 % des participants randomisés qui ont abandonné le projet avant la fin du projet dont 7,2 % sont décédés et 15,7 % ont subi une détérioration grave de leur état de santé les empêchant de continuer.

## 4.7 Répartition aléatoire

Les 137 participants au projet ont été distribués de façon aléatoire dans le groupe intervention et le groupe témoin. Une fois que le patient était jugé admissible et acceptait de participer à l'étude lors d'une entrevue d'éligibilité, il devait donner son consentement verbal pour l'étude. Après que les questionnaires du T0 aient été remplis, les patients étaient randomisés au hasard dans l'un des deux groupes. Une assignation de groupe par numéro d'enregistrement et par numéro de randomisation était générée par informatique et confirmée par courriel au participant avant le début de l'intervention. Le groupe alloué était aussi communiqué au patient par téléphone. Au final, l'échantillon fut composé de 71 participants dans le groupe intervention et 66 dans le groupe témoin. Les analyses d'homogénéité des groupes et la description de ceux-ci seront abordées au chapitre 5.

## 4.8 Échelles de mesure utilisées

Pour la réalisation de l'objectif 3 de l'étude, les scores obtenus à trois différentes échelles d'évaluation de la qualité de vie du projet de Gagnon et ses collaborateurs dans lequel s'insère ma maîtrise ont été utilisés. Une quatrième échelle de laquelle a été extraite la variable dichotomique « douleur oui/non » sera aussi présentée. Le choix des échelles ne sera pas défendu ici puisque ce n'est pas moi qui les ai sélectionnées, mais elles seront détaillées brièvement pour une meilleure compréhension des analyses de l'objectif 3. Une copie de chacune de ces échelles sera annexée au mémoire.

### 4.8.1 Échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier (EHAD)

Échelle validée en anglais ainsi qu'en français pour évaluer les symptômes d'anxiété et de dépression chez des patients hospitalisés (Zigmond & Snaith, 1983). Le questionnaire d'évaluation est rempli par le patient lui-même et est constitué de 14 questions, dont 7 évaluent la composante « anxiété » et 7 autres, la composante « dépression ». Chaque question obtient un score de 0 à 3 donc le score des sous-échelles « anxiété » et « dépression » est de 21 et le score total de l'échelle est de 42. Plus il est élevé, plus la symptomatologie dépressive ou anxieuse est importante. Les deux sous-échelles sont validées pour être utilisées séparément et pour évaluer chacune des composantes individuellement (Bjelland, Dahl, Haug & Neckelmann, 2002). Pour ce qui est de la cohérence interne de cette échelle de mesure, elle est très bonne. Bjelland et al. (2002) rapportent un coefficient de Cronbach moyen à 0,83 (étendue 0,68 à 0,93) pour la sous-échelle « anxiété » et d'un coefficient de Cronbach moyen à 0,82 (étendue 0,67 à 0,90) pour la sous-échelle « dépression ».

### 4.8.2 Death and dying distress scale (DADDS)

Échelle de mesure conçue et validée en anglais pour évaluer la détresse reliée à la mort chez les individus atteints d'un cancer avancé (Lo, Hales, Zimmermann, Gagliese, Rydall & Rodin, 2011 ;

Krause, Rydall, Hales, Rodin & Lo, 2015). Le questionnaire, rempli par le patient, est constitué de 15 questions valant entre 0 et 5 points ce qui signifie un score total entre 0 et 75. Plus le résultat est élevé, plus la détresse est grande. La cohérence interne de cette échelle est très bonne avec un indice alpha de Cronbach à 0,93 (Lo et al. 2011).

#### 4.8.3 Thermomètre de la détresse (DT)

Le thermomètre de la détresse (DT) est un outil de mesure validé à un item qui sert à évaluer la détresse psychologique ressentie par les patients atteints de cancer (Holland, et al. 2010 ; Ransom, Jacobsen & Booth-Jones, 2006 ; Roth et al. 1998). Les patients sont invités à situer l'importance de la détresse ressentie sur un continuum allant de 0 à 10 sur une image de thermomètre. Le thermomètre permet de représenter graphiquement la détresse d'une personne atteinte de cancer qui aurait de la difficulté à l'exprimer verbalement (comme l'échelle numérique de la douleur), 0 étant aucune détresse et 10, la détresse la plus élevée qui soit.

#### 4.8.4 Questionnaire de la qualité de vie de McGill (MQOL)

La variable douleur « oui/non » a été extraite à partir de la partie B du Questionnaire de qualité de vie de McGill ou MQOL (Cohen, Mount, Strobel et Bui, 1995) un outil largement validé pour évaluer la qualité de vie en soins palliatifs selon quatre composantes : symptômes physiques, symptômes psychologiques, bien-être existentiel et conception de la vie. La cohérence interne des différentes composantes de cette échelle est relativement bonne : la sous-échelle des symptômes physiques comporte quatre éléments ( $\alpha = 0,70$ ) ; la sous-échelle des symptômes psychologiques comporte trois éléments ( $\alpha = 0,75$ ) ; la sous-échelle du bien-être existentiel comporte trois éléments ( $\alpha = 0,70$ ) et la sous-échelle de la conception de la vie comporte cinq éléments ( $\alpha = 0,77$ ). Le MQOL complet présente un coefficient alpha de Cronbach à 0,80 (Cohen et al. 1995). Cependant, dans le présent projet, seule la partie B évaluant les symptômes physiques a été utilisée pour créer la variable « douleur : oui/non » (une copie du questionnaire MQOL a été placée à l'Annexe 4). Dans cette section, le participant devait mentionner les trois symptômes physiques qui l'incommodaient particulièrement dans les derniers jours. Si le patient écrivait « douleur » ou autre problème décrivant de la douleur (ex. : crampes, mal de tête, douleur articulaire) on lui attribuait un « oui » et si les symptômes répertoriés n'étaient pas en lien avec la douleur (ex. : difficulté à respirer, constipation, nausée) ou si le patient laissait le champ libre on lui attribuait un « non ».

### 4.9 Implications éthiques

Le projet actuel qui constitue un des volets de l'étude en cours « La recherche de sens suite à un diagnostic de cancer en phase évolutive : intervention cognitive-existentielle pour améliorer la qualité de vie existentielle et globale » de Gagnon et ses collaborateurs a reçu l'approbation du comité d'éthique et de la recherche du CHU de Québec - Université Laval. Le consentement verbal de tous les participants a été obtenu avant le début du projet, lors de l'entrevue d'éligibilité. Ils ont

aussi donné leur autorisation écrite pour la transmission des profils pharmacologiques de leurs pharmacies communautaires. Aussi, l'anonymat et la confidentialité ont été strictement respectés. Tous les dossiers ont été dénominalisés, les dossiers papier étant gardés sous clef et les dossiers informatisés dans un serveur sécurisé au centre de recherche. Puisque les participants au projet étaient pour la plupart très affaiblis par la maladie, il a été primordial de bien leur expliquer l'implication en termes de temps et d'énergie que représentait leur participation à l'étude. Aussi, ils ont été avisés dès l'entrée dans l'étude qu'ils pouvaient interrompre un entretien téléphonique s'ils ne se sentaient plus en mesure de continuer et même se retirer complètement du projet si leur état se détériorait ou pour toute autre raison et révoquer leur consentement en tout temps.

#### 4.10 L'intervention

Les participants du groupe intervention ont bénéficié de huit rencontres téléphoniques hebdomadaires d'une heure avec un travailleur social spécialement formé à l'approche cognitive-existentielle. Basé sur les résultats d'une étude pilote de Gagnon et ses collaborateurs (non publiée), ayant démontré l'efficacité de l'intervention cognitive-existentielle via le téléphone, c'est ce moyen qui a été privilégié pour l'étude actuelle. Le fait que l'intervention soit au téléphone permettait à des individus de toutes les régions du Québec de participer, sans devoir se déplacer. Les participants, souvent affaiblis par le cancer avancé, pouvaient aussi choisir l'horaire des interventions (jour/heure) en fonction de leurs capacités physiques et de leur degré de fatigue. Dans ces rencontres ayant pour objectif l'amélioration de la qualité de vie existentielle et globale, différents thèmes ont été abordés avec les participants : le sens de la vie, la gestion des émotions, l'acceptation de soi et des autres, les projets et réalisations personnelles, les pertes et les deuils ainsi que la mort et la spiritualité. Aussi, différents outils ont été utilisés pour favoriser l'échange avec l'intervenant. Entre autres, un manuel du participant avec toutes les étapes de l'intervention et différentes activités de réflexion à réaliser à la maison pour se préparer aux rencontres, le livre intitulé *Oscar et la Dame Rose* (Éric-Emmanuel Schmitt, 2002), dont certains passages étaient utilisés comme piste de discussion lors des rencontres, un CD de relaxation et finalement, une liste des ressources pouvant venir en aide aux personnes touchées par le cancer leur ont été livrés. L'intervention cognitive-existentielle sera expliquée plus en détail à la section 3.2.6 du mémoire. Les participants du groupe témoin quant à eux, continuaient de recevoir les soins et le soutien standard de l'équipe traitante de leur établissement de santé. On leur a aussi fait parvenir la liste des ressources disponibles en oncologie, mais ils ne participaient pas à l'intervention cognitive-existentielle via les rencontres téléphoniques hebdomadaires.

#### 4.11 Collecte et organisation des données

La collecte des données nécessaires à ce projet de maîtrise en sciences pharmaceutiques s'est effectuée en différents temps. Premièrement, en vue de préparer la collecte, une liste de tous les médicaments psychotropes, analgésiques et coanalgésiques (noms commerciaux et génériques)

commercialisés au Québec a été dressée. Aussi, après l'obtention du consentement écrit de chaque participant, une lettre était envoyée à son pharmacien communautaire l'avisant de sa participation au projet ainsi qu'une copie du consentement. Les coordonnées du centre de recherche leur étaient transmises ainsi que les dates auxquelles il devait nous faire parvenir les profils pharmacologiques du client (cinq temps de mesure). Ainsi, dès la réception des profils, les participants étaient contactés par téléphone pour valider la liste des médicaments prescrits. Ils devaient aussi préciser si les médicaments étaient seulement prescrits ou s'ils étaient utilisés. Lorsque c'était possible pour le patient, on lui demandait de préciser la dose consommée quotidiennement dans le dernier mois, particulièrement pour les médicaments prescrits au besoin (PRN) ou dont l'usage ne respectait pas l'ordonnance régulière. Lorsque le participant était en mesure de préciser une dose quotidienne consommée, le calcul du ratio DDD et la conversion en doses équivalentes ont été réalisés. Finalement, on demandait aussi au participant de nous dire s'il prenait d'autres médicaments que ceux inscrits au profil pharmacologique et de préciser les doses utilisées quotidiennement. Toutes ces données en lien avec les ordonnances et l'usage réel des médicaments (nom, classe pharmacologique, voie d'administration, posologie, dose journalière consommée) ont été saisies dans une banque SPSS.

#### 4.12 Identification des variables

Différentes variables dépendantes ont été utilisées pour effectuer les analyses statistiques du projet. Premièrement, la dose consommée quotidiennement en milligrammes d'équivalent morphine pour les analgésiques opioïdes, en milligrammes d'équivalent lorazépam pour les benzodiazépines, en milligrammes d'équivalent halopéridol pour les neuroleptiques et en milligrammes d'équivalent citalopram pour les antidépresseurs a été calculées pour tous les participants pouvant préciser une dose réelle consommée. Une dose moyenne globale pour toute la durée de l'étude ainsi qu'une dose moyenne pour chaque temps de mesure ont été calculées. Deuxièmement, le ratio DDD moyen consommé pour chaque classe de médicaments a été calculé incluant le ratio DDD moyen pour chaque temps de mesure ainsi que le ratio DDD moyen global pour toute la durée de l'étude. Troisièmement, la somme des ratios DDD moyens consommée pour tous les médicaments psychotropes et la somme des ratios DDD moyens consommés pour tous les médicaments analgésiques (analgésiques opioïdes, analgésiques non opioïdes et coanalgésiques) ont été calculées. Finalement, les scores de certaines échelles de mesure de la qualité de vie ont été calculés : le score global de l'échelle d'anxiété et de dépression (ÉHAD) ainsi que le score de ses sous-échelles « anxiété » et « dépression », le score de l'échelle de détresse liée à la mort (DADDS) ainsi que le score au thermomètre de la détresse (TD). Comme pour les doses de médicaments, un score moyen pour chacune des échelles a été calculé pour toute la durée de l'étude et pour chacun des temps de mesure. Finalement, la variable dichotomique suivante : douleur exprimée oui/non à chacun des temps de mesure a été utilisée pour faire des corrélations avec la consommation des différentes classes de médicaments.

## 4.13. Stratégies d'analyse

### 4.13.1 Analyse : objectif 1

Pour décrire les ordonnances de médicaments psychotropes et analgésiques ainsi que l'usage réel de ces médicaments par les participants de l'étude, la normalité des distributions a d'abord été vérifiée. Ensuite, des analyses descriptives de base ont été réalisées pour décrire dans un premier temps, les ordonnances de chaque classe de médicament et dans un deuxième temps, l'usage des différents médicaments par les participants : fréquences (%), moyennes, minimum-maximum, et écarts-types selon les variables. Toutes ces analyses ont été effectuées avec SPSS version 24.0.

### 4.13.2 Analyse : objectif 2

Pour explorer l'impact de l'intervention psychologique sur l'usage de médicaments psychotropes et analgésiques des participants à l'étude, l'effet « TEMPS » sur les doses consommées en unités équivalentes et en ratio DDD a d'abord été vérifié avec le test de rang de Wilcoxon (paire) avec un intervalle de confiance à 95 %. Ce type d'analyse non paramétrique a été sélectionné puisque les données ne respectaient pas la loi normale. Il a permis de comparer le rang des doses consommées au T0 avec chacun des autres temps (T1, T2, T3 et T4) dans les deux groupes séparément et de vérifier s'il y avait des différences significatives. Ces analyses ont été effectuées avec le logiciel SPSS 24.0.

Dans un deuxième temps, pour tester l'effet de l'intervention sur les doses consommées à travers le temps, plusieurs modèles de régression linéaire GEE (*Generalized estimating equation*) ont été créés. Cette approche a été privilégiée, car elle utilisait une estimation robuste de l'erreur type. Elle a permis de tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées qui est moins sensible à la mal-spécification de la structure de corrélation que le modèle d'ANOVA à mesures répétées. (Wang, 2014). La structure de la matrice de corrélation de travail idéale a été choisie à l'aide du QIC (quasi-critère d'information d'Akaike) minimal pour chaque variable étudiée. Différents modèles de régression linéaire GEE ont été créés avec et sans ajustement de la dose des médicaments à l'entrée à l'étude (T0), ainsi qu'avec et sans interaction GROUPE\*TEMPS. Ces effets ont d'abord été vérifiés dans l'échantillon complet puis dans celui des consommateurs uniquement (participants en mesure de préciser une dose exacte consommée). Dans le cas de comparaisons multiples, l'ajustement de Tukey-Kramer a été appliqué puisque les autres méthodes (ex. : Sidak et Bonferroni) ont été jugées trop conservatrices. Ces analyses plus complexes ont été réalisées avec l'aide du biostatisticien de la plateforme de recherche clinique et évaluative du CHU de Québec-Université Laval avec le logiciel SAS version 9.4. Le niveau de signification statistique bilatéral a été fixé à  $p < 0,05$ .

#### 4.13.3 Analyse : objectif 3

Pour explorer le lien entre les doses de médicaments consommées et les scores obtenus aux différentes échelles de mesure (anxiété, dépression et détresse) ainsi que le fait d'exprimer ou non de la douleur, des analyses de corrélations de Spearman ont été réalisées à l'entrée dans l'étude (T0) puis à la fin de l'intervention (T2). Ces analyses ont été réalisées avec l'aide du logiciel SPSS version 24.0.

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.1 Analyse d'homogénéité des groupes

Des analyses ont été réalisées afin de vérifier si les deux groupes étaient similaires sur les plans du genre, de l'âge, de l'état civil, du niveau d'éducation, de l'occupation, du type de cancer et des troubles psychologiques auto-rapportés. Pour se faire, des tests T pour échantillons indépendants ont été effectués pour comparer les moyennes des variables continues entre les deux groupes. Par la suite, des analyses de khi carré ont été réalisées pour comparer l'occurrence des catégories de variables sociodémographiques dans les deux groupes. Le tableau 2 présente le résultat de ces comparaisons et démontre qu'aucune différence significative n'a été identifiée.

**Tableau 2 : Caractéristiques de base des groupes intervention et témoin (n=137)**

<b>Variables et catégories</b> <small>*pour la variable « âge », la valeur n'est pas exprimée en n (%), mais plutôt en moyenne d'âge en années et écart-type</small>	<b>Intervention N = 72 (%)</b>	<b>Témoin N = 65 (%)</b>	<b>P</b>
<b>ÂGE</b>			
Moyenne d'âge	65,8 ans*	63,6 ans*	
Écart-type	11,1*	8,4*	
<b>SEXE</b>			
Féminin	47 (65,3)	43 (66,2)	
Masculin	25 (34,7)	22 (33,8)	
<b>ÉTAT CIVIL</b>			
Marié/conjoint de fait	45 (62,5)	45 (69,2)	
Célibataire	8 (11,1)	9 (13,8)	
Divorcé/séparé	10 (13,9)	7 (10,8)	
Veuf	9 (12,5)	4 (6,2)	
<b>PLUS HAUT NIVEAU D'ÉDUCATION COMPLÉTÉ</b>			
Primaire	3 (4,2)	2 (3,1)	
Secondaire	15 (20,8)	15 (23,1)	
Professionnel	10 (13,9)	3 (4,6)	
Collégial	6 (8,3)	12 (18,5)	
1 <sup>er</sup> cycle universitaire	28 (38,9)	22 (33,8)	
2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> cycle universitaire	10 (13,9)	9 (13,8)	
Indéterminé	0 (0)	2 (3,0)	<b>&gt; 0,05</b>
<b>OCCUPATION PRINCIPALE</b>			
Salarié temps complet	5 (6,9)	10 (15,4)	
Salarié temps partiel	7 (9,7)	4 (6,2)	
Non salarié	1 (1,4)	0 (0)	
Retraité	50 (69,4)	35 (53,8)	
Étudiant	1 (1,4)	0 (0)	
Prestataire d'assurance invalidité	4 (5,6)	11 (16,9)	
<b>TROUBLE PSYCHOLOGIQUE AUTO-RAPPORTÉ</b>			
Anxiété	31 (43,1)	25 (38,5)	
Dépression	18 (25,0)	13 (20,0)	
Autre trouble psychologique	1 (1,4)	0 (0)	
<b>PRINCIPALES CATÉGORIES DE CANCER</b>			
Sein	19 (26,4)	17 (26,2)	
Respiratoires et intra-thoraciques	11 (16,9)	12 (16,7)	
Organes génitaux féminins	11 (15,3)	8 (12,3)	
Système digestif	8 (11,1)	10 (15,4)	
Organes génitaux masculins	7 (9,7)	4 (6,2)	

## 5.2 Description de l'échantillon

Des 137 participants à l'étude, 34,5 % sont des hommes et 65,5 % des femmes. Les participants de l'étude sont âgés entre 24 et 89 ans avec une moyenne d'âge de 65 ans. Ils sont retraités pour la plupart (66 %) quoique 21 % d'entre eux sont encore sur le marché du travail. Près de la moitié des participants (48 %) détiennent un diplôme universitaire ce qui donne un échantillon de niveau socio-économique relativement élevé. Les principaux cancers qui affectent les participants des deux groupes sont le cancer du sein (25 %), celui des organes respiratoires et intra-thoraciques (17 %) et celui des organes génitaux féminins (14 %). Précisons que 77 % d'entre eux sont atteints d'un cancer métastatique puisque l'étude a été réalisée dans un échantillon de personnes atteintes d'un cancer avancé. Par cancer avancé, on veut dire un cancer en phase évolutive où aucun traitement curatif n'est possible (NIH, 2018). Il s'agit généralement de cancer de stade III ou IV avec de mauvais pronostics ou de cancers métastatiques.

Figure 9 : Répartition des types de cancer des participants à l'étude (n=137)

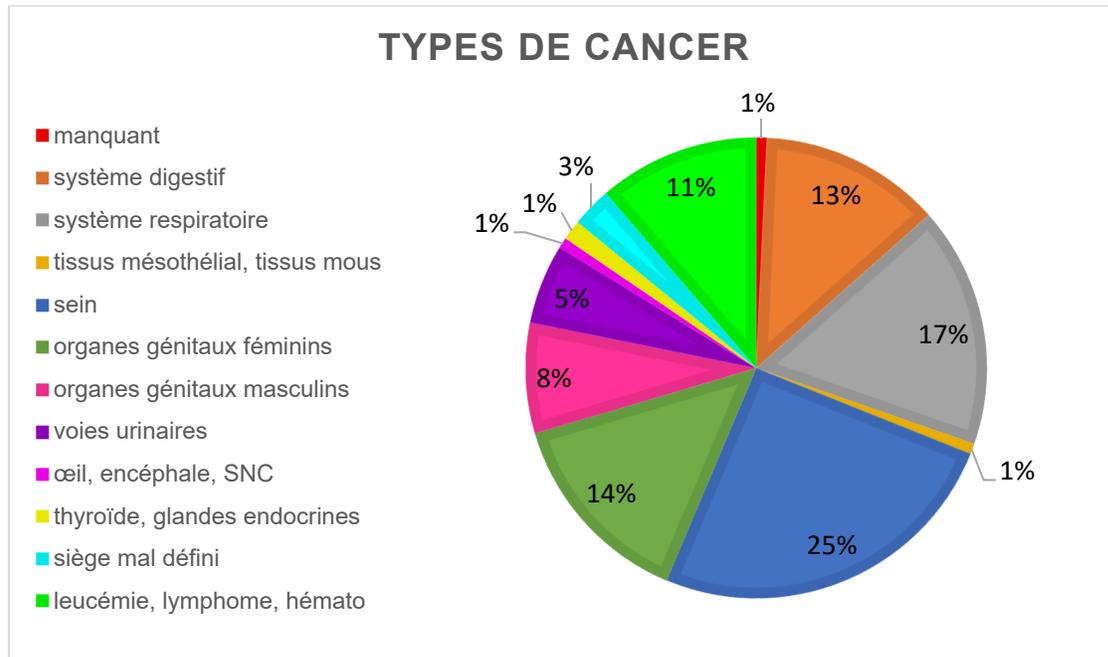


Figure 10 : État civil et occupation principale des participants à l'étude (n=137)

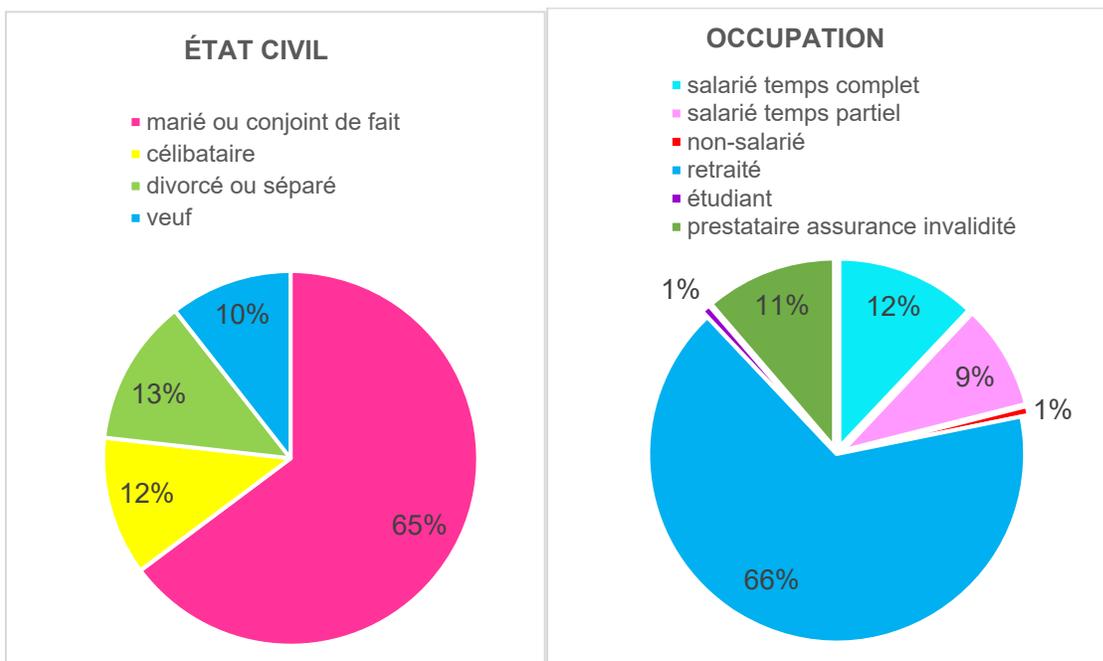
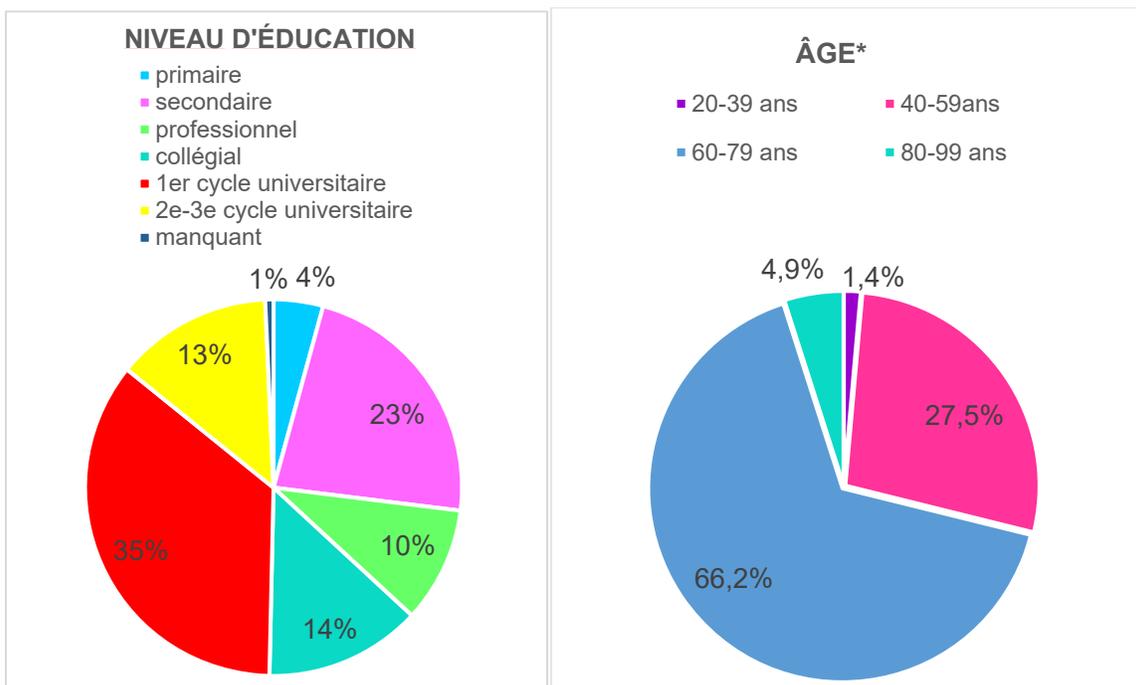


Figure 11 : Niveau d'éducation et tranches d'âge des participants à l'étude (n=137)



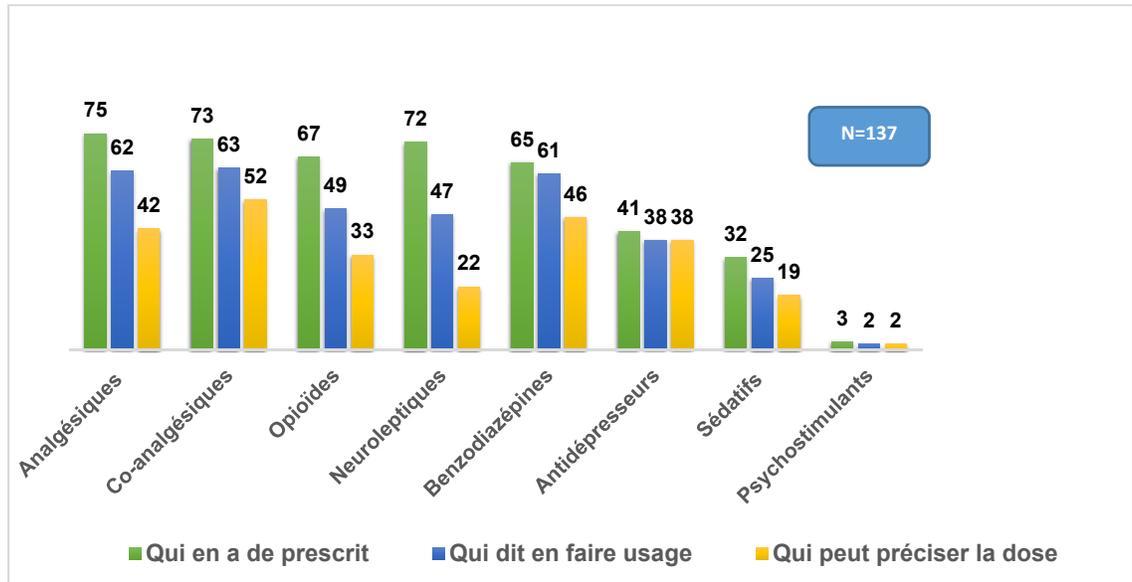
\* Aucun participant n'est âgé de moins de 20 ans même si le critère d'inclusion était  $\geq 18$  ans

### 5.3 Résultats : objectif 1

Afin de mieux saisir les résultats qui seront présentés dans cette section, un bref retour sur la composition de l'échantillon est introduit. Tel que mentionné au chapitre précédent, il y a 137 participants à l'étude (71 dans le groupe intervention et 66 dans le groupe témoin). Pour l'analyse de l'objectif 1, on ne tient pas compte du groupe (intervention ou témoin) dans lequel se situe le patient puisqu'on cherche à décrire l'utilisation des psychotropes, analgésiques et coanalgésiques de tous ces patients atteints de cancer avancé.

La figure 12 ci-dessous, permet de comprendre que ce ne sont pas tous les participants de l'étude qui avaient une ordonnance dans chacune des classes pharmacologiques étudiées. Parmi ceux qui en avaient une, ce n'est également pas tout le monde qui utilisait réellement les médicaments prescrits. Par exemple, plusieurs patients atteints de cancer avancé ont une ordonnance de neuroleptiques en cas de nausées, mais ne l'utilisent pas d'emblée s'ils n'en souffrent pas. Finalement, parmi les utilisateurs réels de chaque classe pharmacologique, très peu étaient en mesure de confirmer la dose journalière consommée de chacun de leurs médicaments dans le dernier mois. Par conséquent, la figure 12 ci-dessous illustre le nombre de participants, parmi les 137, ayant une ordonnance de chacune des classes pharmacologiques (colonnes vertes), le nombre de participants utilisant réellement les médicaments de cette classe (en bleu) et le nombre de participants pouvant préciser la dose journalière consommée des médicaments de cette classe (en jaune).

Figure 12 : Description globale des profils pharmacologiques des 137 participants



Dans le tableau, on constate qu'à part pour les antidépresseurs qui sont généralement consommés de façon régulière conformément à l'ordonnance, l'usage réel des médicaments diffère parfois largement de l'ordonnance. On remarque aussi que pour certaines classes de médicaments, un nombre limité de participants est capable de rapporter avec exactitude la dose journalière consommée. Par exemple, pour 67 participants (48,9 %) ayant une ordonnance d'analgésiques opioïdes, 49 (35,7 %) en font réellement usage et 33 (24,1 %) peuvent nommer avec exactitude la dose quotidienne consommée. Les prochaines pages décriront dans un premier temps, les ordonnances et dans un deuxième temps l'usage réel des huit classes de médicaments suivantes : analgésiques opioïdes, analgésiques non opioïdes, coanalgésiques, neuroleptiques, benzodiazépines, antidépresseurs, sédatifs non-benzodiazépines et psychostimulants. Comme seulement deux participants consommaient des psychostimulants, ces médicaments n'ont pas été considérés dans l'analyse descriptive détaillée.

### 5.3.1 Profil de prescription

#### 5.3.1.1 Fréquence des ordonnances de chaque classe

L'analyse révèle que parmi les huit classes pharmacologiques à l'étude, les plus fréquemment prescrites sont : les analgésiques non opioïdes (54,7 %), les coanalgésiques (53,3 %) les neuroleptiques (52,3 %), les analgésiques opioïdes (48,9 %), les benzodiazépines (47,4 %), les antidépresseurs (29,9 %), les sédatifs (23,4 %) et les psychostimulants (2,2 %).

#### 5.3.1.2 Nombre de médicaments prescrits par participant pour chaque classe

L'analyse des profils pharmacologiques a permis de constater que certains patients avaient plus d'une ordonnance dans chacune des classes étudiées. Le tableau suivant présente le nombre de médicaments prescrits dans chacune des classes pharmacologiques observées pour les participants ayant minimalement une ordonnance de cette classe. Plus des trois quarts (81,8 %) des participants (n=137) ont minimalement une ordonnance de psychotropes alors que certains en ont jusqu'à 8, pour une moyenne de 2,26 psychotropes par personne.

**Tableau 3 : Fréquence d'ordonnance et nombre de médicaments prescrits dans chaque classe\***

CLASSES PHARMACOLOGIQUES	Fréquence (%) n = 137	Max	Moyenne	Écart-Type
ANALGÉSIFIQUES NON OPIOÏDES	75 (54,7)	3	1,34	0,55
COANALGÉSIFIQUES	73 (53,3)	4	1,44	0,70
NEUROLEPTIQUES	72 (52,3)	3	1,26	0,56
OPIOÏDES	67 (48,9)	3	1,34	0,59
BENZODIAZÉPINES	65 (47,4)	3	1,18	0,43
ANTIDÉPRESSEURS	41 (29,9)	2	1,20	0,40
SÉDATIFS	32 (23,4)	2	1,03	0,18
PSYCHOSTIMULANTS	3 (2,2)	1	1,00	0,00
PSYCHOTROPES (TOTAL)	112 (81,8)	8	2,26	1,34

\*chez les participants ayant minimalement une ordonnance

### 5.3.1.3 Description détaillée des médicaments prescrits dans chaque classe

Dans chacune des sous-classes d'analgésiques et de psychotropes, certains médicaments sont davantage prescrits que d'autres. Par exemple, l'acétaminophène et le naproxène sont les deux analgésiques non opioïdes les plus prescrits et représentent respectivement 61,0 et 22,0 % des ordonnances totales d'analgésiques non opioïdes. Le dexaméthasone et la prégabaline sont les deux coanalgésiques les plus prescrits et représentent 34,9 et 29,5 % des ordonnances de coanalgésiques. Finalement, le prochlorpérazine est le neuroleptique le plus prescrit et représente 67,0 % de tous les neuroleptiques prescrits. Le tableau 4 présente les différents médicaments prescrits et la proportion du nombre d'ordonnances par rapport au nombre total des ordonnances dans chacune des classes.

**Tableau 4 : Proportions (%) du nombre d'ordonnances de médicament dans chaque classe**

**Tableau 4.1 Médicaments analgésiques**

<b>ANALGÉSIIQUES NON OPIOÏDES</b>	<b>FRÉQUENCE (N)</b>	<b>PROPORTION (%)</b>
ACÉTAMINOPHÈNE	61	61,0
NAPROXEN	22	22,0
CÉLÉCOXIB	11	11,0
DICLOFÉNAC	3	3,0
IBUPROFEN	3	3,0
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

<b>COANALGÉSIIQUES</b>	<b>FRÉQUENCE (N)</b>	<b>PROPORTION (%)</b>
DEXAMÉTHASONE	36	34,3
PRÉGABALINE	31	29,5
NABILONE	1	1,0
CYCLOBENAPRINE	9	8,6
PAMIDRONATE	16	15,2
ZOLÉDRONATE	2	1,9
PREDNISONE	10	9,5
<b>TOTAL</b>	<b>105</b>	<b>100</b>

<b>ANALGÉSIIQUES OPIOÏDES</b>	<b>FRÉQUENCE (N)</b>	<b>PROPORTION (%)</b>
MORPHINE	20	22,2
HYDROMORPHONE	43	47,8
OXYCODONE	5	5,6
CODÉINE	9	10,0
FENTANYL	5	5,6
TRAMADOL	5	5,6
MÉTHADONE	3	3,3
<b>TOTAL</b>	<b>90</b>	<b>100</b>

Tableau 4.2 Médicaments psychotropes

ANTIDÉPRESSEURS	FRÉQUENCE (N)	PROPORTION (%)
<b>INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE (ISRS) :</b>	13	27,1
CITALOPRAM	7	14,6
SERTRALINE	3	6,3
PAROXÉTINE	2	4,2
ESCITALOPRAM	1	2,1
<b>ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES (ATC) :</b>	9	18,8
AMITRIPTYLINE	7	14,6
DOXÉPINE	1	2,1
NORTRIPTYLINE	1	2,1
<b>INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ET NORÉPINEPHRINE (IRSN) :</b>	19	39,6
VENLAFAXINE	17	35,4
DESVENLAFAXINE	1	2,1
DULOXÉTINE	1	2,1
<b>ANTIDÉPRESSEURS ATYPIQUES* :</b>	7	14,6
BUPROPION	2	4,2
TRAZODONE	2	4,2
MIRTAZAPINE	3	6,3
<b>TOTAL</b>	48	100

\* = Inhibiteurs de recapture de la norépinéphrine et de la dopamine (irnd), inhibiteur de recapture de la sérotonine et antagoniste des récepteurs 5-ht2, noradrénergique et sérotoninergique spécifique.

NEUROLEPTIQUES	FRÉQUENCE (N)	PROPORTION (%)
HALOPÉRIDOL	5	5,5
PROCHLORPÉRAZINE	61	67,0
MÉTHOTRIMÉPRAZINE	2	2,2
OLANZAPINE	12	13,2
QUETIAPINE	9	9,9
RISPÉRIDONE	1	1,1
ARIPIRAZOLE	1	1,1
<b>TOTAL</b>	91	100

BENZODIAZÉPINES	FRÉQUENCE (N)	PROPORTION (%)
LORAZÉPAM	48	62,3
OXAZÉPAM	12	15,6
DIAZÉPAM	1	1,3
NITRAZÉPAM	1	1,3
ALPRAZOLAM	2	2,6
CLONAZÉPAM	7	9,1
TÉMAZÉPAM	4	5,2
BROMAZÉPAM	2	2,6
<b>TOTAL</b>	77	100

AUTRES SÉDATIFS NON-BENZODIAZÉPINES	FRÉQUENCE (N)	PROPORTION (%)
DIPHENHYDRAMINE	1	3,0
ZOLPIDEM	2	6,1
ZOPICLONE	29	87,9
HYDROXYZINE**	1	3,0
<b>TOTAL</b>	33	100

\*\*médicament souvent prescrit pour traiter des allergies et non pour l'effet sédatif

### 5.3.2 Profil de consommation

#### 5.3.2.1 Fréquence d'utilisation de chaque classe

Tel que mentionné précédemment, ce n'est pas parce qu'un médicament est prescrit, que le patient l'utilise réellement. C'est pourquoi cette étude analyse aussi l'utilisation réelle des médicaments par les participants. L'analyse de fréquence révèle que parmi les huit classes à l'étude : les plus utilisées sont : les coanalgésiques (46,0 %), les analgésiques non opioïdes (43,3 %), les benzodiazépines (44,5 %), les analgésiques opioïdes (35,8 %), les neuroleptiques (34,3 %), les antidépresseurs (27,7 %), les sédatifs (18,2 %) et les psychostimulants (1,5 %).

#### 5.3.2.2 Nombre de médicaments consommés par participant pour chaque classe

Dans chacune des sous-classes pharmacologiques, les participants prennent parfois plusieurs médicaments différents. Par exemple, certains consomment jusqu'à 3 analgésiques opioïdes différents et jusqu'à 5 coanalgésiques différents. Près du trois quarts (73,7 %) des participants (101/137) consomment entre 1 et 8 médicaments psychotropes pour une moyenne de 2,07 par participant. Le tableau suivant résume le nombre de médicaments différents consommés dans chacune des classes pharmacologiques étudiées chez les participants faisant usage de cette classe.

**Tableau 5 : Fréquence d'utilisation et nombre de médicaments consommés dans chaque classe\***

<b>CLASSES PHARMACOLOGIQUES</b>	<b>Fréquence (%)</b>		<b>max</b>	<b>moyenne</b>	<b>écart-type</b>
	<b>n = 137</b>				
<b>OPIOÏDES</b>	49	(35,8)	3	1,39	0,64
<b>ANALGÉSQUES</b>	62	(43,3)	3	1,35	0,55
<b>COANALGÉSQUES</b>	63	(46,0)	5	1,71	0,87
<b>ANTIDÉPRESSEURS</b>	38	(27,7)	2	1,21	0,41
<b>NEUROLEPTIQUES</b>	47	(34,3)	3	1,32	0,63
<b>PSYCHOSTIMULANTS</b>	2	(1,5)	1	1,00	0,00
<b>BENZODIAZÉPINES</b>	61	(44,5)	3	1,20	0,44
<b>SÉDATIFS</b>	25	(18,2)	2	1,04	0,20
<b>PSYCHOTROPES (TOTAL)</b>	101	(73,7)	8	2,07	1,36

\*Chez les patients qui utilisent les classes seulement

Le tableau 6 décrit de façon plus approfondie, l'usage multiple de chacune des classes pharmacologiques, c'est-à-dire le nombre de participants utilisant jusqu'à cinq médicaments différents dans chaque classe. On y retrouve aussi la fréquence de participants qui utilisent plus d'un médicament de chacune des classes.

**Tableau 6 : Usage de plusieurs médicaments de chaque classe concomitamment\***

Classes	Participants faisant usage de la classe	Usage de 1 à 5 médicaments					Usage > 1 médicament*	
		Fréquence (n=137)	1	2	3	4	5	Fréquence
<b>Analgésiques opioïdes</b>	49	34	11	4	--	--	15/49	30,6 %
<b>Analgésiques non opioïdes</b>	62	42	18	2	--	--	20/62	32,3 %
<b>Coanalgésiques</b>	63	31	22	8	1	1	32/63	47,6 %
<b>Antidépresseurs</b>	38	30	8	--	--	--	8/38	21,1 %
<b>Neuroleptiques</b>	47	36	7	4	--	--	11/47	23,4 %
<b>Psychostimulants</b>	2	2	---	--	--	--	---	0 %
<b>Benzodiazépines</b>	61	50	10	1	--	--	11/61	18 %
<b>Sédatifs</b>	25	24	1	--	--	--	1/25	4 %

\**parmi ceux en faisant usage*

### 5.3.2.3 Description détaillée du nombre de classes de médicaments utilisées

Certains participants consomment plusieurs des huit classes pharmacologiques étudiées. L'analyse révèle que plus du tiers (41,9 %) d'entre eux consomment plus de trois de ces classes pharmacologiques. Le tableau 7 résume le nombre de classes de médicaments utilisées. Notons ici que cette analyse a été effectuée parmi tous les patients randomisés même s'ils ont abandonné avant le T1, d'où le n=153.

**Tableau 7 : Fréquence de participants faisant usage de plusieurs classes de médicaments**

Nombre de classes utilisées	Fréquence N=153	(%)
<b>Aucune</b>	33	21,6
<b>1</b>	19	12,4
<b>2</b>	37	24,2
<b>3</b>	26	17,0
<b>4</b>	20	13,1
<b>5</b>	13	8,5
<b>6</b>	4	2,6
<b>7</b>	1	0,7

#### 5.3.2.4 Proportion détaillée des médicaments utilisés dans chaque classe

Dans chacune des classes pharmacologiques à l'étude, certains médicaments sont davantage utilisés que d'autres. Voici donc une description détaillée de la proportion d'utilisation de chaque médicament.

**Tableau 8 : Fréquence et proportions (%) d'utilisation de chaque médicament par rapport au nombre total de médicaments utilisés dans chaque classe**

**Tableau 8.1 Médicaments analgésiques et coanalgésiques**

<b>ANALGÉSIFIQUES NON OPIOÏDES</b>	<b>FRÉQUENCE (N)</b>	<b>PROPORTION (%)</b>
ACÉTAMINOPHÈNE	55	65,5
NAPROXÈNE	16	19,0
CÉLÉCOXIB	8	9,5
DICLOFÉNAC	2	2,4
IBUPROFÈNE	3	3,6
<b>TOTAL</b>	<b>84</b>	<b>100</b>
<b>COANALGÉSIFIQUES</b>		
DEXAMÉTHASONE	29	31,5
PRÉGABALINE	30	32,6
NABILONE	1	1,1
CYCLOBENAPRINE	6	6,5
PAMIDRONATE	16	17,4
ZOLÉDRONATE	1	1,1
PREDNISONE	9	9,8
<b>TOTAL</b>	<b>92</b>	<b>100</b>
<b>ANALGÉSIFIQUES OPIOÏDES</b>		
MORPHINE	14	20,6
HYDROMORPHINE	29	42,6
OXYCODONE	5	7,4
CODÉINE	8	11,8
FENTANYL	5	7,4
TRAMADOL	4	5,9
MÉTHADONE	3	4,4
<b>TOTAL</b>	<b>68</b>	<b>100</b>

Tableau 8.2 Médicaments psychotropes

ANTIDÉPRESSEURS	FRÉQUENCE (N)	PROPORTION (%)
<b>INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE (ISRS) :</b>	13	28,3
CITALOPRAM	6	13,0
SERTRALINE	3	6,5
PAROXÉTINE	3	6,5
ESCITALOPRAM	1	2,2
<b>TRICYCLIQUES (AT) :</b>	7	15,2
AMITRIPTYLINE	6	13,0
DOXÉPINE	1	2,2
NORTRIPTYLINE	0	0
<b>INHIBITEURS DE RECAPTURE DE LA SÉROTONINE ET NORÉPINEPHRINE (IRSN) :</b>	18	39,1
VENLAFAXINE	16	34,8
DESVENLAFAXINE	1	2,2
DULOXÉTINE	1	2,2
<b>ANTIDÉPRESSEURS ATYPIQUES* :</b>	8	19,4
BUPROPION	3	6,5
TRAZODONE	2	4,3
MIRTAZAPINE	3	6,5
<b>TOTAL</b>	46	100

\* Antidépresseurs atypiques = inhibiteurs du recaptage de la norépinéphrine et de la dopamine (IRND), inhibiteur du recaptage de la sérotonine et antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2</sub>, noradrénergique et sérotoninergique spécifique.

NEUROLEPTIQUES	FRÉQUENCE (N)	PROPORTION (%)
HALOPÉRIDOL	3	4,8
PROCHLORPÉRAZINE	38	61,3
MÉTHOTRIMÉPRAZINE	2	3,2
OLANZAPINE	10	16,1
QUETIAPINE	7	11,3
RISPÉRIDONE	1	1,6
ARIPIPRAZOLE	1	1,6
<b>TOTAL</b>	62	100

BENZODIAZÉPINES	FRÉQUENCE (N)	PROPORTION (%)
LORAZÉPAM	46	63,0
OXAZÉPAM	11	15,1
DIAZÉPAM	1	1,4
NITRAZÉPAM	1	1,4
ALPRAZOLAM	2	2,7
CLONAZÉPAM	6	8,2
TÉMAZÉPAM	4	5,5
BROMAZÉPAM	2	2,7
<b>TOTAL</b>	73	100

<b>AUTRES SÉDATIFS NON-BENZODIAZÉPINES</b>	<b>FRÉQUENCE (N)</b>	<b>PROPORTION (%)</b>
DIPHENHYDRAMINE	0	0
ZOLPIDEM	1	3,8
ZOPICLONE	24	92,3
HYDROXYZINE	1	3,8
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

<b>PSYCHOSTIMULANTS</b>	<b>FRÉQUENCE (N)</b>	<b>PROPORTION (%)</b>
MÉTHYLPHÉNIDATE	2	100
<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

### 5.3.2.5 Description détaillée des doses consommées pour chaque classe de médicament

Lors des appels téléphoniques aux participants pour valider les informations contenues sur leurs profils pharmaceutiques, ils devaient si possible, préciser la dose de médicament consommée quotidiennement. Tel que la figure 12 le montrait précédemment, un nombre assez limité de participants étaient en mesure de le faire. Plus exactement, 42 participants ont pu confirmer une dose journalière d'analgésiques non opioïdes, 33 d'analgésiques opioïdes, 52 de coanalgésiques, 22 de neuroleptiques, 46 de benzodiazépines, 38 d'antidépresseurs, 19 de sédatifs et 2 de psychostimulants (cette dernière classe n'a donc pas été prise en compte dans le calcul des doses moyennes journalières consommées vu le trop petit nombre de participants en consommant). C'est à partir de ces doses quotidiennes autorapportées que la dose moyenne journalière consommée a pu être calculée en équivalent morphine pour les opioïdes, en équivalent citalopram pour les antidépresseurs, en équivalent halopéridol pour les neuroleptiques et en équivalent lorazépam pour les benzodiazépines respectivement. Le tableau 9 illustre les doses équivalentes moyennes journalières consommées.

**Tableau 9 : Doses équivalentes moyennes journalières consommées**

<b>Classes</b>	<b>Fréquence* n=137</b>	<b>Dose moyenne journalière consommée (mg)</b>	<b>Écart-type</b>	<b>[min-max]</b>
ANALGÉSIFIQUES OPIOÏDES en équivalent morphine	33	63,7	99,40	[0-500]
ANTIDÉPRESSEURS en équivalent citalopram	38	11,5	20,22	[0-80]
BENZODIAZÉPINES en équivalent lorazépam	46	1,7	1,8	[0-12]
NEUROLEPTIQUES en équivalent halopéridol	22	0,7	1,1	[0-5]

\*Fréquence de participants en faisant usage du médicament et pouvant préciser la dose quotidienne utilisée

Le ratio de *defined daily dose* (DDD) moyen a aussi été calculé pour toutes les classes de médicaments lorsque le patient était en mesure de préciser une dose journalière consommée (voir le tableau 10).

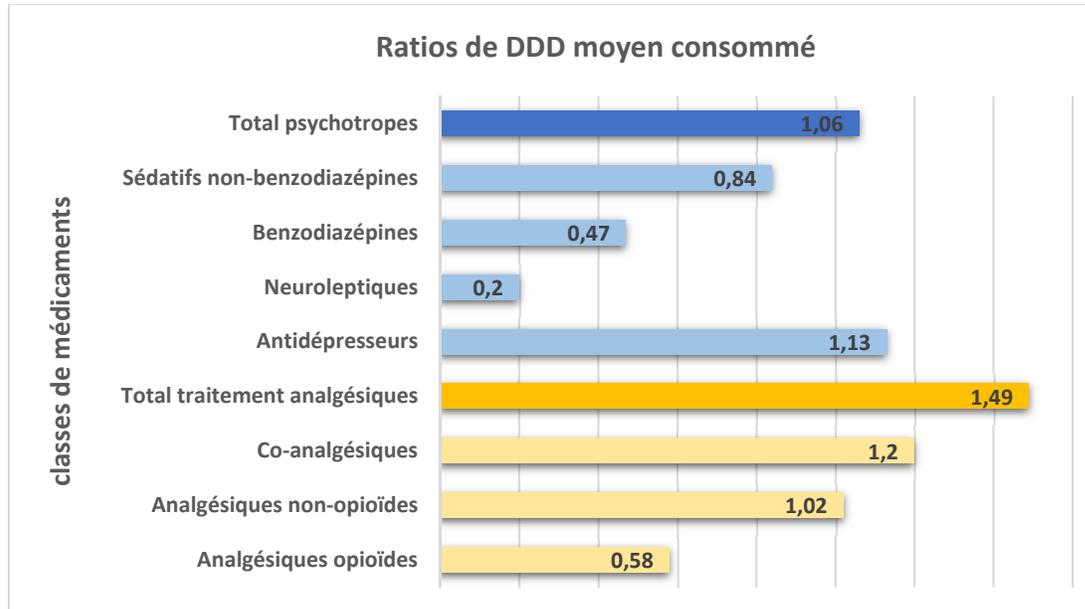
**Tableau 10 : Ratios de DDD moyens consommés**

Classes	Fréquence* n=137	Ratio moyen de DDD consommé	Écart-type	[min-max]
Analgésiques opioïdes	33	0,58	0,52	[0-2]
Analgésiques non opioïdes	42	1,02	0,74	[0-3]
Coanalgésiques	52	1,21	1,96	[0-12]
Antidépresseurs	38	1,13	0,95	[0-4]
Neuroleptiques	22	0,20	0,20	[0-1]
Benzodiazépines	46	0,47	0,38	[0-2]
Autres sédatifs Non-benzodiazépines	19	0,84	0,24	[0-1]

\*Fréquence de participants en faisant usage du médicament et pouvant préciser la dose quotidienne utilisée

La figure 13 illustre les ratios de DDD moyens de chaque classe pharmacologique ainsi que le comparatif des ratios DDD totaux des médicaments analgésiques et des médicaments psychotropes étudiés.

**Figure 13 : Comparaison des ratios de DDD moyens consommés**



### 5.1.3 Interprétation des résultats et comparaison avec la littérature

L'analyse des profils pharmaceutiques démontre que la fréquence des ordonnances de psychotropes chez les patients québécois de l'étude est moins grande que celle de deux études réalisées dans des échantillons de patients en phase avancée de cancer aux États-Unis en 1985 et en Espagne en 2012. Dans l'étude actuelle, 81,8 % des participants (n=137) ont minimalement une ordonnance de psychotrope à leur dossier alors que dans l'étude américaine de 1985, 82,4 % des participants (n=1000) étaient dans cette situation (Jaeger et al. 1985). En Espagne, 82,2 % des participants étaient dans cette situation en 2002 (n=241) et 90,2 % en 2009 (n=325). Il est important de préciser que le taux de prescription n'est pas toujours représentatif du taux d'utilisation réelle des médicaments, particulièrement dans des contextes où la couverture d'assurance médicaments n'est pas très bonne comme aux États-Unis. Dans certains cas, même si une médication est prescrite, la population n'a pas nécessairement le moyen de se la procurer et de l'utiliser. Il est donc important de distinguer les deux : fréquence du nombre d'ordonnances et fréquence d'usage. La figure 12, présentée précédemment, permet de visualiser l'écart entre ces deux variables chez les participants du projet de recherche actuel. Les fréquences indiquées pour chaque classe pharmacologique incluent aussi les médicaments qui ne figurent pas au profil pharmacologique de la pharmacie communautaire, mais divulgués par le patient lors de l'appel de contrôle à chaque temps de mesure (ex. ordonnance d'une autre pharmacie, échantillon donné par le médecin, médicament en vente libre).

Dans l'étude actuelle, 29,7 % des participants qui consomment des psychotropes, en utilisent au moins trois sortes différemment. C'est environ 10 % de moins que le taux de 38,0 % rapporté par Jaeger et ses collaborateurs (1985). Les neuroleptiques représentent la sous-classe de psychotropes la plus prescrite du projet puisque 52,3 % des participants ont au moins une ordonnance à leur profil pharmacologique. C'est un petit peu moins que dans l'étude de Jaeger où 61,0 % des participants en avaient. En soins palliatifs, les neuroleptiques sont davantage prescrits pour leur effet antinauséux que pour leur effet anxiolytique, hypnotique ou antipsychotique (Mazzocato et al. 2000). Certains médecins ont tendance à prescrire des neuroleptiques comme l'halopéridol ou le prochlorpérazine, en prévention même si le patient n'a pas encore de nausées. C'est pourquoi, malgré que les neuroleptiques soient les psychotropes les plus prescrits dans l'étude actuelle, seulement 34,3 % des participants en font réellement usage. Dans l'étude de Dérogatis (1979), par exemple, on a évalué que 91 % des neuroleptiques étaient prescrits pour leurs effets antinauséux. En revanche, nous n'avons pas cette information pour l'étude américaine de 1985 ni pour l'étude actuelle. En utilisant le profil pharmacologique comme outil principal, nous n'avons pas accès à l'indication thérapeutique de chaque médicament prescrit. Dans l'analyse détaillée des médicaments prescrits de l'étude actuelle, on remarque tout de même que le prochlorpérazine représente 67,0 % de tous les neuroleptiques prescrits et 63,0 % de tous les neuroleptiques consommés chez les participants. Dans l'étude de Dérogatis (1979), la

prochlorpérazine était aussi le neuroleptique le plus fréquemment prescrit et le deuxième médicament le plus prescrit de l'étude (toute classe confondue). Les benzodiazépines viennent au deuxième rang des psychotropes les plus fréquemment prescrits (47,4 %) et sont les plus utilisées (44,5 %) dans l'étude actuelle. Le lorazépam est le médicament le plus utilisé de cette classe pharmacologique (63,0 %), suivi par l'oxazépam (15,1 %). Ces résultats corroborent ceux d'une étude québécoise récente portant sur le traitement pharmacologique de l'insomnie en contexte de cancer où le lorazépam représentait 39,3 % des ordonnances contre l'insomnie et l'oxazépam, 17,8 % (Cassault et al. 2011). On constate une évolution dans le choix des médicaments prescrits puisque dans l'étude de 1985, les deux benzodiazépines les plus prescrits étaient le diazépam (54,0 %) et le phénobarbital (34 %). Par contre, cela prendrait davantage d'étude entre celles 1985 et d'aujourd'hui pour étoffer cette comparaison.

Dans un autre ordre d'idées, on remarque que les antidépresseurs semblent de plus en plus prescrits en phase avancée de cancer puisque 26,8 % des participants du projet actuel ont une ordonnance d'antidépresseurs comparativement à 10 % des participants qui avaient une telle ordonnance en 1985 (Jaeger, 1985) et 17,8 % en 2002 (Farriols et al, 2012). Les IRSN représentent plus du tiers (39,1 %) des tous les antidépresseurs utilisés dans l'étude, et la venlafaxine est le médicament le plus fréquent (34,8 %). Au deuxième rang, viennent ex aequo le citalopram, un ISRS et l'amitriptyline, un ATC utilisé par 13 % des participants. Il s'agit d'une diminution importante d'utilisation pour ce médicament qui représentait 87,0 % de tous les antidépresseurs prescrits dans l'étude de Jaeger (1985). Il faudrait une fois de plus, davantage d'études sur le sujet pour que la comparaison soit plus crédible.

En conclusion de cette section, le tableau 11 présente de façon résumée, une comparaison des médicaments psychotropes choisis par les prescripteurs dans les études de 1979, 1985 et dans le projet actuel.

**Tableau 11 : Comparaison du choix des psychotropes prescrits en oncologie\***

	Dérogatis et al. 1979	Jaeger et al. 1985	2018 (Étude actuelle)
<b>Antidépresseurs</b>	Amitriptyline (80,0 %) Imipramine (15,0 %)	Amitriptyline (87,0 %) Imipramine (9,0 %)	Venlafaxine (35,4 %) Amitriptyline (14,6 %) Citalopram (14,6 %)
<b>Neuroleptiques</b>	Prochlorpérazine (83,0 %) Chlorpromazine (11,0 %)	Prochlorpérazine (49 %) Halopéridol (41 %)	Prochlorpérazine (67,0 %) Olanzapine (13,2 %)
<b>Anxiolytiques</b>	Diazépam (74,0 %) Phénobarbital (8,0 %)	Diazépam (54,0 %) Phénobarbital (34,0 %)	Lorazépam (62,3 %) Oxazépam (15,6 %)
<b>Sédatifs/hypnotiques</b>	Flurazépam (71,0 %) Pentobarbital (19,0 %)	Diphenhydramine (66,0 %) Flurazépam (32,0 %)	Zopiclone (87,9 %) Zolpidem (6,1 %)

\*Fréquence [%] du nombre d'ordonnances d'un médicament parmi tous les autres de sa classe pharmacologique

## 5.4 Résultats objectif 2

### 5.4.1 Analyse descriptive : dose en unités équivalentes et en ratio de DDD

Avant de vérifier l'impact de l'intervention cognitive-existentielle sur les doses de médicaments consommées, une analyse descriptive des variables quantitatives (dose en unité équivalente et ratio de DDD) a été générée : moyenne  $\pm$  écart-type (ÉT) et médiane pour les participants des deux groupes. Les tableaux suivants synthétisent ces informations en ratio de DDD pour les médicaments reliés au traitement de la douleur (tableau 12) et les psychotropes (tableau 13). Le tableau 14 synthétise l'information pour les médicaments où il était possible de calculer une dose en unités équivalentes.

**Tableau 12 : Ratios de DDD moyens consommés de médicaments analgésiques et coanalgsiques selon les différents temps de mesure et le groupe**

Variables	Groupe	temps	N*	Ratio DDD moyen	Écart-Type	Intervalle confiance 95 %	médiane
<b>Analgésiques opioïdes (en ratio de DDD)</b>	Intervention	T0	18	0,27	0,34	(0,10 ; 0,44)	0,13
		T1	16	0,32	0,56	(0,02 ; 0,61)	0,10
		T2	15	0,30	0,48	(0,03 ; 0,56)	0,12
		T3	14	0,34	0,52	(0,04 ; 0,64)	0,01
		T4	13	0,29	0,50	(-0,01 ; 0,59)	0,13
	Témoin	T0	16	0,37	0,62	(0,05 ; 0,70)	0,00
		T1	17	0,36	0,50	(0,10 ; 0,62)	0,17
		T2	16	0,45	0,56	(0,15 ; 0,75)	0,30
		T3	16	0,45	0,53	(0,16 ; 0,73)	0,23
		T4	14	0,36	0,41	(0,12 ; 0,60)	0,25
<b>Analgésiques non opioïdes (en ratio de DDD)</b>	Intervention	T0	24	0,71	0,84	(0,35 ; 1,06)	0,38
		T1	24	0,63	0,81	(0,28 ; 0,97)	0,19
		T2	23	0,53	0,81	(0,18 ; 0,89)	0,00
		T3	22	0,71	0,89	(0,31 ; 1,10)	0,38
		T4	21	0,60	0,88	(0,20 ; 1,00)	0,05
	Témoin	T0	18	0,33	0,53	(0,07 ; 0,59)	0,00
		T1	17	0,39	0,63	(0,07 ; 0,72)	0,00
		T2	16	0,28	0,42	(0,05 ; 0,50)	0,00
		T3	16	0,25	0,46	(0,00 ; 0,50)	0,00
		T4	16	0,24	0,35	(0,05 ; 0,43)	0,00
<b>Coanalgsiques (en ratio de DDD)</b>	Intervention	T0	26	0,76	1,43	(0,18 ; 1,34)	0,05
		T1	25	0,62	1,21	(0,13 ; 1,12)	0,17
		T2	23	0,55	1,24	(0,01 ; 1,09)	0,15
		T3	23	0,84	1,53	(0,17 ; 1,50)	0,33
		T4	21	0,75	1,78	(-0,06 ; 1,56)	0,05
	Témoin	T0	25	0,76	1,61	(0,10 ; 1,43)	0,17
		T1	26	0,90	1,61	(0,25 ; 1,55)	0,42
		T2	23	1,02	1,65	(0,31 ; 1,74)	0,50
		T3	22	1,63	2,40	(0,56 ; 2,69)	0,67
		T4	20	1,48	3,00	(0,07 ; 2,88)	0,42

\*pour les participants en faisant usage seulement

Tableau 13 : Ratios de DDD moyens consommés de médicaments psychotropes selon les différents temps de mesure et le groupe

Variables	groupe	temps	N*	Ratio DDD moyen	Écart-Type	Intervalle confiance 95 %	médiane
<b>Antidépresseurs (en ratio de ddd)</b>	Intervention	T0	20	1,18	1,14	(0,65 ; 1,72)	1,00
		T1	17	1,20	1,19	(0,58 ; 1,81)	1,00
		T2	15	1,14	1,02	(0,58 ; 1,70)	1,00
		T3	14	1,25	1,04	(0,65 ; 1,86)	1,00
		T4	12	1,29	1,11	(0,58 ; 2,00)	1,00
	Témoin	T0	18	0,80	0,84	(0,38 ; 1,21)	0,50
		T1	18	0,85	0,80	(0,45 ; 1,24)	0,50
		T2	18	0,84	0,83	(0,43 ; 1,25)	0,50
		T3	17	0,93	0,82	(0,50 ; 1,35)	0,80
		T4	17	0,89	0,85	(0,45 ; 1,32)	0,80
<b>Neuroleptiques (en ratio de ddd)</b>	Intervention	T0	11	0,07	0,15	(-0,03 ; 0,17)	0,00
		T1	11	0,14	0,19	(0,01 ; 0,27)	0,08
		T2	10	0,11	0,16	(-0,01 ; 0,23)	0,05
		T3	8	0,08	0,07	(0,02 ; 0,14)	0,07
		T4	7	0,19	0,19	(0,01 ; 0,36)	0,19
	Témoin	T0	10	0,13	0,27	(-0,06 ; 0,33)	0,03
		T1	10	0,09	0,15	(-0,02 ; 0,20)	0,03
		T2	9	0,07	0,13	(-0,03 ; 0,17)	0,00
		T3	9	0,17	0,27	(-0,04 ; 0,37)	0,00
		T4	7	0,06	0,09	(-0,02 ; 0,14)	0,00
<b>Benzodiazépines (en ratio de ddd)</b>	Intervention	T0	28	0,28	0,38	(0,14 ; 0,43)	0,12
		T1	25	0,23	0,37	(0,08 ; 0,38)	0,06
		T2	24	0,30	0,42	(0,12 ; 0,47)	0,09
		T3	24	0,32	0,47	(0,12 ; 0,52)	0,14
		T4	22	0,31	0,47	(0,11 ; 0,52)	0,09
	Témoin	T0	18	0,34	0,29	(0,19 ; 0,48)	0,40
		T1	18	0,34	0,33	(0,17 ; 0,50)	0,40
		T2	18	0,28	0,30	(0,13 ; 0,44)	0,14
		T3	18	0,32	0,41	(0,12 ; 0,52)	0,14
		T4	17	0,26	0,27	(0,12 ; 0,40)	0,15
<b>Sédatifs non benzodiazépiniques (en ratio de ddd)</b>	Intervention	T0	9	0,56	0,45	(0,21 ; 0,90)	0,67
		T1	8	0,38	0,51	(-0,05 ; 0,81)	0,03
		T2	7	0,50	0,49	(0,05 ; 0,96)	0,50
		T3	7	0,29	0,49	(-0,17 ; 0,74)	0,00
		T4	7	0,54	0,51	(0,07 ; 1,01)	0,75
	Témoin	T0	10	0,61	0,44	(0,29 ; 0,92)	0,71
		T1	10	0,44	0,48	(0,10 ; 0,78)	0,33
		T2	9	0,45	0,45	(0,11 ; 0,80)	0,67
		T3	9	0,48	0,47	(0,12 ; 0,85)	0,67
		T4	9	0,65	0,41	(0,33 ; 0,96)	0,67

\*pour les participants en faisant usage seulement

**Tableau 14 : Doses de médicaments consommés en unités équivalentes selon les différents temps de mesure et le groupe**

<i>Variables</i>	<i>groupe</i>	<i>temps</i>	<i>N*</i>	<i>Dose moyenne</i>	<i>Écart-Type</i>	<i>Intervalle confiance 95 %</i>	<i>médiane</i>
<b>Analgésiques opioïdes (en équivalent morphine)</b>	Intervention	T0	17	26,20	38,17	(6,57 ; 45,82)	0,28
		T1	15	31,69	57,64	(-0,23 ; 63,61)	0,28
		T2	14	23,99	49,96	(-4,85 ; 52,84)	0,03
		T3	13	22,86	51,86	(-8,48 ; 54,20)	0,00
		T4	12	21,56	51,28	(-11,02 ; 54,14)	0,03
	Témoin	T0	15	38,87	94,40	(-13,40 ; 91,15)	0,00
		T1	16	50,54	105,18	(-5,51 ; 106,59)	0,01
		T2	16	50,94	103,20	(-4,05 ; 105,93)	0,04
		T3	16	57,74	102,23	(3,26 ; 112,21)	5,57
		T4	14	56,38	131,19	(-19,37 ; 132,12)	5,00
<b>Antidépresseurs (en équivalent citalopram)</b>	Intervention	T0	20	15,87	23,73	(4,76 ; 26,98)	7,50
		T1	17	14,84	25,94	(1,50 ; 28,18)	0,08
		T2	15	16,82	27,08	(1,82 ; 31,82)	2,01
		T3	14	18,06	27,66	(2,09 ; 34,03)	6,00
		T4	12	19,18	29,68	(0,33 ; 38,04)	5,02
	Témoin	T0	18	4,19	6,65	(0,88 ; 7,49)	0,06
		T1	18	4,96	6,86	(1,55 ; 8,37)	0,06
		T2	18	4,40	8,37	(0,24 ; 8,57)	0,02
		T3	17	5,60	9,33	(0,81 ; 10,40)	0,03
		T4	17	4,53	8,59	(0,11 ; 8,94)	0,03
<b>Neuroleptiques (en équivalent halopéridol)</b>	Intervention	T0	11	0,23	0,61	(-0,18 ; 0,64)	0,00
		T1	11	0,41	0,80	(-0,13 ; 0,95)	0,00
		T2	10	0,30	0,67	(-0,18 ; 0,78)	0,00
		T3	8	0,19	0,37	(-0,12 ; 0,50)	0,00
		T4	7	0,76	0,90	(-0,08 ; 1,59)	0,54
	Témoin	T0	10	0,50	1,11	(-0,29 ; 1,29)	0,00
		T1	10	0,40	0,97	(-0,29 ; 1,09)	0,00
		T2	9	0,22	0,44	(-0,12 ; 0,56)	0,00
		T3	9	0,89	1,69	(-0,41 ; 2,19)	0,00
		T4	7	0,14	0,38	(-0,21 ; 0,49)	0,00
<b>Benzodiazépines (en équivalent lorazépam)</b>	Intervention	T0	28	1,34	2,39	(0,42 ; 2,27)	0,50
		T1	25	1,28	2,53	(0,24 ; 2,33)	0,50
		T2	24	0,97	1,21	(0,46 ; 1,48)	0,42
		T3	24	1,33	2,28	(0,37 ; 2,29)	0,50
		T4	22	0,98	1,24	(0,43 ; 1,53)	0,42
	Témoin	T0	18	0,74	0,66	(0,41 ; 1,07)	1,00
		T1	18	0,81	0,80	(0,41 ; 1,21)	1,00
		T2	18	0,85	1,04	(0,33 ; 1,36)	0,75
		T3	18	0,89	1,08	(0,35 ; 1,43)	0,75
		T4	17	0,83	1,04	(0,29 ; 1,37)	0,50

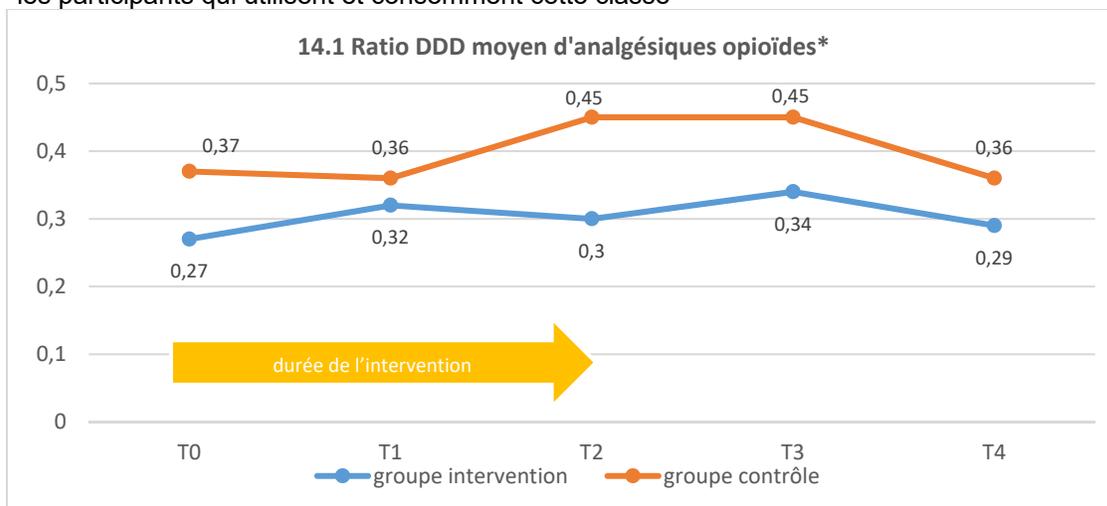
\*pour les participants en faisant usage seulement

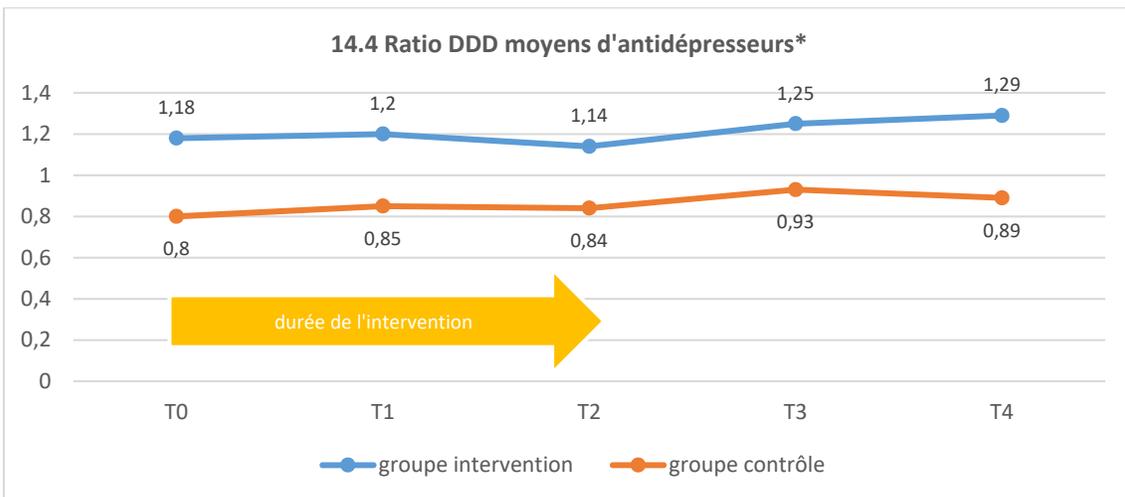
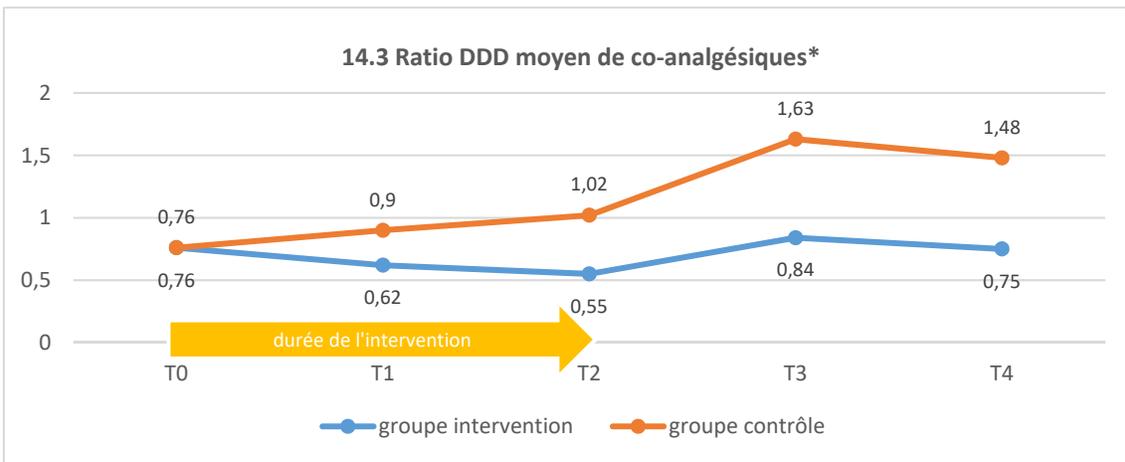
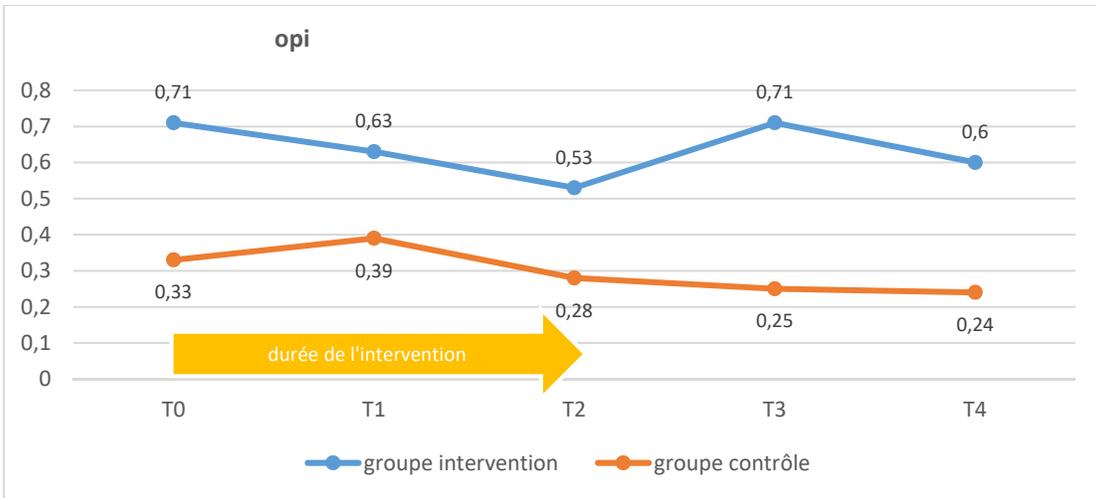
### 5.2.1.1 Évolution des doses dans le temps

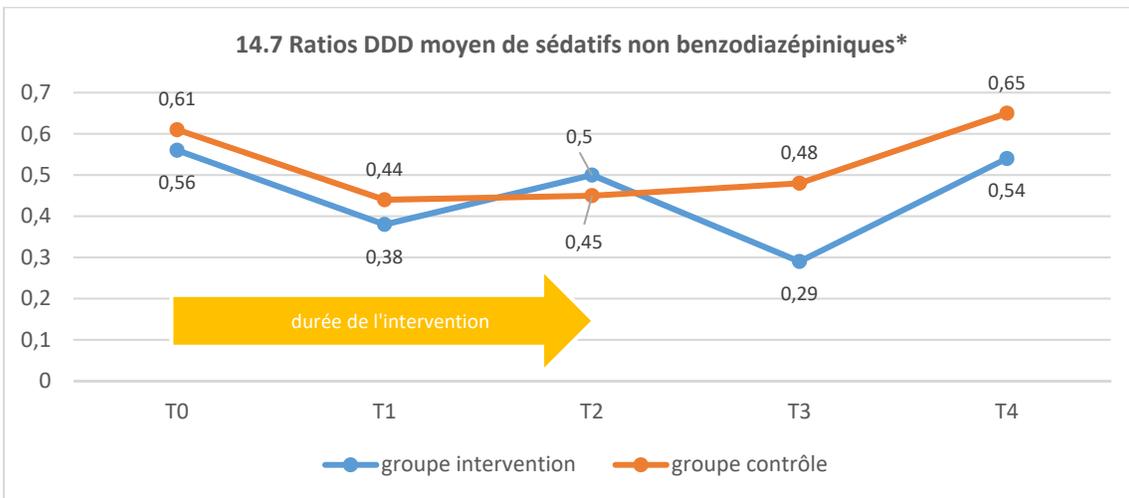
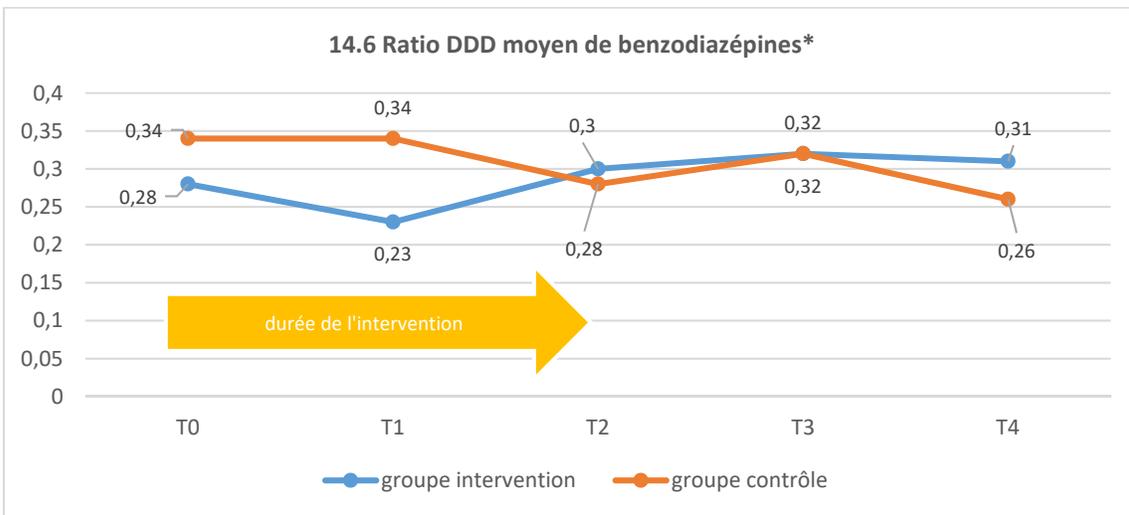
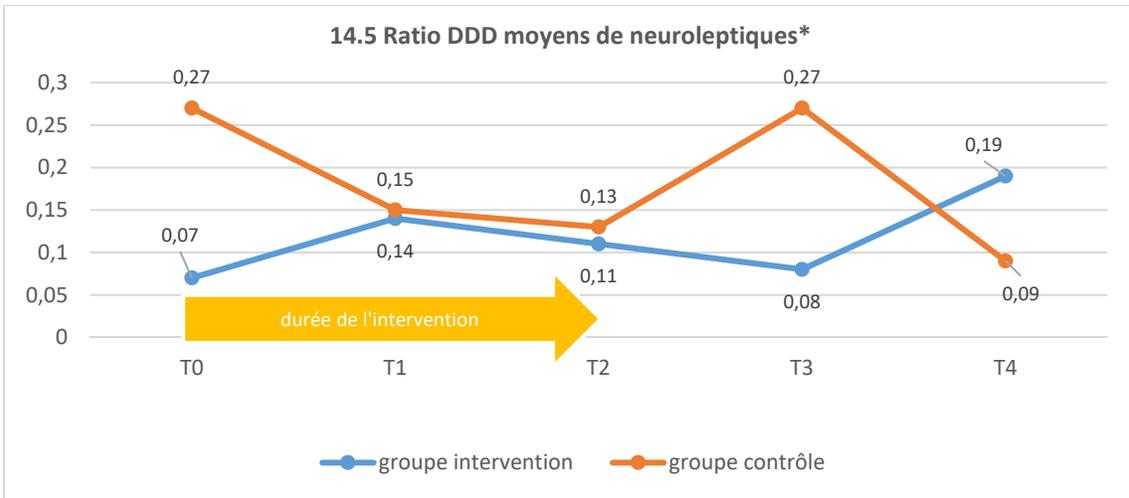
Qui plus est, avant même de vérifier s'il y avait un impact statistiquement significatif de l'intervention sur les doses consommées, l'évolution des doses moyennes de chaque classe de médicaments dans le temps, en ratio de DDD et en doses équivalentes (Figures 14.1 à 14,11), a été schématisée. Cela a été fait dans le but d'observer visuellement l'évolution des deux groupes à travers le temps. Pour illustrer un portrait clinique réaliste et éviter d'obtenir des moyennes journalières de consommation très basses, dues aux patients ne consommant pas ces classes, seuls les patients qui consommaient chacune des classes et qui pouvaient préciser une dose ont été inclus dans le calcul des moyennes. Vous remarquerez que la différence de doses au T0 dans les 2 groupes peut paraître importante pour certaines classes pharmacologiques or, les tests T pour échantillons indépendants qui ont été réalisés révèlent qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative. Le modèle de régression linéaire choisi « *Generalized estimating equation* » (GEE) pour vérifier l'effet de l'intervention et de l'interaction temps\*groupe (voir section 5.2.1.3 qui suit) permettra tout de même de confirmer que le résultat ne change pas selon que l'analyse soit effectuée avec ou sans ajustement des doses au T0.

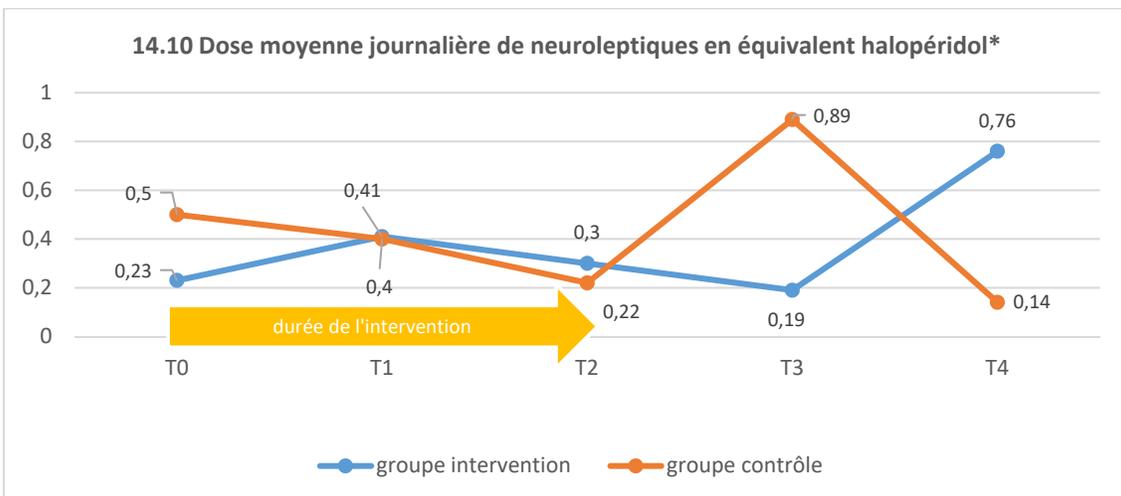
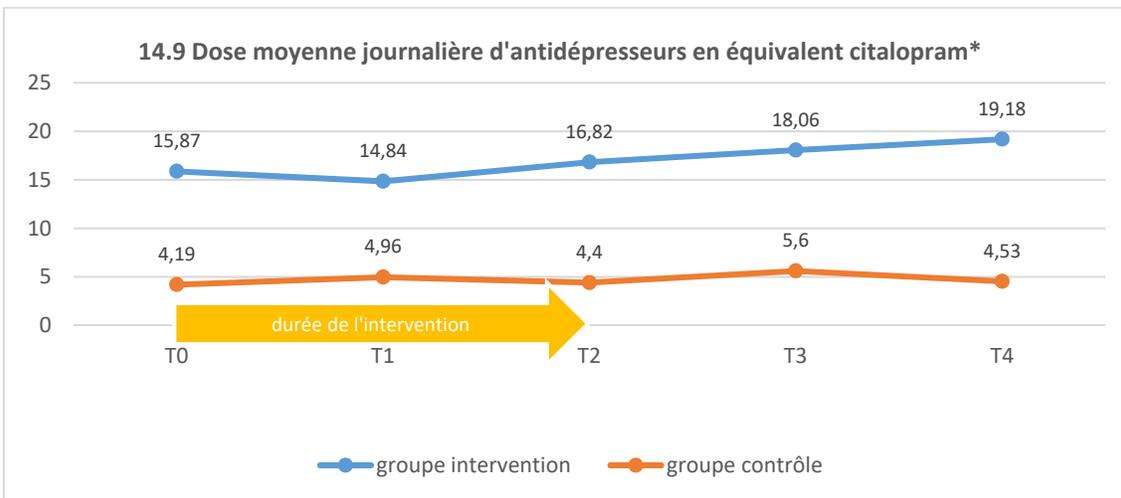
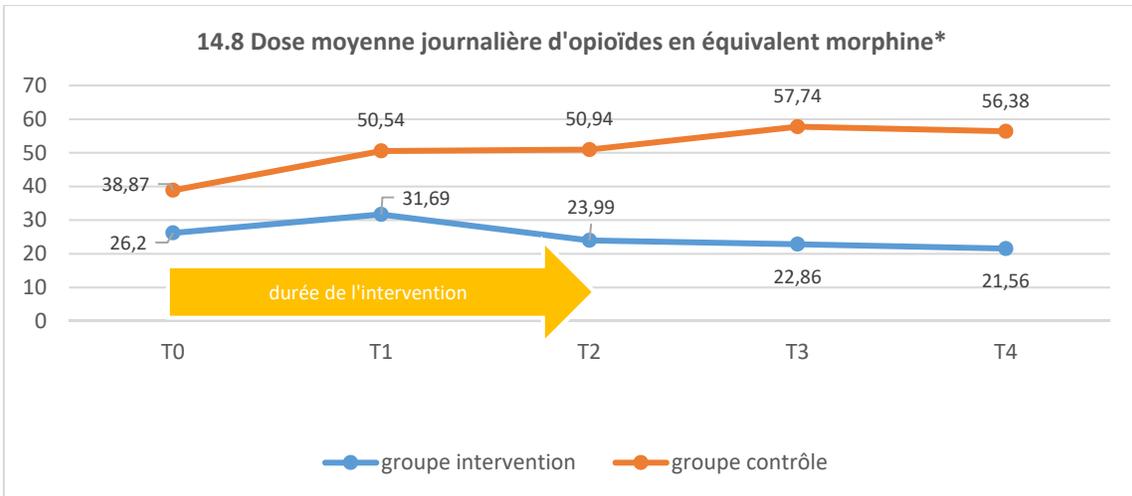
Figure 14 : Évolution des ratios de DDD moyens et des doses équivalentes moyennes des deux groupes dans le temps dans l'échantillon de consommateurs uniquement\*

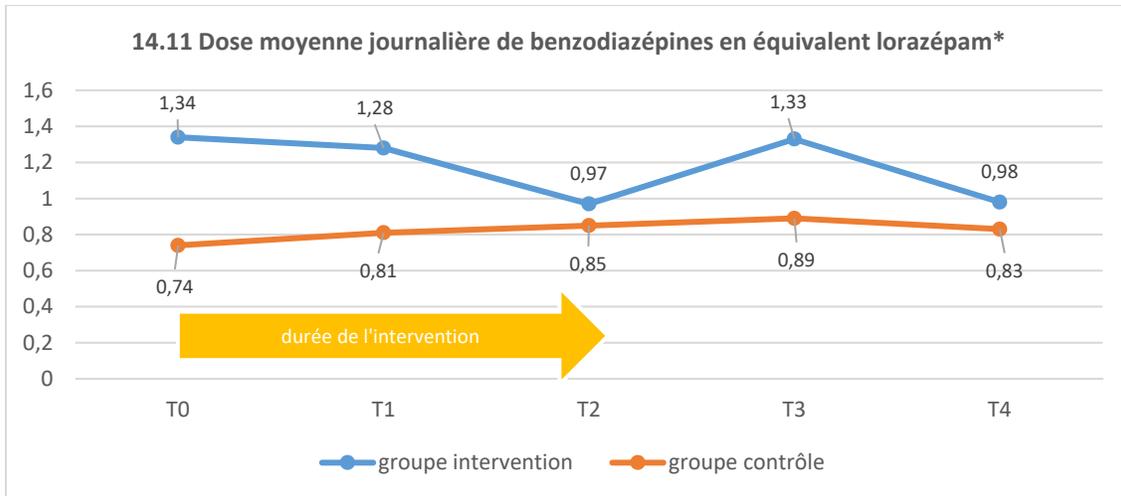
\*les participants qui utilisent et consomment cette classe











#### 5.4.1.2 Test de Wilcoxon

Pour vérifier l'effet de la variable « TEMPS » sur les doses de médicaments utilisées, le test de rang de Wilcoxon (paire) a été effectué avec un intervalle de confiance à 95 %. Cet exercice a été réalisé dans le groupe intervention puis dans le groupe témoin indépendamment en comparant les rangs entre le temps de mesure de base et ceux ultérieurs (T0-T1, T0-T2, T0-T3 et T0-T4). Cette analyse non paramétrique a permis de démontrer qu'il y a des différences significatives selon le temps, dans le groupe intervention dans les doses moyennes de neuroleptiques (en ratio de DDD et en dose équivalente d'halopéridol). En effet, les participants qui reçoivent l'intervention semblent consommer davantage de neuroleptiques au T3 et au T4 qu'à leur entrée dans l'étude. Dans le groupe témoin, ce sont les doses de coanalgsiques (en ratio de DDD) qui sont statistiquement plus élevées au T3 qu'au T0. Le tableau 15 fait état des résultats statistiquement significatifs de cette analyse. Cette analyse ne compare pas encore les deux groupes.

**Tableau 15 : Effet du temps sur les doses moyennes de médicaments consommées**

VARIABLES DÉPENDANTES	GRUPE	COMPARAISON	SCORE Z	P
Coanalgsiques (en ratio de DDD)	témoin	T0 vs T3	-2 378*	0,017
Neuroleptiques (en ratio de DDD)	Intervention	T0 vs T3	-2 124*	0,034
Neuroleptiques (en ratio de DDD)	Intervention	T0 vs T4	-2 023*	0,043
Neuroleptiques (en dose équivalente d'halopéridol)	Intervention	T0 vs T3	-2 120*	0,034
Neuroleptiques (en dose équivalente d'halopéridol)	Intervention	T0 vs T4	-2 023*	0,043

\*un score Z négatif signifie que la dose est significativement plus élevée au T3-T4 qu'au T0

#### 5.4.1.3 Modèles de régression linéaire GEE (Generalized estimating equation)

L'effet du « GROUPE » et de l'interaction GROUPE\* TEMPS sur les doses consommées à travers des cinq périodes à l'étude a été vérifié avec les modèles de régression linéaire GEE. Ces analyses ont été réalisées dans l'échantillon complet puis dans l'échantillon de consommateurs uniquement (c'est-à-dire en excluant les participants qui ne consommaient pas la classe de médicament évaluée). De plus, tel que mentionné précédemment, malgré qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été démontrée entre les doses au T0 dans les deux groupes, l'analyse de régression linéaire GEE a aussi été vérifiée avec ajustement de la dose à l'entrée à l'étude (T0). Le tableau 16, illustre les résultats les plus significatifs ressortant de ces analyses en ce qui concerne l'effet groupe ou l'interaction des deux. On y fait aussi mention de la matrice de corrélation utilisée pour l'analyse puisque le modèle GEE permet de choisir à l'aide du QIC minimal (quasi-critère d'information d'Akaike), la matrice de travail idéal pour chacune des variables étudiée. Le tableau indique aussi si l'analyse dont le résultat semble significatif a été réalisé sur l'échantillon complet (incluant les « 0 ») ou sur l'échantillon de consommateur uniquement (ceux pouvant préciser une doses consommées > 0). Finalement, le tableau indique si le résultat significatif était dans l'analyse qui ajustait la dose moyenne au T0 ou non.

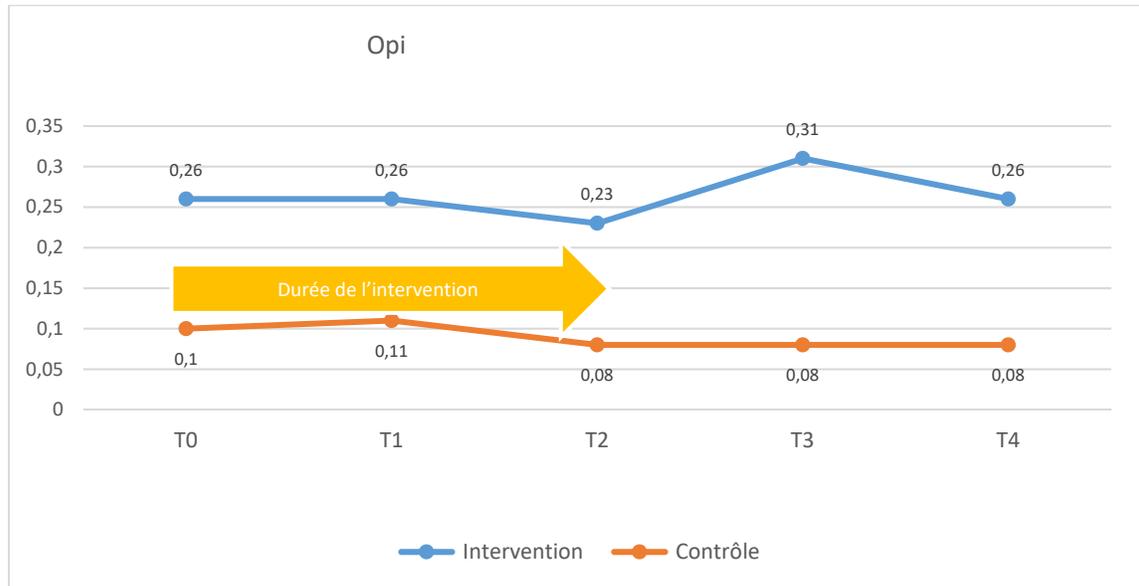
**Tableau 16 : Effets significatifs du groupe ou de l'interaction groupe\*temps sur les doses de médicaments consommées**

Variables dépendantes	Échantillon	Effet	sig	Matrice de corrélation	Ajusté pour la dose moyenne à T0
Analgésiques non opioïdes en ratio DDD	complet	Groupe	<b>p=0,05</b>	Échangeable	Non
	consommateurs	Groupe	p=0,06		
Analgésiques opioïdes en équivalent morphine	complet	Interaction	p=0,08	Échangeable	Oui
	consommateurs	Interaction	p=0,07		
Antidépresseurs en équivalent citalopram	complet	Groupe	p=0,07	AR (1)	Non
	consommateurs	Groupe	p=0,06		

La seule classe de médicaments semble avoir subi un effet statistiquement significatif. Il s'agit d'un effet groupe ( $p=0,05$ ) pour les analgésiques non opioïdes en ratio DDD, dans l'échantillon complet. Une figure illustrant l'évolution des doses d'analgésiques non opioïdes en ratios de DDD a donc été ajoutée pour permettre de mieux visualiser cet effet (figure 15). On y observe entre autre que l'usage des analgésiques non opioïdes semble plus important dans le groupe qui reçoit l'intervention que dans le groupe témoin. On observe une légère diminution pendant l'intervention (entre T1 et T2) mais surtout une augmentation considérable quand l'intervention se termine (groupe intervention) en passant de 0,23 DDD moyen à 0,31 DDD moyen. La consommation du groupe témoin, quant à elle, reste stable entre le T2 et le T4. Précisons ici que le Test T pour échantillon indépendant n'avait pas démontré de différence significative au T0 : ( $t [124]=1 854,$

p=0,67) entre le ratio de DDD moyen dans le groupe intervention (M=0,26, E-T = 0,6) et celui du groupe témoin (M=0,10, E-T=0,32)

Figure 15 : Évolution de la consommation d'analgésiques non opioïdes en ratios de DDD dans l'échantillon complet



## 5.5 Résultats de l'objectif 3

Pour explorer les liens potentiels entre les doses de médicaments consommés par les patients et leurs scores aux différentes échelles de la qualité de vie (anxiété, dépression, détresse) ou la douleur exprimée, une analyse des corrélations de Spearman a été réalisée au T0 (entrée à l'étude) et au T2 (fin de l'intervention). Les doses moyennes consommées en ratio DDD et en doses équivalentes ainsi que les résultats aux différentes échelles présentées à la section 4.8 et la variable dichotomique douleur oui/non ont été corrélées.

### 5.5.1 Analyse des corrélations à l'entrée dans l'étude (T0)

Il n'y a pas de corrélation forte, ni de très forte, entre les scores aux échelles et les doses moyennes de médicaments consommées à l'entrée dans l'étude (T0). Cependant, on retrouve une multitude d'associations faibles ( $r=0,1$  à  $0,3$ ) et moyennes ( $r=0,3$  à  $0,5$ ). En voici les principales :

#### 5.5.1.1 Associations moyennes :

- Plus le score à l'échelle EHAD (sous-échelle anxiété) est élevé, plus la dose moyenne d'antidépresseurs en ratio de DDD ( $r=0,31$ ,  $p<0,0001$ ) et en dose équivalente de citalopram ( $r=0,31$ ,  $p<0,0001$ ) est élevée.

- Plus le score à l'échelle EHAD (score total) est élevé, plus la dose moyenne d'antidépresseurs en ratio de DDD ( $r=0,33$ ,  $p<0,001$ ) et en dose équivalente de citalopram ( $r=0,33$ ,  $p<0,001$ ) est élevée.
- Plus le score à l'échelle DADDS, évaluant la détresse reliée à la mort, est élevé, plus la dose moyenne de coanalgésiques en ratio de DDD ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ) et le ratio DDD total des médicaments analgésiques ( $r=0,33$ ,  $p<0,001$ ) et des médicaments psychotropes ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ) sont élevés.
- Plus le score au thermomètre de détresse est élevé, plus la dose moyenne d'antidépresseurs en dose équivalente de citalopram est élevée ( $r=0,30$ ,  $p<0,001$ ).

#### 5.5.1.2 Associations faibles :

- Plus le score à l'échelle EHAD (sous-échelle anxiété) est élevé, plus la dose moyenne d'analgésiques non opioïdes en ratio de DDD ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ), la dose moyenne de coanalgésiques en ratio de DDD ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ) et le ratio DDD total des médicaments analgésiques ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ) et psychotropes ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ) sont élevés.
- Plus le score à l'échelle EHAD (sous-échelle dépression) est élevé, plus la dose moyenne d'antidépresseurs en ratio de DDD ( $r=0,25$ ,  $p<0,05$ ) et en dose équivalente de citalopram ( $r=0,25$ ,  $p<0,05$ ), la dose moyenne de coanalgésiques en ratio de DDD ( $r=0,20$ ,  $p<0,05$ ) et le ratio de DDD total des médicaments analgésiques ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ) et psychotropes ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ) sont élevés.
- Plus le score total de l'échelle EHAD est élevé, plus la dose moyenne de coanalgésique en ratio de DDD ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ), d'analgésiques opioïdes en équivalent morphine ( $r=0,18$ ,  $p<0,05$ ) et le ratio de DDD total des médicaments analgésiques ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ) et psychotropes ( $r=0,29$ ,  $p<0,001$ ) sont élevés.
- Plus le score à l'échelle DADDS est élevé, plus la dose moyenne d'analgésiques opioïdes en ratio de DDD, ( $r=0,19$ ,  $p<0,05$ ) et en dose équivalente de morphine ( $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ), la dose moyenne d'antidépresseurs en ratio de DDD ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ) et en dose équivalente de citalopram ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ), ainsi que la dose moyenne de benzodiazépines en ratio DDD ( $r=0,19$ ,  $p<0,05$ ) et en dose équivalente de lorazépam ( $r=0,20$ ,  $p<0,05$ ) sont élevées.
- Plus le score au thermomètre de détresse est élevé, plus la dose moyenne de coanalgésiques en ratio de DDD ( $r=0,20$ ,  $p<0,05$ ), la dose moyenne d'antidépresseurs en ratio de DDD ( $r=0,28$ ,  $p<0,05$ ) ainsi que la dose moyenne d'analgésiques opioïdes en équivalent morphine ( $r=0,20$ ,  $p<0,05$ ) sont élevées.
- Plus le score au thermomètre de détresse est élevé, plus le ratio de DDD total des médicaments analgésiques consommés est élevé ( $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ). Il en est de même pour le lien avec le ratio de DDD total des médicaments psychotropes ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ).
- Finalement, le fait d'exprimer de la douleur est faiblement corrélé avec la dose moyenne d'opioïdes consommés en ratio de DDD ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ) et en dose équivalente de

morphine ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ), ainsi qu'avec la dose moyenne d'analgésiques non opioïdes en ratio de DDD ( $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ).

### 5.5.2 Analyse des corrélations à la fin de l'intervention (T2)

Encore une fois, il n'y a pas de fortes ni de très fortes corrélations entre les scores aux échelles nommées précédemment et les doses moyennes de médicaments consommées. Cependant, on retrouve encore quelques associations de faible ( $r=0,1$  à  $0,3$ ) et moyenne ( $r=0,3$  à  $0,5$ ) intensité.

#### 5.5.2.1 Associations moyennes :

- Plus le score à l'échelle DADDS est élevé, plus la dose moyenne d'antidépresseurs en équivalent citalopram est élevée ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ) et le ratio de DDD total des médicaments psychotropes ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ) est élevé.

#### 5.5.2.2 Associations faibles :

- Plus le score à l'échelle EHAD (sous-échelle anxiété) est élevé, plus la dose moyenne d'antidépresseurs en ratio de DDD ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ), et en dose équivalente de citalopram ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ) ainsi que le ratio de DDD total des médicaments psychotropes ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ) sont élevés.
- Plus le score à l'échelle EHAD (sous-échelle dépression) est élevé, plus la dose moyenne de coanalgésiques en ratio de DDD ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ), la dose moyenne d'analgésiques opioïdes en équivalent morphine ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ) et le ratio de DDD total des médicaments analgésiques ( $r=0,24$ ,  $p<0,05$ ) et des médicaments psychotropes ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ) sont élevés.
- Plus le score total de l'échelle EHAD est élevé, plus la dose moyenne d'analgésiques opioïdes en ratio de DDD ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ) et en dose équivalente de morphine ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ), la dose moyenne d'antidépresseurs en ratio de DDD ( $r=0,25$ ,  $p<0,05$ ) et en dose équivalente de citalopram ( $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ) et le ratio de DDD total des médicaments psychotropes ( $r=0,25$ ,  $p<0,001$ ) sont élevés.
- Plus le score à l'échelle DADDS est élevé, plus la dose moyenne d'analgésiques opioïdes en ratio de DDD, ( $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ) et en dose équivalente de morphine ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ), la dose moyenne d'analgésiques non opioïdes en ratio de DDD ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ), la dose moyenne de coanalgésiques en ratio de DDD ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ) et le ratio de DDD total des médicaments analgésiques consommés sont élevés ( $r=0,25$ ,  $p<0,05$ ).
- Plus le score au thermomètre de détresse est élevé, plus la dose moyenne d'analgésiques opioïdes en ratio de DDD ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ) et en dose équivalente de morphine ( $r=0,27$ ,  $p<0,05$ ) et le ratio de DDD total des médicaments analgésiques consommés ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ) sont élevés.
- Finalement, le fait d'exprimer de la douleur est faiblement corrélé avec la dose moyenne d'opioïdes consommés en ratio de DDD ( $r=0,20$ ,  $p<0,05$ ).

### 5.5.3 Les corrélations les plus fortes

Lors des analyses de corrélations réalisées précédemment, certaines associations très fortes ( $\geq 80\%$ ) ont été constatées. Elles concernaient toujours deux échelles de mesure entre elles (ex. : EHAD avec DADDS) ou deux doses de même classe pharmacologique en ratio DDD et en doses équivalentes. Malgré que ces résultats ne servent pas à confirmer ou infirmer l'hypothèse 3, ils peuvent renforcer le choix des échelles et des méthodes de conversion en dose équivalentes. Par exemple, à l'entrée dans l'étude (T0), le lien entre le score à l'échelle EHAD est positif à plus de 80 % avec le score de la sous-échelle anxiété ( $r=0,91$ ,  $p<0,0001$ ) ainsi qu'avec celui de la sous-échelle dépression ( $r=0,83$ ,  $p<0,0001$ ). On retrouve la même situation à la fin de l'intervention. Ceci n'est pas une surprise puisque le score total de l'échelle EHAD est composé de la somme des scores des composantes « anxiété » et « dépression » et que la cohérence interne des différentes composantes de cette échelle est très bonne. Le lien fort entre les doses moyennes de médicaments exprimées en ratios de DDD et en doses équivalentes vient quant à lui renforcer la méthode de conversion en ratio DDD choisi pour cette étude. Par exemple, le lien entre les doses d'analgésiques opioïdes en ratio DDD et en dose équivalente de morphine est positif à plus de 80 % à tous les temps de mesure. Ce constat est aussi vrai pour les antidépresseurs, les neuroleptiques et les benzodiazépines dont les doses en ratio DDD et en dose équivalente de citalopram, halopéridol et lorazépam respectivement, sont aussi corrélées à plus de 80 % voire des corrélations de 1 dans le cas des neuroleptiques à tous les temps de mesures.

Le tableau 17 montre les résultats des corrélations très fortes ( $\geq 80\%$ ) et dont la valeur de p est inférieure à 0,001. Elles y sont classées par temps de mesure.

**Tableau 17 : Associations fortes à chacun des temps de mesure**

**T0 :**

	<b>Variables</b>	<b>Corrélation (r)</b>	<b>IC 95 %</b>
EHAD anxiété	EHAD score total	0,91	0,87-0,93
EHAD dépression	EHAD score total	0,83	0,77-0,88
Ratio DDD opioïdes	Analgésiques opioïdes en dose équivalente de morphine	0,93	0,91-0,95
Ratio DDD antidépresseurs	Antidépresseurs en dose équivalente de citalopram	0,98	0,97-0,99
Ratio DDD antidépresseur	Ratio DDD total des psychotropes	0,74	0,65-0,81
Ratio DDD neuroleptiques	Neuroleptiques en dose équivalente d'halopéridol	1	1-1
Ratio DDD benzodiazépines	Benzodiazépines en dose équivalente de lorazépam	0,99	0,99-0,99

**T1 :**

	<b>Variables</b>	<b>Corrélation (r)</b>	<b>IC 95 %</b>
EHAD anxiété	EHAD score total	0,90	0,85-0,93
EHAD dépression	EHAD score total	0,85	0,79-0,90
Ratio DDD opioïdes	Analgésiques opioïdes en dose équivalente de morphine	0,97	0,96-0,98
Ratio DDD antidépresseurs	Antidépresseurs en dose équivalente de citalopram	0,98	0,98-0,99
Ratio DDD neuroleptiques	Neuroleptiques en dose équivalente d'halopéridol	1	1-1
Ratio DDD benzodiazépines	Benzodiazépines en dose équivalente de lorazépam	0,99	0,99-0,99

**T2 :**

	<b>Variables</b>	<b>Corrélation (r)</b>	<b>IC 95 %</b>
EHAD anxiété	EHAD score total	0,88	0,83-0,92
EHAD dépression	EHAD score total	0,82	0,74-0,87
Ratio DDD opioïdes	Analgésiques opioïdes en dose équivalente de morphine	1	0,99-1
Ratio DDD antidépresseurs	Antidépresseurs en dose équivalente de citalopram	0,99	0,98-0,99
Ratio DDD coanalgésiques	ratio DDD total des analgésiques	0,83	0,76-0,88
Ratio DDD neuroleptiques	Neuroleptiques en dose équivalente d'halopéridol	1	1-1
Ratio DDD benzodiazépines	Benzodiazépines en dose équivalente de lorazépam	0,97	0,96-0,98

**T3 :**

	<b>Variables</b>	<b>Corrélation (r)</b>	<b>IC 95 %</b>
EHAD anxiété	EHAD score total	0,92	0,88-0,94
EHAD dépression	EHAD score total	0,85	0,78-0,90
Ratio DDD opioïdes	Analgésiques opioïdes en dose équivalente de morphine	1	1-1
Ratio DDD antidépresseurs	Antidépresseurs en dose équivalente de citalopram	0,98	0,98-0,99
Ratio DDD coanalgésiques	ratio DDD total des analgésiques	0,86	0,80-0,90
Ratio DDD neuroleptiques	Neuroleptiques en dose équivalente d'halopéridol	1	1-1
Ratio DDD benzodiazépines	Benzodiazépines en dose équivalente de lorazépam	0,99	0,98-0,99

T4 :

VARIABLES		Corrélation (r)	IC 95 %
EHAD anxiété	EHAD score total	0,91	0,87-0,94
EHAD dépression	EHAD score total	0,84	0,77-0,89
EHAD score total	Thermomètre de détresse	0,80	0,71-0,86
DADDS score total	Thermomètre de détresse	0,82	0,74-0,88
Ratio DDD opioïdes	Analgésiques opioïdes en dose équivalente de morphine	0,99	0,99-1
Ratio DDD antidépresseurs	Antidépresseurs en dose équivalente de citalopram	0,98	0,98-0,99
Ratio DDD neuroleptiques	Neuroleptiques en dose équivalente d'halopéridol	1	1-1
Ratio DDD benzodiazépines	Benzodiazépines en dose équivalente de lorazépam	0,99	0,98-0,99

## Chapitre 6. Conclusions générales et discussion

### 6.1 Discussion : objectif 1

L'hypothèse 1, concernant l'objectif principal de ce projet, a pu être confirmée. Les médicaments analgésiques, coanalgésiques et psychotropes occupent une place importante dans le profil pharmacologique des participants à l'étude. Concernant le traitement de la douleur, certains mythes ont pu être défaits ; particulièrement l'idée selon laquelle tous les patients en fin de vie prendraient de la morphine ou des opioïdes. En effet, les analyses ont plutôt fait ressortir que les analgésiques non opioïdes, les coanalgésiques et les benzodiazépines étaient davantage utilisés que les opioïdes chez cette clientèle. Cela ne signifie pas nécessairement que les patients soient peu souffrants. On sait qu'environ 50 % des patients hospitalisés dans une unité de soins palliatifs souffrent de douleurs intenses qui ne sont pas soulagées pendant leur hospitalisation (Cabot, Le May et Berner, 2007). Cependant, les résultats de l'étude actuelle suggèrent une prise en charge plus large de la douleur incluant la coanalgésie et le traitement de la souffrance émotionnelle.

En effet, concernant la souffrance émotionnelle, l'arrivée des benzodiazépines au 3<sup>e</sup> rang des médicaments les plus utilisés avec 44,5 % des participants et une dose journalière moyenne de 1,7 mg en équivalent lorazépam, nous permet de penser que les patients atteints de cancer avancé ne sont pas uniquement souffrants sur le plan physique (voir concept de douleur globale, figure 3, chapitre 1). Même si les benzodiazépines sont parfois prescrites dans le but de diminuer la rigidité musculaire, de traiter les convulsions en fin de vie ou les nausées reliées à la chimiothérapie par exemple, elles sont avant tout prescrites pour soulager l'anxiété (Stiefel et al. 1999). Évidemment, il aurait été intéressant de connaître l'indication thérapeutique de chacun des médicaments prescrits. Malheureusement, cette information n'était sur le profil pharmacologique des pharmacies communautaires et les participants n'étaient pas nécessairement en mesure de nous l'indiquer. Selon les données recueillies dans les questionnaires, 40,9 % des participants de l'étude ont rapporté avoir déjà souffert d'anxiété ce qui se rapproche assez bien de la fréquence d'utilisation des benzodiazépines (44,5 %). On retrouve le même phénomène pour les symptômes dépressifs puisque 22,6 % des participants affirment en avoir souffert et que la fréquence d'utilisation des antidépresseurs est de 27,7 %. De plus, lorsque l'on observe la figure 12 qui compare les ratios de DDD moyens consommés, on remarque que les doses d'antidépresseurs sont relativement élevées puisque le ratio de DDD moyen quotidien est de 1,13 DDD, ce qui en fait le ratio de DDD le plus élevé de tous les psychotropes.

Les analyses de l'objectif 1 ont aussi permis de décrire de façon très élaborée les médicaments utilisés par les participants et d'observer l'évolution des dernières décennies, dans le choix des médicaments prescrits par les médecins québécois. Par exemple, les ordonnances d'amitriptyline, antidépresseur le plus prescrit dans les études de Dérogatis et al. 1979 (80,0 %) et Jeager et al.

1985 (87,0 %) se font plus rares en 2018 (14,6 %) alors que la venlafaxine représente maintenant 35,4 % de tous les antidépresseurs prescrits. Il faut prendre en considération que les médicaments disponibles sur le marché ont aussi beaucoup évolué dans les années 90 avec la mise en marché de plusieurs ISRS et des antidépresseurs atypiques (Stahl, 2015). Au niveau des anxiolytiques, le lorazépam (62,3 %) a pris la place du diazépam et du phénobarbital, fréquemment prescrits chez la clientèle atteinte de cancer en 1979 et 1985. Finalement, les « *Z-drugs* » mises en marché dans les années 80, ont transformé le profil de prescription des sédatifs hypnotiques pour aider à soulager les troubles du sommeil chez les patients en oncologie (Stahl, 2015). Ils ont remplacé les médicaments ayant un profil d'effets indésirables moins avantageux tels que le flurazépam, le phénobarbital et le diphenhydramine. En plus de la disponibilité des médicaments selon l'époque, il faut considérer ici que le choix des médicaments tient aussi compte de la structure de la population à l'étude et des caractéristiques des participants : âge, condition de santé, comorbidités, antécédents d'effets indésirables, etc.

Finalement, les analyses de l'objectif 1 ont permis de faire ressortir le fait que plus du tiers des participants (41,9 %) consomment trois classes ou plus de médicaments simultanément parmi les 8 classes pharmacologiques étudiées, comparativement à 32 % dans l'étude de Dérogatis et al. (1979) et 36 % dans l'étude de Stiefel et al. (1990). De plus, ils consomment parfois jusqu'à 3 médicaments différents dans chaque classe et certains consomment jusqu'à 8 psychotropes différents. Qui plus est, toutes les classes pharmacologiques n'ont pas été prises en compte dans cette étude, par exemple : la chimiothérapie per os, l'hormonothérapie, les hypoglycémifiants oraux, les antihypertenseurs, les hypocholestérolémiants, les anticoagulants, les laxatifs ou émoullissants fécaux n'ont pas été analysés. Ainsi, dépendamment de la définition utilisée, il y a matière à se questionner ici un phénomène de polypharmacie, ou polymédication. Encore jusque-là peu abordé dans le contexte des soins palliatifs, c'était le sujet d'une conférence à laquelle j'ai assisté au dernier congrès de l'association québécoise de soins palliatifs à Drummondville, en mai 2018 (Nadeau, 2018). Dans sa définition la plus large, la polypharmacie est décrite comme l'usage de plusieurs médicaments simultanément par un même patient ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments (WHO, 2004, et Ordre des pharmaciens du Québec, 2016). Ce phénomène est fréquent chez les personnes âgées et souvent provoqué par la présence d'une cascade médicamenteuse, soit le fait d'ajouter des médicaments pour contrer les effets indésirables des autres. Les personnes atteintes d'un cancer avancé sont probablement aussi vulnérables que les personnes âgées avec de nombreuses conditions qui affectent la pharmacocinétique des médicaments : le cancer, les traitements antinéoplasiques reçus, l'insuffisance rénale et/ou hépatique et l'état de dénutrition. Il ne faut pas oublier que de façon générale, le cancer touche davantage les personnes âgées. Tel que décrit précédemment, 89 % des cas de cancer diagnostiqués au pays touchent des personnes de 50 ans et plus. Dans l'échantillon actuel, c'est 71,1 % des participants sont âgés de 60 ans et plus.

L'étude présente n'a pas la prétention d'affirmer ici que les participants de l'étude consomment trop ou pas assez de médicaments et ce n'en est pas l'objectif. Les patients en fin de vie souffrent parfois de symptômes complexes et plusieurs médicaments sont parfois nécessaires pour arriver à bout des symptômes les plus réfractaires. Les constats de ce mémoire suggèrent aux cliniciens d'appliquer la même réflexion qu'en gériatrie sur le ratio risques/bénéfices avant de prescrire des médicaments tels que les analgésiques et les psychotropes chez cette clientèle vulnérable. Cette réflexion les amènera peut-être à se questionner aussi sur les autres avenues potentielles pour traiter la souffrance globale des individus atteints de cancer avancé. Tout comme c'est déjà le cas aux États-Unis, en Europe et même en Asie, les grands centres de cancérologie optent pour une pratique intégrative de l'oncologie offrant différentes approches complémentaires pour bonifier l'offre de service (Deng et Cassileth, 2005). Par exemple, la méditation de la pleine conscience a déjà fait ses preuves pour la gestion de la détresse émotionnelle reliée au cancer. Certains centres offrent aussi des soins de massothérapie, de l'acupuncture, du yoga ou du Qi Gong dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients pendant leurs traitements et même dans la phase palliative de la maladie (Memorial Sloan Kettering Cancer, 2018). Au Québec où le régime d'assurance-médicaments est universel, l'approche pharmacologique semble souvent privilégiée par rapport aux autres approches complémentaires offertes seulement au privé. On peut penser que cette approche engendre un coût direct moindre pour la personne malade qui ne paye pas directement de sa poche lors de la consultation. Par contre, on mesure rarement son coût indirect sur le budget de l'état et les risques d'effets indésirables qu'elle comporte.

## 6.2 Discussion : objectif 2

Concernant les analyses de l'objectif 2 portant sur l'influence de l'intervention cognitive-existentielle sur l'usage des médicaments, peu de résultats significatifs ont pu être tirés. Tant pour l'effet « groupe » que pour l'interaction « temps\*groupe » sur les doses consommées qui ont été vérifiées avec les analyses de régression linéaire GEE (malgré ajustement de la dose au T0), aucune différence statistiquement significative dans les doses n'a été observée. L'hypothèse selon laquelle, tous les participants feraient usage de plus de médicaments à la fin de l'étude, mais que les participants ayant reçu l'intervention présenteraient une augmentation moins significative que ceux du groupe « témoin » n'a donc pas pu être démontrée.

La seule variable qui semble avoir subi un effet de groupe significatif est la dose d'analgésiques non opioïdes en ratio de DDD dans l'échantillon complet ( $P = 0,05$  ; IC 95 % [-0,000 2-0,282 5]). Cependant, la différence dans les doses consommées n'est pas à l'avantage de l'intervention. En fait, les participants du groupe intervention consomment davantage d'analgésiques non opioïdes en ratio de DDD que ceux du groupe témoin (voir figure 15 au chapitre précédent). De plus, ce qui est frappant en observant la figure 15 qui illustre l'usage des analgésiques opioïdes en ratios de DDD à travers le temps, c'est l'augmentation importante d'utilisation chez les patients du groupe

intervention une fois celle-ci terminée, passant de 0,23 DDD à 0,31 DDD entre et T2 et T3. En comparaison, pendant cette même période, la consommation des participants du groupe témoin est restée stable à 0,08 DDD en moyenne. On peut se demander si la fin de l'intervention peut avoir intensifié le sentiment de douleur, chez les participants qui la recevait. Il est cependant extrêmement difficile de tirer ce genre de conclusion puisque, dans les autres classes pharmacologiques utilisées pour le traitement de la douleur, telles que les analgésiques opioïdes et les coanalgésiques, il n'y a pas de différence significative entre les groupes. Il faut préciser ici que la taille de l'échantillon était relativement petite enlevant de la puissance aux analyses réalisées et limitant ainsi la capacité à détecter de faibles impacts. De plus, la fréquence élevée des données manquantes concernant les doses quotidiennes consommées contribue assurément au manque de puissance des analyses.

Même si les résultats de cet objectif secondaire ne sont pas concluants d'un point de vue statistique, l'intervention cognitive existentielle semble tout de même avoir eu un impact intéressant point de vue clinique. Tel que représenté aux figures 14.1 à 14,11 du chapitre 5, l'influence de l'intervention psychologique sur les doses de médicaments consommées apparaît intéressante visuellement pour certaines classes pharmacologiques qui subissent une diminution des doses moyennes consommées quotidiennement en ratios de DDD ou en doses équivalentes pendant la durée de l'intervention. C'est notamment le cas des benzodiazépines, en dose équivalente de lorazépam, où une diminution de l'ordre de 0,37 mg par jour est observée entre T0 et T2 (figure 14.11). Cette diminution est suffisante pour émettre l'hypothèse que l'intervention cognitive-existentielle pourrait peut-être contribuer à diminuer les symptômes anxieux chez les participants. Par contre, sur cette même figure, une augmentation marquée apparaît à la fin de l'intervention (entre le T2 et le T4). On peut se questionner sur la pérennité de l'effet anxiolytique de l'intervention. D'autres classes pharmacologiques telles que les coanalgésiques en ratio de DDD (figure 14.3) et les analgésiques non opioïdes en ratio de DDD (figure 14.2) montrent une diminution des doses dans le groupe qui reçoit l'intervention. Cela amène à croire que la douleur était peut-être mieux tolérée ou moins importante en intensité dans le groupe qui recevait l'intervention. Cependant, l'effet ne semble pas durer une fois l'intervention terminée. On remarque une augmentation marquée des ratios de DDD consommés après le T2 qui pourrait aussi être attribuable au fait que la maladie progresse puisqu'on avance vers la fin du projet.

L'influence de l'effet « temps » sur les doses de médicaments utilisées a elle aussi été vérifié à l'aide du test de rang de Wilcoxon (paire) comparant les rangs entre T0-T1, T0-T2, T0-T3 et T0-T4 des doses moyennes de médicaments utilisées pour chacun des deux groupes. Cette analyse a permis de démontrer que les participants qui reçoivent l'intervention semblent consommer davantage de neuroleptiques au T3 et au T4 qu'à leur entrée dans l'étude. Dans le groupe témoin, ce sont les doses de coanalgésiques (en ratio DDD) qui sont statistiquement plus élevées au T3

qu'au T0. Ces résultats ne sont pas étonnants puisque les participants souffrent d'un cancer avancé, on peut logiquement s'attendre à ce qu'ils aient davantage de nausées et de douleur (indications thérapeutiques fréquentes de ces deux classes de médicaments), à la fin de l'étude qu'au début, car leur cancer est incurable et évolutif.

À la lumière des résultats de l'objectif 2, on peut penser que l'intervention cognitive-existentielle en phase avancée de cancer peut contribuer à contrôler, dans une certaine mesure, la douleur et les symptômes anxieux pendant qu'elle est active. Mais l'effet « groupe » ou l'interaction « groupe\*temps » n'étaient pas significatifs.

### 6.3 Discussion : objectif 3

L'hypothèse 3 a été confirmée : il existe des relations significatives entre la douleur ressentie, les scores à certaines échelles d'anxiété, de dépression et de détresse et la consommation des psychotropes et des coanalgésiques. Tout d'abord, il n'est pas surprenant de voir une corrélation positive entre le fait d'exprimer de la douleur et les doses d'opioïdes consommées puisque ceux-ci sont utilisés pour soulager la douleur. Par contre, la direction de l'association n'est pas précisée dans cette analyse. Nous ne pouvons donc pas insinuer que les patients qui prennent de grosses doses d'opioïdes ont plus de douleur alors qu'ils devraient en toute logique être moins souffrants s'ils consomment davantage d'analgésiques. Probablement que certains types de cancer occasionnent des douleurs réfractaires, plus difficiles à soulager par les traitements pharmacologiques conventionnels (ex. cancer avec métastases osseuses). L'analyse fait aussi ressortir que les patients qui ont un score plus élevé à l'échelle d'anxiété et dépression consomment aussi davantage d'analgésiques. Il en est de même pour les personnes qui ont un score plus élevé aux deux échelles de détresse (DADDS et thermomètre de la détresse). Ce constat corrobore le concept de souffrance globale tel que défini par Saunder (1984) et expliqué précédemment dans ce mémoire. Dans la pratique clinique, il n'est pas rare de constater que certains symptômes dépressifs peuvent faire augmenter la douleur et que certaines douleurs réfractaires peuvent entraîner un état dépressif (Miller et Massie, 2006).

Finalement, les analyses réalisées pour confirmer l'hypothèse 3 permettent aussi de constater que les patients qui s'évaluent plus déprimés dans l'échantillon consomment davantage d'antidépresseurs que ceux qui ne souffrent pas de symptômes dépressifs. Une fois de plus, la direction de la relation n'est pas connue. Nous ne savons pas non plus si les patients prennent les antidépresseurs depuis longtemps ni si leurs symptômes dépressifs s'améliorent ou s'aggravent depuis qu'ils reçoivent le traitement pharmacologique. Il y aurait lieu de pousser davantage les analyses à ce sujet pour en savoir plus sur l'évolution des symptômes dépressifs. De plus, peut-être que certains participants consomment des antidépresseurs pour une autre indication thérapeutique que les symptômes dépressifs comme des douleurs neuropathiques ou des migraines. Évidemment, cela pourrait avoir une incidence sur les doses consommées. Finalement,

nous savons que certains participants consultent d'autres professionnels (travailleur social, psychologue, intervenant spirituel) or cette donnée n'a pas été corrélée avec les doses d'antidépresseurs utilisées pourtant on peut penser que cela pourrait avoir une influence.

En somme, quoique les corrélations identifiées soient de faible ou moyenne intensité, on peut conclure que le score aux échelles EHAD, DADDS et au thermomètre de détresse ont une relation positive avec les doses de psychotropes et d'analgésiques. Il est donc essentiel de s'intéresser à l'usage des médicaments en contexte de cancer avancé pour mieux comprendre la détresse psychologique des personnes malades dans le but de mieux les accompagner à travers le continuum de la maladie. Il aurait été fort intéressant de faire des analyses de sous-groupes par type de cancer et par antécédents de problèmes de santé mentale pour vérifier si les constats énoncés précédemment sont généralisables ou propres à une clientèle plus particulière. Toutefois, les petits effectifs ne nous permettaient pas de faire cette exploration avec suffisamment de puissance.

#### 6.4 Limites de l'étude

La première limite identifiée de l'étude est le biais de sélection associé à la participation volontaire des sujets à l'étude. Il faut d'abord mentionner qu'il n'est pas facile de recruter des individus atteints de cancer avancé qui acceptent d'aborder le sujet de la mort et des émotions engendrées par cette réalité. Il était impossible de proposer le protocole à des patients sélectionnés au hasard. Conséquemment, seuls les individus informés du projet et qui avaient un intérêt pour celui-ci se sont portés volontaires. Un biais de volontariat suppose que les sujets qui participent à une étude ont des caractéristiques qui diffèrent de ceux qui ne participent pas.

Par exemple, l'échantillon actuel était composé d'une majorité de femmes (65,5 %), avec une moyenne d'âge de 65 ans et un taux de diplomation universitaire de 50,7 %. Selon l'institut de la statistique du Québec, les femmes sont plus nombreuses à avoir des études universitaires (20,7 %) que les hommes (16,3 %) dans l'ensemble de la province. Puisque la très grande majorité des participants à l'étude provenaient de la région de la Capitale-Nationale (69,5 %) cette répartition de la scolarité a été comparée à la population générale de cette région où 37,9 % des adultes détiennent un diplôme universitaire (Institut de la statistique du Québec, 2016). On peut donc penser que ces caractéristiques (sexe, niveau d'éducation) influencent la consommation de médicaments et l'intérêt à participer à ce genre d'étude. Selon une étude française parue en 2002, les femmes sont aussi plus sujettes que les hommes à se soucier de leur bien-être émotionnel et à aborder des problèmes de stress, d'anxiété ou de sommeil (Aliga, 2002). Selon cette même étude, les femmes consommeraient aussi davantage de somnifères, d'anxiolytiques et d'antidépresseurs que les hommes. (Aliga, 2002). Le biais de volontariat a donc assurément une influence sur les résultats de cette étude, particulièrement l'objectif 1.

Pour éviter ce type de biais, une étude descriptive de l'usage des médicaments en phase avancée de cancer pourrait être faite en rétrospective, en analysant les profils pharmacologiques de tous les patients décédés dans différentes unités de soins palliatifs par exemple, sans tenir compte du sexe, de l'âge ou des autres caractéristiques sociodémographiques.

Deuxième limite à l'étude, les personnes intéressées devaient avoir un assez bon état général pour être en mesure de participer aux ateliers pendant près d'une heure chaque semaine et remplir les nombreux questionnaires de l'étude à cinq temps de mesure différents sur une durée d'environ six mois. Le recrutement n'était donc pas si facile puisque les patients souvent très affaiblis par le cancer avancé. Peut-être que davantage de personnes auraient été intéressées par le projet, mais n'avaient pas les capacités pour participer. Le recrutement devait aussi être pensé en fonction d'un grand risque d'abandon vu à la détérioration rapide et prévisible de l'état général chez cette clientèle en fin de vie. De ce fait, une fois randomisés dans l'étude, 58 (37,9 %) participants ont abandonné en cours de projet dont 11 (7,2 %) qui sont décédés et 24 (15,7 %) qui ont subi une détérioration grave de l'état de santé les empêchant de continuer. Malgré tout, tel que décrit à la section 4.6.2 du chapitre 4, l'objectif de recrutement a été atteint. Le fait que le patient n'ait pas à se déplacer et qu'il puisse choisir le jour et le moment de la journée qui lui convenait le mieux pour l'intervention, puisque celle-ci était réalisée via le téléphone, a sans doute aidé à contrer les difficultés liées au recrutement.

Finalement, le fait que les participants étaient à domicile et que les doses étaient autorapportées a amené un obstacle important à la précision des données sur les doses consommées. Il était en effet un réel défi pour des patients atteints de cancer avancé, de se rappeler des doses exactes consommées dans le dernier mois pour chaque médicament, particulièrement pour les médicaments prescrits au besoin (PRN). La possibilité de leur faire compléter un journal de médicament avec les jours, les heures et les doses consommées aurait pu être envisagée, mais cela aurait généré un fardeau important à leur participation qui leur demandait déjà beaucoup de temps. Lors des appels téléphoniques, les participants ne connaissaient même pas le nom des médicaments utilisés et l'indication thérapeutique des ordonnances. Comme démontré dans la figure 1, le nombre de participants pouvant préciser la dose consommée d'un médicament était souvent beaucoup plus faible que le nombre de participants en confirmant l'usage. La même analyse, chez des patients hospitalisés ou en maison de soins palliatifs où chaque dose de médicament aurait été inscrite à la feuille d'administration de médicament (FADM) et signée par l'infirmière aurait sans doute fait augmenter la fréquence de participants pouvant préciser avec exactitude les doses consommées. Il aurait ainsi été possible d'inclure les doses de tous les participants dans les analyses ce qui aurait considérablement augmenté la puissance statistique des analyses. Par contre, rien n'étant parfait, nous ne serions peut-être pas en mesure d'avoir une perspective longitudinale aussi intéressante que dans le présent projet (pré-intervention, mi-

intervention, post-intervention, 6 semaines post-intervention, 12 semaines post-intervention) puisque le séjour en maison de soins palliatifs ou en unité de soins palliatifs hospitalière est rarement aussi long que la durée de l'étude actuelle. De plus, l'intervention cognitive-existentielle n'est pas du tout adaptée à ce type de clientèle. Il aurait aussi été plus difficile de tester l'effet de l'intervention sur la consommation des médicaments.

## 6.5 Retombées de ce projet de maîtrise

### 6.5.1 Pour la recherche et le milieu clinique

Premièrement, ce projet a permis de décrire un phénomène peu documenté jusqu'à présent dans la littérature scientifique, particulièrement au Québec : la psychopharmacothérapie chez les individus atteints de cancer avancé. Il dresse un portrait de ce qui est prescrit par les médecins et consommé par cette clientèle et offre un point de départ intéressant pour d'autres études plus poussées sur le sujet. Par exemple, des études qui voudraient comparer l'usage des médicaments dans des groupes distincts comme des patients en fin de vie à domicile versus à l'hôpital ou en maison de soins palliatifs ou des patients qui demande l'aide médicale à mourir versus les autres. L'utilisation du ratio de DDD et des doses équivalentes moyennes pour mesurer l'utilisation réelle des différentes classes pourra aussi être reproduite dans des études similaires afin de comparer les doses. Les résultats de ce projet permettront aussi aux cliniciens d'amorcer une réflexion sur les répercussions émotionnelles du cancer, ainsi que sur leurs habitudes de prescription pour cette clientèle vulnérable. Les résultats de nos analyses semblent indiquer que les patients québécois atteints d'un cancer avancé bénéficient d'une prise en charge globale de leur souffrance. D'un point de vue pharmacologique, sans prétendre que les doses soient sous-optimales ou trop élevées, on remarque que la coanalgie est privilégiée au détriment des opioïdes seuls et que les psychotropes viennent compléter la prise en charge de la souffrance globale. Les résultats de ce projet amèneront peut-être les cliniciens à réfléchir sur les bienfaits potentiels des avenues thérapeutiques autres que la médication pour améliorer le bien-être et la qualité de vie en phase avancée de cancer. Par ailleurs, ce projet ouvre la porte à l'utilisation du téléphone, d'internet ou d'autres technologies dans les interventions non pharmacologiques telles que l'intervention cognitive-existentielle afin d'élargir l'offre de service en psycho-oncologie aux clientèles éloignées des grands centres qui n'ont souvent pas accès à ce genre de services spécialisés.

### 6.5.2 Retombées personnelles

Ayant un parcours académique et professionnel en sciences infirmières, ce mémoire de maîtrise en sciences pharmaceutiques m'a permis d'approfondir mes connaissances sur l'usage des différentes classes de psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, sédatifs, hypnotiques, psychostimulants) en oncologie ainsi que leur relation avec d'autres agents tels que les opioïdes, les analgésiques non narcotiques et les coanalgésiques. De plus, il m'a permis d'enrichir mes connaissances sur les données probantes en matière de psycho-oncologie et plus particulièrement

sur les approches psychothérapeutiques efficaces en phase avancée de cancer. Finalement, le projet m'a permis de développer des aptitudes en recherche particulièrement en recherche clinique, en méthodes quantitatives et statistiques, en épidémiologie, ainsi que sur les volets psychosociaux et éthiques propres aux soins palliatifs oncologiques. Ces nouvelles connaissances sur le plan de la recherche et de la pharmacologie m'ouvrent la porte à de nouveaux horizons professionnels.

## 6.6 Perspectives futures

Ce projet de maîtrise pourrait servir de modèle pour des études futures visant à évaluer l'impact de certaines d'interventions sur la qualité de vie des patients atteints de cancer avancé et sur l'usage des médicaments. Il serait aussi fort intéressant de refaire une étude similaire chez des patients atteints de cancer avancé, mais en milieu hospitalier ou en maison de soins palliatifs pour avoir davantage de précisions sur les doses réelles consommées avec des FADM signées par les infirmières. Dans le cas d'études similaires en milieu ambulatoire, il y aurait lieu d'introduire l'usage d'un journal pharmacologique où les patients inscriraient les médicaments utilisés et les doses précises consommées chaque jour. Cependant, cela augmenterait la charge de travail nécessaire pour la participation à l'étude et risquerait de fatiguer davantage les participants déjà affaiblis par le cancer avancé. Il y aurait aussi possibilité de faire une étude descriptive à plus grande échelle sur les doses prescrites uniquement, en utilisant des bases de données administratives telles que celle de la Régie d'assurance maladie du Québec, ce qui pourrait permettre d'avoir des tailles d'échantillon beaucoup plus grandes moins de difficulté à recruter. Je pense aussi que dans le contexte actuel de la loi sur les soins de fin de vie au Québec, une étude sur le profil pharmacologique des patients en demandant l'aide médicale à mourir pourrait être pertinente pour comparer leur usage des psychotropes et leur état de détresse avec les autres patients en fin de vie. On peut émettre l'hypothèse que les patients qui demandent une mort hâtivement sont probablement souffrants sur le plan émotionnel et on peut se demander si le traitement pharmacologique et non pharmacologique qui leur est offert est adéquat ou s'il diffère de celui offert aux autres patients. Finalement, il pourrait être intéressant de se servir des résultats de ce mémoire et des autres études à venir sur le sujet pour implanter un programme de révision systématique des dossiers pharmacologiques des patients atteints de cancer avancé qui sont vulnérables aux interactions médicamenteuses et aux effets indésirables et sujets à une cascade médicamenteuse. Comme cela est déjà fait en gériatrie, un pharmacien communautaire ou un pharmacien d'hôpital spécialisé en oncologie pourraient se charger d'épurer, dès que possible, le profil pharmacologique de ces patients, en cessant les ordonnances inadéquates ou non nécessaires ou en conseillant les médecins sur des choix sécuritaires de médicaments à prescrire chez cette clientèle vulnérable. Il pourrait avoir un rôle de conseiller, de suivi et de vigie pharmacologique chez cette population exposée à de grands stressseurs et nécessitant une psychopharmacologie complexe.

## Références

- Aliga, C. (2002). Les femmes plus attentives à leur santé que les hommes, Institut national de la statistique et des études économiques. Repéra à : [www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/416/1/ip869.pdf](http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/416/1/ip869.pdf)
- Al-Shahri, M. Z., Molina, E. H., & Oneschuk, D. (2003). Medication-focused approach to total pain: poor symptom control, polypharmacy, and adverse reactions. *American journal of hospice and palliative medicine*, 20(4), 307-310.
- American psychiatric association (1997): Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American journal of psychiatry* 154 :1-63.
- American psychiatric association. (2003). DSM-IV TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (4<sup>e</sup> édition). Paris, France : Masson. 1082 pages.
- Ashton, H. (2007), Benzodiazepine equivalency table, Ashton Manual online repéré à : <http://www.benzo.org.uk.acces.bibl.ulaval.ca/bzequiv.htm>
- Bambauer, K. Z., Zhang, B., Maciejewski, P. K., Sahay, N., Pirl, W. F., Block, S. D., & Prigerson, H. G. (2006). Mutuality and specificity of mental disorders in advanced cancer patients and caregivers. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 41(10), 819-824.
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the hospital anxiety and depression scale: an updated literature review. *Journal of psychosomatic research*, 52(2), 69-77.
- Breitbart, W. (2001). Spirituality and meaning in supportive care: Spirituality- and meaning-centered group psychotherapy interventions in advanced cancer. *Supportive care in cancer*, 10(4), 272-280.
- Breitbart, W., Rosenfeld, B., Gibson, C., Pessin, H., Poppito, S., Nelson, C., Tomarken, A., Timm, A. K., Berg, A., Jacobson, C., Sorger, B., Abbey, J., & Olden, M. (2010). Meaning-centered group psychotherapy for patients with advanced cancer: A pilot randomized controlled trial. *Psycho-oncology*, 19 (1), 21-28.
- Bruera, E., & Neumann, C. M. (1998). The uses of psychotropics in symptom management in advanced cancer. *Psycho-oncology*, 7 (4), 346-358.
- Bultz, B. D., & Carlson, L. E. (2006). Emotional distress: the sixth vital sign-future directions in cancer care. *Psycho-oncology*, 15 (2), 93-95
- Cabot, I., Le May, S., & Besner, G. (2007). Revue critique des outils d'évaluation de la douleur chez une clientèle adulte souffrant de cancer. *Recherche en soins infirmiers*, (3), 35-57.
- Caruso, R., Grassi, L., Nanni, M. G., & Riba, M. (2013). Psychopharmacology in psycho-oncology. *Current psychiatry reports*, 15(9), 393.
- Casault, L., Savard, J., Ivers, H., Savard, M. H., & Simard, S. (2012). Utilization of hypnotic medication in the context of cancer: predictors and frequency of use. *Supportive care in cancer*, 20(6), 1203-1210.
- Center for mindfulness in medicine, health care, and society at University of Massachusetts medical school (2017). Mindfulness-based programs repéré à : <https://www.umassmed.edu/cfm/mindfulness-based-programs/>
- Chang, V. T., Hwang, S. S., & Feuerman, M. (2000). Validation of the Edmonton symptom assessment scale. *Cancer*, 88 (9), 2164-2171.
- Chochinov, H. M. (2006). Dying, dignity, and new horizons in palliative end of life care, *CA a cancer journal for clinicians*, 56(2), 84-103.
- Classen, C., Butler, L. D., Koopman, C., Miller, E., DiMiceli, S., Giese-Davis, J. & Spiegel, D. (2001). Supportive-expressive group therapy and distress in patients with metastatic breast cancer: a randomized clinical intervention trial. *Archives of general psychiatry*, 58(5), 494-501.
- Clinical Handbook of Psychotropic Drugs : 22nd edition (2017), Antidepressant doses and pharmacokinetics repéré à : <https://chpdhogrefecom.acces.bibl.ulaval.ca/main/antidepressantdosesandpharmacokinetics.html?term=Antidepressants&highlight=bix-6054#bix-6054>

- Clinical Handbook of Psychotropic Drugs : 22nd edition (2017). Comparison of benzodiazepines  
Repéré à :  
<https://chpdhogrefecom.acces.bibl.ulaval.ca/main/comparisonofthebenzodiazepines.html>
- Cochrane, J. P. (2014). Les médiateurs et modérateurs de l'effet d'une intervention cognitive-existentielle pour les personnes atteintes d'un cancer non métastatique sur la qualité de vie existentielle. Thèse de doctorat, Université Laval.
- Cohen, Mount, Strobel et Bui. (1995). The McGill quality of life questionnaire: a measure of quality of life appropriate for people with advanced disease. A preliminary study of validity and acceptability. *Palliative medicine*, 9, 207-219.
- Collège des médecins du Québec. Douleur chronique et opioïdes : l'essentiel repéré à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2009-05-01-fr-douleur-chronique-et-opioides.pdf>
- Comité consultatif de la Société canadienne du cancer (2017). Statistiques canadiennes sur le cancer 2017 repéré à :  
<http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/publications/Canadian%20Cancer%20Statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf>
- Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS) 2018. Association des pharmaciens du Canada (2018) : Ottawa (ON) repéré à :  
<https://www-e-therapeutics-ca.acces.bibl.ulaval.ca/search>
- Delgado-Guay, M., Parsons, H. A., Li, Z., Palmer, J. L., & Bruera, E. (2009). Symptom distress in advanced cancer patients with anxiety and depression in the palliative care setting. *Supportive Care in Cancer*, 17(5), 573-579.
- Deng, G., & Cassileth, B. R. (2005). Integrative oncology: complementary therapies for pain, anxiety, and mood disturbance. *CA : a cancer journal for clinicians*, 55(2), 109-116.
- Derogatis, L. R., Feldstein, M., Melisaratos, N., Morrow, G., Schmale, A., Schmitt, M., Gates, C., Murawski, B., Holland, J., Penman, D., Enelow, A. J. & Mckinney, L. (1979). A survey of psychotropic drug prescriptions in an oncology population. *Cancer*, 44 (5), 1919-1929.
- Dion, D., & Néron, A. (2013), Comment soulager la douleur chez la personne fragilisée. *Le médecin du Québec*, 48 (6), 39-46
- Farinde, A. (2017), Benzodiazepine equivalency table, Medscape repéré à : <https://emedicine.medscape.com/article/2172250-overview>
- Farriols, C., Ferrández, O., Planas, J., Ortiz, P., Mojal, S., & Ruiz, A. I. (2012). Changes in the prescription of psychotropic drugs in the palliative care of advanced cancer patients over a seven-year period. *Journal of pain and symptom management*, 43(5), 945-952.
- Fitch, M. (2008). Supportive care framework. *Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie*, 18 (1), 6-14.
- Frankl, V. (1988). Découvrir un sens à sa vie avec la logothérapie, Montréal, L'homme GF, 1988, 164 p.
- Gagnon, P. et Rivest, J. (2016). Aspects psychiatriques des soins palliatifs. Dans Lalonde, P et Pinard, G-F. (dir.), *Psychiatrie clinique : Approche bio-psycho-sociale..* (4<sup>e</sup> édition, tome 1, chap.46, p.1033-1047). Montréal, Québec : Chenelière éducation.
- Gagnon, P., Fillion, L., Robitaille, M. A., Girard, M., Tardif, F., Cochrane, J. P., Le Moignan, J., & Breitbart, W. (2015). A cognitive–existential intervention to improve existential and global quality of life in cancer patients: A pilot study. *Palliative and supportive care*, 13(04), 981-990.
- Gagnon, P., Girard, M., & Fillion, L. (2008). La recherche de sens à la suite d'un diagnostic de cancer : Une intervention pour améliorer la qualité de vie existentielle et globale. *Les cahiers francophones de soins palliatifs*, 9 (1), 57-69.
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *American journal of psychiatry*, 167(6), 686-693.
- Gouvernement du Québec, direction de la lutte contre le cancer (2011), Rapport du comité d'oncologie psychosociale - Vers des soins centrés sur la personne repéré à :  
<http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2011/11-902-05F.pdf>

- Grassi, L., Caruso, R., Hammelef, K., Nanni, M. G., & Riba, M. (2014). Efficacy and safety of pharmacotherapy in cancer-related psychiatric disorders across the trajectory of cancer care: a review. *International review of psychiatry*, 26(1), 44-62.
- Hart, S. L., Hoyt, M. A., Diefenbach, M., Anderson, D. R., Kilbourn, K. M., Craft, L. L., Steel, J. L., Cuipers, P., Mohr, D. C., Berendsen, M., Spring, B., & Stanton, A. L. (2012). Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *Journal of the national cancer institute*. 104 (13), 990-1004.
- Hayasaka, Y., Purgato, M., Magni, L-R, Ogawa, Y., Takeshima, N., Cipriani, A., Barbui, C., Leucht, S. et Furukawa, T-A. (2015). Dose equivalents of antidepressants : Evidence-based recommendations from randomized controlled trials. *Journal of affective disorders* 180, 179-184.
- Hoarau, H., Favier, A. L., & Hubert, A. (2007). La sexualité du couple face au cancer : regards de femmes. *Psycho-oncologie*, 1 (4), 252-256.
- Holland, J. C., Andersen, B., Breitbart, W. S., Compas, B., Dudley, M. M., Fleishman, S. & Hoofring, L. (2010). Distress management. *Journal of the national comprehensive cancer network*, 8(4), 448-485
- Homsy, J., Walsh, D., & Nelson, K. A. (2000). Psychostimulants in supportive care. *Supportive care in cancer*, 8(5), 385-397.
- Howell, D., Currie, S., Mayo, S., Jones, G., Boyle, M., Hack, T., Green, E., Hoffman, L., Simpson, J., Collacut, V., Mcleod, D., et C. Digout. (2009). Guide pancanadien de pratique clinique : évaluation des besoins en soins psychosociaux du patient adulte atteint de cancer, Toronto, Partenariat canadien contre le cancer (groupe d'action pour l'expérience globale du cancer) et association canadienne d'oncologie psychosociale. 75 pages.
- Howell D., Keller-Olaman S., Oliver T., Hack T., Broadfield L., Biggs K., Chung J., Esplen M.J., Gravelle D., Green E., Gerin-Lajoie C., Hamel M., Harth T., Johnston P., Swinton N., Syme A. (2010). Guide pancanadien de pratique : dépistage, évaluation et prise en charge de la détresse psychosociale, de la dépression et de l'anxiété chez les patients adultes atteints d'un cancer. Toronto : Partenariat canadien contre le cancer (groupe d'action pour l'expérience globale du cancer) et association canadienne d'oncologie psychosociale. 86 pages.
- Jacobsen, P. B., & Jim, H. S. (2008). Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. *CA : a cancer journal for clinicians*, 58(4), 214-230.
- Jaeger, H., Morrow, G. R., Carpenter, P. J., & Brescia, F. (1985). A survey of psychotropic drug utilization by patients with advanced neoplastic disease. *General hospital psychiatry*, 7(4), 353-360.
- Kissane, D.W. (2012). The relief of existential suffering. *Archives of internal medicine*, 172(19), 1501-1505.
- Kissane, D.W., Bloch, S., Miach, P., et al. (1997). Cognitive-existential group therapy for patients with primary breast cancer: Techniques and themes. *Psycho-oncology*, 6 (1), 25-33.
- Kissane, D-W., Bloch, S., Smith, G-C., Miach, P., Clarke, D-M, Ikin, J., Love, A., Ranieri, N. et Mckenzie, D. (2003). Cognitive-existential group psychotherapy for women with primary breast cancer: a randomised controlled trial. *Psycho-oncology* 12 : 532-546
- Krause, S., Rydall, A., Hales, S., Rodin, G., & Lo, C. (2015). Initial validation of the death and dying distress scale for the assessment of death anxiety in patients with advanced cancer. *Journal of pain and symptom management*, 49(1), 126-134.
- Lachin J-M. (1981), Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Control Clin Trials*. 2 (2), 93-113.
- Laugsand, E. A., Kaasa, S., Hanks, G., & Klepstad, P. (2009). Intensity and treatment of symptoms in 3,030 palliative care patients: a cross-sectional survey of the EAPC research network. *Journal of opioid management*, 5(1), 11-21.
- Linden, W., Vodermaier, A., MacKenzie, R., & Greig, D. (2012). Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of affective disorders*, 141(2), 343-351

- Lo, C., Hales, S., Zimmermann, C., Gagliese, L., Rydall, A., & Rodin, G. (2011). Measuring death-related anxiety in advanced cancer: preliminary psychometrics of the death and dying Distress Scale. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 33, S140-S145.
- Manitoba palliative care research unit (2016). Dignity in Care repéré à : [www.dignityincare.ca](http://www.dignityincare.ca)
- Massie, M. J., Lloyd-Williams, M., Irving, G., & Miller, K. (2011). The prevalence of depression in people with cancer. *Depression and cancer*. Oxford : Willey-Blackwell, 1-36.
- Mazzocato, C., Stiefel, F., Buclin, T., & Berney, A. (2000). Psychopharmacology in supportive care of cancer: a review for the clinician. *Supportive care in cancer*, II. Neuroleptics, 8(2), 89-97.
- Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (2018) : About herbs, botanicals & other products. repéré à : [www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs](http://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs)
- Mikan, F., Wada, M., Yamada, M., Takahashi, A., Onishi, H., Ishida, M., Sato, K., Shimizu, S., Matoba, M. & Miyashita, M. (2016). The association between pain and quality of life for patients with cancer in an outpatient clinic, an inpatient oncology ward, and inpatient palliative care units. *American journal of hospice and palliative medicine*, 33 (8), 782-790.
- Miller, K., & Massie, M. J. (2006). Depression and anxiety. *The cancer journal*, 12(5), 388-397.
- Minton, O., Richardson, A., Sharpe, M., Hotopf, M., & Stone, P. C. (2011). Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pain and symptom management*, 41(4), 761-767.
- Minton, O., Richardson, A., Sharpe, M., Hotopf, M., & Stone, P. C. (2011). Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pain and symptom management*, 41(4), 761-767.
- Miovic, M., & Block, S. (2007). Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer*, 110 (8), 1665-1676.
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet oncology*, 12(2), 160-174.
- Nadeau, Catherine (2018). La déprescription en soins palliatifs. Communication présentée au congrès de l'association québécoise des soins palliatifs (AQSP), Drummondville repéré à : [https://palli-science.com/sites/default/files/miseencommun/a1\\_catherine\\_nadeau.pdf](https://palli-science.com/sites/default/files/miseencommun/a1_catherine_nadeau.pdf)
- National pain center of Mc Master University. Oral opioid analgesic conversion table repéré à : [http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/cgop\\_b\\_app\\_b08.html](http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/cgop_b_app_b08.html)
- Ng, C. G., Boks, M. P., Smeets, H. M., Zuraida, Z. N., & de Wit, N. J. (2012). Prescription patterns for psychotropic drugs in cancer patients : A large population study in the Netherlands. *Epidemiology and management of depression in cancer patients*, 67.
- Ng, C. G., Dijkstra, E., Smeets, H., Boks, M. P., & de Wit, N. J. (2013). Psychiatric comorbidity among terminally ill patients in general practice in the Netherlands: a comparison between patients with cancer and heart failure. *British journal of general practice* 63(606), e63-e68.
- NHS of England. Guidelines for antipsychotic medication switches repéré à : <http://www.humber.nhs.uk/Downloads/Services/Pharmacy/Guidelines/Antipsychotic%20medication%20switches%20guidelines.pdf>
- Nosè, M., & Barbui, C. (2008). A simple approach to manage dosages in drug-epidemiology research. *Epidemiologia e psichiatria sociale*, 17(03), 186-187.
- Ontario Cancer Institute (2008). The Healing journey program repéré à : <http://www.healingjourney.ca>
- Ordre des pharmaciens du Québec (2016). Mémoire relatif au projet de loi n° 81 : Loi visant à réduire le coût de certains médicaments couverts par le régime général d'assurance médicaments en permettant le recours à une procédure d'appel d'offres repéré à [https://www.opq.org/doc/media/2450\\_38\\_fr-ca\\_0\\_memoire\\_opq\\_pl\\_81\\_vf.pdf](https://www.opq.org/doc/media/2450_38_fr-ca_0_memoire_opq_pl_81_vf.pdf)
- Ordre des psychologues du Québec (2017). Les orientations théoriques repéré à : <https://www.ordrepsy.qc.ca/les-orientations-theoriques>

- Palli-science (2017). Le mini guide 2017 repéré à :  
<http://palliscience.com/sites/default/files/protocoles/miniguide.pdf>
- Partenariat canadien contre le cancer, expérience globale du cancer (2012). Dépistage de la détresse, le 6e signe vital : guide d'adoption de pratique exemplaire pour des soins centrés sur la personne repéré à :  
[https://content.cancerview.ca/download/cv/treatment\\_and\\_support/supportive\\_care/documents/guideimplementsfdfrpdf?attachment=0](https://content.cancerview.ca/download/cv/treatment_and_support/supportive_care/documents/guideimplementsfdfrpdf?attachment=0)
- Patel, M. X., Arista, I. A., Taylor, M., & Barnes, T. R. (2013). How to compare doses of different antipsychotics: a systematic review of methods. *Schizophrenia research*, 149(1), 141-148.
- Payne, D. et Massie, M-J (2000). Anxiety in palliative care. Dans Chochinov, H et Breitbart, W. *Handbook of psychiatry in palliative medicine*, p.63-74. New York, É.-U. : Oxford University Press.
- Pharmacist's letters Canada. Equianalgesic dosing of opioids for pain management, repéré à :  
<https://ca-pharmacist-therapeuticresearch-com.acces.bibl.ulaval.ca/Content/Segments/PRL/2015/Jul/Equianalgesic-Dosing-of-Opioids-for-Pain-Management-8635>
- Potash, M., & Breitbart, W. (2002). Affective disorders in advanced cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*, 16(3), 671-700.
- Puterman, J., & Cadell, S. (2008). Timing is everything: The experience of parental cancer for young adult daughters—A pilot study. *Journal of psychosocial oncology*, 26(2), 103-121.
- Ransom, S., Jacobsen, P. B., & Booth - Jones, M. (2006). Validation of the distress thermometer with bone marrow transplant patients. *Psycho-oncology*, 15 (7), 604-612.
- Rayner, L., Price, A., Hotopf, M., & Higginson, I. J. (2011). The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. *European journal of cancer*, 47(5), 702-712.
- Reinert, C. D. A., Ribas, M. R., & Zimmermann, P. R. (2015). Drug interactions between antineoplastic and antidepressant agents: analysis of patients seen at an oncology clinic at a general hospital. *Trends in psychiatry and psychotherapy*, 37(2), 87-93.
- Rodin, G., Lo, C., Mikulincer, M., Donner, A., Gagliese, L., & Zimmermann, C. (2009). Pathways to distress: the multiple determinants of depression, hopelessness, and the desire for hastened death in metastatic cancer patients. *Social science & medicine*, 68 (3), 562-569.
- Rosenstein, D. L. (2011). Depression and end-of-life care for patients with cancer. *Dialogues in clinical neuroscience*, 13(1), 101.
- Roth, A. J., Kornblith, A. B., Batel - Copel, L., Peabody, E., Scher, H. I., & Holland, J. C. (1998). Rapid screening for psychologic distress in men with prostate carcinoma: a pilot study. *Cancer : interdisciplinary international journal of the American cancer society*, 82(10), 1904-1908.
- Rx Vigilance, Tableau comparatif des analgésiques narcotiques repéré à :  
<https://rx.vigilance.ca/module/main/fr/tab035.htm?cle=20f7b0db978948b92fcca8cb5ec3270>
- Rx Vigilance. Soins palliatifs, utilisation des opioïdes repéré à :  
[https://rx.vigilance.ca/module/main/fr/palli\\_opiaces.htm?cle=20f7b0db978948b92fcca8cb5ec3270](https://rx.vigilance.ca/module/main/fr/palli_opiaces.htm?cle=20f7b0db978948b92fcca8cb5ec3270)
- Rx Vigilance. Tableau comparatif des antidépresseur repéré à :  
<https://rx.vigilance.ca/module/main/fr/tab040.htm?cle=20f7b0db978948b92fcca8cb5ec3270>
- Rx Vigilance. Tableau comparatif des antipsychotiques repéré à :  
<https://rx.vigilance.ca/module/main/fr/tab041.htm?cle=20f7b0db978948b92fcca8cb5ec3270>
- Rx Vigilance. Tableau comparatif des benzodiazépines repéré à :  
<https://rx.vigilance.ca/module/main/fr/tab043.htm?cle=20f7b0db978948b92fcca8cb5ec3270>
- Ryan, H., Schofield, P., Cockburn, J., Butow, P., Tattersall, M., Turner, J., Girgis, A, Brandaranayake, D & Bowman, D. (2005). How to recognize and manage psychological distress in cancer patients. *European journal of cancer care*, 14(1), 7-15.

- Sadler, K. (2014). Soins palliatifs : Dépression, anxiété et souffrance existentielle en fin de vie. Des réalités oubliées. *Perspective infirmière*. 11 (5), 22-24.
- Saunders, C (1984). *The Management of terminal malignant disease* (2<sup>e</sup> edition). London : Edward Arnold, 252 pages.
- Schmitt, É-E (2002) *Oscar et la dame Rose*. Paris, France : Albin Michel. 99 pages.
- Seys, B, Houben, I-P, Marchal, J-L, Spago, B. et Vansnick, L. (2001) Qu'est-ce que la DDD ? *Revue de la médecine générale*. 188, 457-458.
- Stahl, Stephen (2015). *Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques*. (4<sup>e</sup> édition). Éditions Lavoisier, Paris. 608 pages.
- Stark, D. P. H., & House, A. (2000). Anxiety in cancer patients. *British journal of cancer*, 83(10), 1261.
- Stark, D., Kiely, M., Smith, A., Velikova, G., House, A., & Selby, P. (2002). Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *Journal of clinical oncology*, 20(14), 3137-3148.
- Stiefel, F. C., Kornblith, A. B., & Holland, J. C. (1990). Changes in the prescription patterns of psychotropic drugs for cancer patients during a 10 - year period. *Cancer*, 65 (4), 1048-1053.
- Stiefel, F., & Razavi, D. (1999). Psychotropics in supportive care: first assess, then prescribe. *Supportive care in cancer*, 7(6), 371-372.
- Stiefel, F., Berney, A., & Mazzocato, C. (1999). Psychopharmacology in supportive care in cancer: a review for the clinician, I. Benzodiazepines. *Supportive care in cancer*, 7(6), 379-385.
- Suchocka-Capitano, A., & Bungener, C. (2010). Peur de la récurrence et/ou progression du cancer et prévention en santé mentale. *Psycho-oncologie*, 4 (4), 237-243.
- Sweileh, W. M., Odeh, J. B., Shraim, N. Y., Sa'ed, H. Z., Sawalha, A. F., & Al-Jabi, S. W. (2014). Evaluation of defined daily dose, percentage of British national formulary maximum and chlorpromazine equivalents in antipsychotic drug utilization. *Saudi pharmaceutical journal*, 22(2), 127-132.
- Wang, M. (2014). Generalized estimating equations in longitudinal data analysis: a review and recent developments. *Advances in statistics*, 2014.
- Wilson, K.G., Chochinov, H-M., De Faye, B.J. et Breitbart, W. (2000), Diagnosis and management of depression in palliative care. Dans Chochinov, H et Breitbart, W. *Handbook of psychiatry in palliative medicine*, p.63-74. New York, É.-U. : Oxford University Press.
- Wilson, K. G., Chochinov, H. M., Skirko, M. G., Allard, P., Chary, S., Gagnon, P., Macmillan, K., De Luca, M., O'Shea, F., Kuhl, D., Fainsinger, R. L. et Clich, J.J. (2007). Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. *Journal of pain and symptom management*, 33(2), 118-129.
- WHO (2004) World health organisation centre for health development, ageing and health technical report. Volume 5 : A glossary of terms for community health care and services for older persons (2004) repéré à : [http://www.who.int/kobe\\_centre/ageing/ahp\\_vol5\\_glossary.pdf](http://www.who.int/kobe_centre/ageing/ahp_vol5_glossary.pdf)
- WHO (2018), World Health Organisation ATC/DDD toolkit repéré à : <http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit/en/>
- WHOCC (2018), World Health Organisation Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2018 repéré à : <https://www.whocc.no/>
- Woods S.W. (2003) : Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 64:663-667.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361-370.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica scandinavica*, 67(6), 361-370.

## Annexe 1. Échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier (ÉHAD)

### **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)**

- Zigmond & Snaith, 1983

Ce questionnaire est conçu pour nous aider à savoir comment vous vous sentez. Lisez chaque énoncé et **choisissez le chiffre** à côté de la réponse qui correspond le mieux à la manière dont vous vous êtes senti(e) **dans la dernière semaine**.

Ne prenez pas trop de temps à répondre ; votre réaction immédiate à chaque énoncé nous fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez qu'une réponse longuement réfléchie.

1. Je me sens tendu(e) :
  - 1- La plupart du temps
  - 2- Très souvent
  - 3- De temps en temps
  - 4- Jamais
  
2. Je prends encore plaisir aux choses que j'aimais avant :
  - 1- Tout à fait autant
  - 2- Pas tout à fait autant
  - 3- Un peu seulement
  - 4- Presque pas du tout
  
3. J'éprouve une sorte de sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait arriver :
  - 1- Oui, très nettement, et c'est plutôt grave
  - 2- Oui, mais ce n'est pas trop grave
  - 3- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas
  - 4- Pas du tout
  
4. Je peux rire et voir le côté amusant des choses :
  - 1- Autant que par le passé
  - 2- Pas tout à fait autant maintenant
  - 3- Vraiment moins qu'avant
  - 4- Plus du tout
  
5. Des inquiétudes me passent par la tête :
  - 1- Très souvent
  - 2- Assez souvent
  - 3- De temps en temps, mais pas trop souvent
  - 4- Seulement à l'occasion
  
6. Je me sens de bonne humeur :
  - 1- Jamais
  - 2- Pas souvent
  - 3- Parfois
  - 4- La plupart du temps
  
7. Je peux m'asseoir tranquille et me sentir détendu(e) :
  - 1- Oui, tout à fait
  - 2- Habituellement
  - 3- Pas souvent
  - 4- Jamais

8. J'ai l'impression d'être au ralenti :
- 1- Presque toujours
  - 2- Très souvent
  - 3- Parfois
  - 4- Pas du tout
9. J'éprouve une sorte de sensation de peur comme si j'avais des « papillons » dans l'estomac :
- 1- Jamais
  - 2- Parfois
  - 3- Assez souvent
  - 4- Très souvent
10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
- 1- Je ne m'y intéresse plus du tout
  - 2- Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
  - 3- Il se peut que je n'y fasse pas autant attention
  - 4- J'y prête autant d'attention que par le passé
11. J'ai la bougeotte comme si je ne pouvais pas tenir en place :
- 1- Oui, beaucoup
  - 2- Assez
  - 3- Pas beaucoup
  - 4- Jamais
12. J'envisage les choses à venir avec plaisir :
- 1- Autant qu'avant
  - 2- Plutôt moins qu'avant
  - 3- Bien moins qu'avant
  - 4- Presque jamais
13. J'éprouve des sensations soudaines de panique :
- 1- Vraiment très souvent
  - 2- Assez souvent
  - 3- Pas très souvent
  - 4- Jamais
14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une émission de radio ou de télévision :
- 1- Souvent
  - 2- Parfois
  - 3- Peu souvent
  - 4- Très rarement

## Annexe 2. Death and dying distress scale (DADDS)

### Death and dying distress scale (DADDS)

- Lo & al. 2011

Le cancer peut éveiller chez la personne qui en est atteinte des pensées et des sentiments relatifs à la vie et à la mort. La liste qui suit regroupe plusieurs pensées ou préoccupations ressenties éventuellement par certaines personnes, à tout stade de la maladie.

Veillez nous indiquer à quel point, au cours des deux dernières semaines, vous avez éprouvé de la détresse en lien avec chacun des items énoncés ci-dessous. Par le mot « détresse », nous faisons référence d'une manière générale à des sentiments négatifs tels que la colère, la peur, la tristesse ou l'anxiété.

Si vous éprouvez plusieurs sentiments négatifs différents en lien avec un même item, choisissez votre réponse en tenant compte du sentiment négatif le plus intense que vous avez ressenti. Veuillez n'encrer qu'un seul chiffre par ligne.

0 = Je n'ai pas ressenti de détresse en lien avec cette pensée ou préoccupation.

1 = J'ai ressenti très peu de détresse.

2 = J'ai ressenti une détresse légère.

3 = J'ai ressenti une détresse modérée.

4 = J'ai ressenti une grande détresse

5 = J'ai ressenti une détresse extrême.

Au cours des **deux dernières semaines**, à quel point avez-vous ressenti de la détresse à propos des sujets suivants :

1. Ne pas avoir fait toutes les choses que je voulais faire.	0	1	2	3	4	5
2. Ne pas avoir dit tout ce que je voulais dire aux personnes qui me sont chères.	0	1	2	3	4	5
3. Ne pas avoir réalisé mes objectifs et mes projets de vie.	0	1	2	3	4	5
4. Ne pas savoir ce qui arrive en fin de vie.	0	1	2	3	4	5
5. Ne pas avoir d'avenir.	0	1	2	3	4	5
6. Des occasions manquées dans ma vie.	0	1	2	3	4	5
7. Manquer de temps.	0	1	2	3	4	5
8. Être un fardeau pour les autres.	0	1	2	3	4	5
9. Les conséquences de ma mort sur ceux que j'aime.	0	1	2	3	4	5
10. Ma propre mort et ma fin de vie.	0	1	2	3	4	5

Au cours des **deux dernières semaines**, à quel point avez-vous ressenti de la détresse parce que votre propre mort et votre fin de vie pourraient :

1. Arriver subitement ou de manière inattendue.	0	1	2	3	4	5
2. Être prolongées ou s'étirer en longueur.	0	1	2	3	4	5
3. Arriver lorsque que je serai seul(e).	0	1	2	3	4	5
4. Être accompagnées de beaucoup de douleur ou de souffrance	0	1	2	3	4	5
5. Arriver très prochainement.	0	1	2	3	4	5

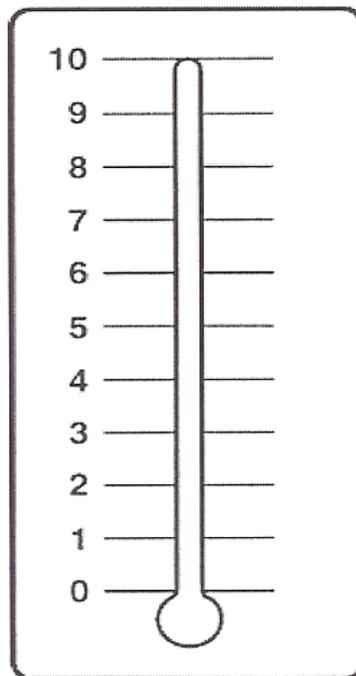
### Annexe 3. Thermomètre de la détresse (DT)

## THERMOMÈTRE DE LA DÉTRESSE (DT)

- Ransom & al. 2006

1. Encerclez le **chiffre** (0=Aucune détresse, 10=détresse extrême) qui décrit le mieux la détresse que vous avez expérimentée lors de la dernière semaine incluant aujourd'hui.

Détresse extrême



La **détresse** est une émotion désagréable qui diminue la qualité de vie et qui peut nuire au fonctionnement de la personne.

Aucune détresse

## Annexe 4. Questionnaire sur la qualité de vie de McGill

### QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITÉ DE VIE DE MCGILL (MQOL)

- Cohen & al 1995

#### Instructions

*Dans ce questionnaire, les questions se présentent de la façon suivante : il y a d'abord un énoncé et, ensuite, suivent deux réponses à l'opposé l'une de l'autre. Des nombres **de 0 à 10** s'échelonnent entre les deux extrêmes. Veuillez, s'il-vous-plaît, **encercler le nombre**, entre 0 et 10, qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse.*

### EXEMPLE

J'ai faim :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout										
Extrêmement										

- Si vous n'avez même pas une toute petite faim, vous pouvez encercler **0**.
- Si vous avez une petite faim (vous venez de terminer votre repas et il vous reste de la place pour un dessert), vous pouvez encercler **1, 2, ou 3**.
- Si vous avez modérément faim (car l'heure du repas approche), vous pouvez encercler **4, 5, ou 6**.
- Si vous avez très faim (car vous n'avez rien mangé de toute la journée), vous pouvez encercler **7, 8, ou 9**.
- Si vous avez extrêmement faim, vous pouvez encercler **10**.

Il est très important que vous répondiez à **toutes les questions** selon les expériences vécues lors des **deux derniers jours** seulement.

## PARTIE A

Compte tenu de tous les éléments de ma vie (physique, émotive, sociale, spirituelle et financière) ma **QUALITE de VIE** durant les **DEUX DERNIERS JOURS** était :

Très mauvaise Excellente

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

## PARTIE B

Pour les questions de la partie B, nous vous demandons d'énumérer les **SYMPTÔMES PHYSIQUES OU PROBLÈMES PHYSIQUES** qui vous ont le plus incommodé(e) **durant les deux derniers jours**. (Exemples : douleur, fatigue, faiblesse, nausée, vomissement, constipation, diarrhée, insomnie, essoufflement, perte d'appétit, transpiration). Vous pouvez en mentionner d'autres selon votre cas.

1. Encerclez le chiffre qui correspond le mieux à l'importance de chacun **durant les deux derniers jours**.
2. Inscrire « **AUCUN** » si vous n'avez pas eu de symptômes ou de problèmes physiques

1. Durant les deux derniers jours, un des symptômes qui m'incommodait était : \_\_\_\_\_

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas du tout Extrêmement  
incommodant incommodant

2. Durant les deux derniers jours, un autre symptôme qui m'incommodait était : \_\_\_\_\_

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Pas du tout Extrêmement  
incommodant incommodant

3. Durant les deux derniers jours, le troisième symptôme qui m'incommodait était : \_\_\_\_\_

*Veillez continuer à la page suivante...*

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout										Extrêmement
incommodant										incommodant

4. Durant les deux (2) derniers jours, je me suis senti(e) :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Physiquement										Physiquement
très mal										très bien

## PARTIE C

Choisissez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à comment vous vous êtes généralement senti(e) **DURANT LES DEUX DERNIERS JOURS**.

5. Durant les deux (2) derniers jours, j'étais déprimé(e) :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout										Extrêmement

6. Durant les deux (2) derniers jours, j'étais nerveux (se) ou préoccupé(e) :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout										Extrêmement

7. Durant les deux (2) derniers jours, je me suis senti(e) triste :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jamais										Tout le temps

8. Durant les deux (2) derniers jours, quand je songeais au futur :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je n'avais pas peur du tout										Tout le temps

9. Durant les deux (2) derniers jours, ma vie personnelle était :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Vide de sens										Pleine de sens

*Veillez continuer à la page suivante...*

10. Durant les deux (2) derniers jours, concernant les buts que je m'étais fixé dans la vie, j'ai senti que :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Je n'ai rien accompli					J'ai réalisé tous mes buts					

11. Durant les deux (2) derniers jours, je sentais que ma vie, à ce jour, était...

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Complètement ratée					Très bien remplie					

12. Durant les deux (2) derniers jours, je sentais que, sur ma vie, j'avais...

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Perdu tout contrôle					Pleinement le contrôle					

13. Durant les deux (2) derniers jours, j'avais une bonne opinion de moi-même en tant qu'individu :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout d'accord					Tout à fait d'accord					

14. Pour moi, les deux (2) derniers jours ont été :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Un fardeau					Un cadeau					

15. Durant les deux (2) derniers jours, mon entourage était :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Froid et indifférent					Chaleureux et répondait à mes besoins					

16. Durant les deux (2) derniers jours, je me sentais supporté(e) :

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pas du tout					Entièrement					

*Merci beaucoup de votre collaboration.*

## Annexe 5. Matériel de recrutement des participants

### 5.1 Affiche

**LE  
CANCER  
S'ACCROCHE** ET J'AIMERAIS  
**APPRENDRE**  
À MIEUX VIVRE AVEC  
SANS ME DÉPLACER,  
GRÂCE À DES RENCONTRES  
TÉLÉPHONIQUES

**VOUS AIMERIEZ :**

- › Bénéficier d'un programme gratuit pouvant vous aider à trouver un sens et améliorer votre qualité de vie ?
- › Recevoir des outils pouvant vous aider à mieux vivre avec le cancer ?
- › Apprendre et discuter de différents thèmes tels que : le sens de la vie, la gestion de vos émotions, la finitude, l'acceptation de soi et des autres, etc. ?
- › Aider à développer de nouveaux services pour les gens atteints de cancer ?

**PERSONNES ÉLIGIBLES :**

- › Être un adulte ayant reçu un diagnostic de cancer en phase évolutive
- › Être disponible pour participer à une série de 8 rencontres téléphoniques avec un psychologue, un travailleur social ou une infirmière clinicienne spécialisée en psycho-oncologie

*Ce projet est dirigé par le Dr Pierre Gagnon, psychiatre, médecin, professeur et chercheur, qui œuvre dans le domaine de la psycho-oncologie depuis 1992.*

Ce projet de recherche est approuvé par le comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec (MP-20-2015-2085) et est subventionné par la Société canadienne du cancer.

**POUR PLUS D'INFORMATIONS  
OU POUR VOUS INSCRIRE, CONTACTEZ-NOUS :**

Joanie Le Maignan  
Téléphone : 418 525-4444 poste 20693  
Téléphone sans frais : 1 844 770-3123  
Courriel : Joanie.LeMaignan@crchudequebeculaval.ca



## 5.2 Dépliant partie 1.

### QUI PEUT PARTICIPER ?

- Vous avez reçu un diagnostic de cancer en phase évolutive ?
- Vous avez 18 ans ou plus ?

### VOUS ÊTES INTÉRESSÉ À :

- Participer à un projet de recherche constitué de plusieurs rencontres téléphoniques pour vous aider à trouver un sens à votre vie avec le cancer ?
- Améliorer votre qualité de vie ?
- Contribuer à l'avancement de la recherche ?
- Aider d'autres personnes atteintes du cancer ?

### POUR VOUS INSCRIRE

#### OU POUR TOUTE INFORMATION



**Contact :**  
Joanie Le Moignan  
Professionnelle de recherche  
CHU de Québec



**Coordonnées téléphoniques :**  
Téléphone : (418) 525-4444, poste 20693  
Sans frais : 1 844 770-3123



**Envoi par télécopieur :**  
Fax : (418) 691-2920



**Courriel :**  
Joanie.LeMoignan@crchndequebec.ulaval.ca

*Ce projet de recherche est approuvé par le comité d'éthique de la recherche du CHU de Québec (MP-20-2015-2085) et est subventionné par la Société canadienne du cancer.*

**CE PROJET POURRAIT VOUS INTÉRESSER !**



**VIVRE AVEC UN CANCER QUI S'ACCROCHE EST UN ÉNORME DÉFI.**

**MAIS NOUS POUVONS VOUS AIDER !**

**VOUS POURRIEZ PARTICIPER À UNE SÉRIE DE 8 RENCONTRES TÉLÉPHONIQUES AVEC UN PSYCHOLOGUE, UN TRAVAILLEUR SOCIAL OU UNE INFIRMIÈRE CLINICIENNE EN PSYCHO-ONCOLOGIE**

## 5.3 Dépliant partie 2.

**NOUS VOUS OFFRONS**  
de participer à une étude pour vous aider à mieux vivre avec le cancer

**TOUTES LES RENCONTRES SERONT ANIMÉES PAR UN PSYCHOLOGUE, UN TRAVAILLEUR SOCIAL OU UNE INFIRMIÈRE CLINICIENNE EN PSYCHO-ONCOLOGIE**

TÉMOIGNAGES TIRÉS D'UNE VERSION PRÉCÉDENTE DE L'ÉTUDE

« J'AI RECOMMENCÉ À RIRE ET À M'AMUSER. »

« JE SUIS PLUS CONSCIENT DES PENSÉES QUI M'ANIMENT ET DE LEURS RÉPERCUSSIONS SUR MA QUALITÉ DE VIE ! TOUT COMMENCE À PARTIR DE MOI. »

« CES ATELIERS M'ONT CONSCIENTISÉE SUR LE FAIT QU'UNE VIE BIEN REMPLIE, C'EST ÇA LE BONHEUR. DONC, JE VAIS Y TRAVAILLER CHAQUE JOUR. »

**LES THÈMES ABORDÉS**

Lors des rencontres, plusieurs thèmes seront abordés tels que :

- 1 La gestion de vos émotions
- 2 Les deuils et les pertes vécus depuis votre diagnostic
- 3 Le sens de votre souffrance
- 4 L'acceptation de soi et des autres
- 5 Vos réalisations et accomplissements
- 6 Votre spiritualité face à la maladie

**Vous pourriez être assigné, au hasard, pour participer :**

→ À des rencontres téléphoniques :  
*Vous bénéficierez alors de 8 rencontres téléphoniques avec un intervenant : psychologue, travailleur social ou infirmière clinicienne en psycho-oncologie.*

**OU**

→ Au groupe témoin

Dans les 2 conditions, nous allons évaluer votre qualité de vie à l'aide de questionnaires.

