



HAL
open science

Prise en charge de la poly symptomatologie associée aux cancers avancés : focus sur le cluster neuropsychologique dans les prises en charges chirurgicales de carcinoses péritonéales

Guillaume Economos

► To cite this version:

Guillaume Economos. Prise en charge de la poly symptomatologie associée aux cancers avancés : focus sur le cluster neuropsychologique dans les prises en charges chirurgicales de carcinoses péritonéales. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10191 . tel-04617112

HAL Id: tel-04617112

<https://theses.hal.science/tel-04617112>

Submitted on 19 Jun 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 205
Interdisciplinaire Sciences Santé**

Discipline : Recherche clinique

Soutenue publiquement le 11/10/2023, par :
Guillaume ECONOMOS

**Prise en charge de la poly symptomatologie
associée aux cancers avancés - focus sur le
cluster neuropsychologique dans les prises en
charges chirurgicales de carcinoses péritonéales**

Devant le jury composé de :

FALANDRY Claire, professeure des Universités à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Présidente

MOUSSEAU Mireille, Professeure des Universités à l'Université Grenoble Alpes
Rapporteuse

TOFFART Anne-Claire, Professeure des Universités à l'Université Grenoble Alpes
Rapporteuse

GAGNIERE Johan, Professeur des Universités à l'Université d'Auvergne
Rapporteur

GLEHEN Olivier, Professeur des Universités à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Directeur

HAESEBAERT Julie, Professeure des Universités à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Co-directrice

KEPENEKIAN Vahan, Maître de Conférence des Universités à l'Universités Claude
Bernard Lyon 1
Co-directeur

Résumé :

Malgré des progrès croissants en matière de dépistage et de traitement, il est estimé que 2.7 millions de cancers sont nouvellement diagnostiqués annuellement en Europe. Plus de la moitié de ceux-ci chez les hommes et plus d'un tiers chez les femmes sont considérés comme non curable au diagnostic. A ce stade de la pathologie, les objectifs de contrôle de la maladie laissent progressivement place à des objectifs d'amélioration de la qualité de vie. Or, la prévalence et le poids des symptômes augmente avec l'évolution de la maladie. Ceci impactant négativement la qualité de vie des patients et entraînant une polymédication non souhaitable. En effet, cette polymédication est potentiellement responsable d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses délétères pour la qualité de vie du patient.

De ce fait, la littérature scientifique s'intéresse de plus en plus au contexte de polypalliation : l'idée qu'un traitement unique puisse, par ses effets pharmacologiques, permettre le traitement de plusieurs symptômes en même temps. Ceci a particulièrement émergé suite à la définition de clusters de symptômes, à savoir l'interaction potentielle de symptômes partageant une épidémiologie commune, tels que le cluster anorexie-cachexie ou encore le cluster neuropsychologique.

La mirtazapine est un antidépresseur tétracyclique dont les effets in-vitro sur des récepteurs tels que les récepteurs HT3 et H1 laissent supposer une efficacité clinique sur des symptômes aussi variés que les nausées, l'anorexie, la dépression, la dyspnée ou encore les troubles du sommeil. Or, les données de la littérature restent peu claires par rapport aux effets réels et à la sécurité de ce traitement pour la palliation de divers symptômes en situation de cancers avancés.

Nous avons donc effectué une revue systématique de la littérature afin d'identifier les symptômes pour lesquels cette thérapeutique peut être pertinente dans la prise en charge des patients atteints de cancers avancés.

Celle-ci a permis le développement d'une étude contrôlée-randomisée pour évaluer l'efficacité de la mirtazapine comparativement à un autre antidépresseur (l'escitalopram) dans la prise en charge de la polysymptomatologie associée au cancer avancé. Le protocole publié de cette étude est rapporté dans ce manuscrit.

Enfin, il serait incomplet à l'heure actuelle de traiter de la question des cancers avancés sans considérer les spécificités des nouvelles techniques thérapeutiques qui challengent ce concept : nouvelles techniques chirurgicales, de radiologie, de radiothérapie ou de thérapies systémiques. Pour prendre en considération un domaine où existe cette spécificité, nous sommes appuyés sur le modèle de la prise en charge de la carcinose péritonéale. Dans un premier temps, nous avons tenté d'identifier l'épidémiologie d'un cluster de symptômes (le cluster neuropsychologique) aux cours des prises en charge chirurgicales de la carcinose péritonéale afin de proposer un modèle d'intervention pour améliorer les résultats pour le patient et le système de santé. L'intervention proposée devra faire l'objet d'une évaluation afin d'en connaître l'efficacité et l'implémentabilité.

Abstract :

Despite increasing progress in screening and treatment, it is estimated that 2.7 million new cancer cases are diagnosed annually in Europe. Over half of these cases in men and more than a third in women are considered incurable at diagnosis. At this stage, the goals shift from disease control to improving the quality of life. However, during the course of the disease, the prevalence and impact of symptoms in advanced cancer negatively affect patients' quality of life and lead to undesirable polypharmacy. Indeed, this polypharmacy can potentially cause adverse effects and detrimental drug interactions for the patient's quality of life. As a result, the scientific literature is increasingly interested in poly palliation, the idea that a single treatment could, through its pharmacological effects, address multiple symptoms simultaneously. This concept has particularly emerged following the definition of symptom clusters, which involve the potential interaction of symptoms sharing a common epidemiology, such as the anorexia-cachexia cluster or the neuropsychological cluster.

Mirtazapine is a tetracyclic antidepressant that, based on in vitro effects on receptors such as HT3 and H1 receptors, suggests clinical efficacy in various symptoms such as nausea, anorexia, depression, breathlessness, and sleep disorders. However, the literature data remain unclear regarding the actual effects and safety of this treatment for alleviating various symptoms in advanced cancer. Therefore, we conducted a systematic literature review to identify the symptoms for which this therapy may be relevant in the management of patients with advanced cancer.

This review led to the development of a controlled randomized study to evaluate the efficacy of mirtazapine compared to another antidepressant (Escitalopram) in managing the poly-symptomatology associated with advanced cancer. The published protocol of this study is reported in this manuscript.

Finally, it would be highly reductionist at this stage to overlook the advent of new therapeutic techniques that challenge the concept of advanced cancer. To address this, we relied on the management model of peritoneal carcinomatosis to attempt to identify the epidemiology of a symptom cluster (the neuropsychological cluster) during the surgical management of peritoneal carcinomatosis. This allowed us to propose an intervention to improve outcomes for the patient and the healthcare system. The proposed intervention needs to be evaluated to determine its effectiveness and implementability.

Mots Clés : Cancer avancé ; soins palliatifs ; soins de support ; carcinose péritonéale ; mirtazapine

Key words: Advanced cancer ; palliative care ; supportive care in cancer ; peritoneal carcinomatosis, mirtazapine

Laboratoire d'accueil :

EA 3738 – Centre pour l'Innovation en Cancérologie de Lyon (CICLY)
UFR - Faculté de médecine Lyon Sud – Université Claude Bernard Lyon 1
165, chemin du grand revoyet
69921 OULLINS Cedex

Direction: Olivier GLEHEN, Léa PAYEN-GAY

Publications et travaux durant la thèse :

Publications en premier auteur liées à la thèse :

1. **Economos G**, Lovell N, Johnston A, Higginson IJ. What is the evidence for mirtazapine in treating cancer-related polysymptomatology? A systematic review. *Support Care Cancer*. 2020 Apr;28(4):1597-1606. DOI: 10.1007/s00520-019-05229-7
2. **Economos G**, Alexandre M, Perceau-Chambard E, Villeneuve L, Subtil F, Haesebaert J, Glehen O. What is the effectiveness and safety of mirtazapine versus escitalopram in alleviating cancer-associated poly-symptomatology (the MIR-P study)? A mixed-method randomized controlled trial protocol. *BMC Palliat Care*. 2022 May 23;21(1):84. doi: 10.1186/s12904-022-00976-7.
3. **Economos G**, Kepenekian V, Haesebaert J, Villeneuve L, Glehen O. Does cytoreductive surgeries plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy increase the risk of psychiatric disorders? A prospective cohort analysis. (submitted to Scientific Reports)

Communication orale liée à la thèse :

1. AG AMARAPE (Lyon – 07/05/2022)

Effets dépressogènes des chirurgies de cytoréduction + CHIP

2. 10ème Journée Annuelle du Réseau RENAPE (Lyon – 31/01/2020)

Epidémiologie et prévention des épisodes dépressifs post-cytoréduction + CHIP

Communication affichée liée à la thèse :

1. 27 ème Journée Scientifique de l'EDISS (Lyon – 3/11/2022)

Poster : *Prehabilitation program for peritoneal carcinomatosis patients having cytoreductive surgery: a complex intervention development.*, G. Economos [et al.] ([sciencesconf.org/jediss:428792](https://sciencesconf.org/jediss/428792))

Autres publications et travaux réalisés durant le travail de thèse :

Salas S, **Economos G**, Hugues D, Gilbert E, Gracia D, Poulain P, Mateus C, Collet E, Planchet-Barraud B, Colpaert A, Perceau-Chambard E, Calvel L, Franck C, Mallet D, Baumstarck K, Evin A. Advanced cancer patients' opinion about legalising euthanasia and assisted suicide: a cross-sectional multicentre study. *BMJ Support Palliat Care*. [Accepted on 2023 Jul 7]

Perceau-Chambard E, Roche S, Tricou C [...] **Economos G**. Validation of a French version of the Breakthrough Pain Assessment Tool in cancer patients: Factorial structure, reliability and responsiveness. Khan IA. ed. *PLoS ONE* 2023;18(7):e0286947; doi: 10.1371/journal.pone.0286947.

Taibi A, Sgarbura O, Villeneuve L, [...] **Economos G**, et al. Developing a core set of patient-reported outcomes and patient-reported experience measures for peritoneal surface malignancies (COMETE). *British Journal of Surgery* 2023; znad071.

Bayly J, Ahmedzai HH, Blandini MG, [...] **Economos G**, et al. Integrated Short-term Palliative Rehabilitation to improve quality of life and equitable care access in incurable cancer (INSPIRE): a multinational European research project. *Palliat Care Soc Pract* 2023; 17: 26323524231179980.

Economos G., Moulin P, Perceau-Chambard E, Mattelaer X, Broucke M, Barbaret C, Van Lander A, Ledoux M, Morel V, Sahut d-Izarne M, Fourcade C. for the SFAP. Legalised active assistance in dying: palliative care stakeholders' national e-consultation. *BMJ Support Palliat Care*. 2023 Apr 13;spcare-2022-004081. doi: 10.1136/spcare-2022-004081.

Debourdeau P, Flori N, Vazquez L, Triolaire V, Charpy F, Debourdeau E. [...] **Economos G**. Non-compliance with end-of-life parenteral nutrition prescription recommendations: retrospective study of 1,260 cancer patients. *Ann Palliat Med*. 2022 Nov;11(11):3417–25.

La Fata L, Launay V, **Economos G**. [Referrals to pediatric emergencies: what would be the characteristics and useful elements of a standardized referral letter to pediatric emergencies? A Delphi method study] *Exercer*. 2022 June. Disponible sur: https://www.exercer.fr/full_article/1984

Duration of palliative care involvement and immunotherapy treatment near the end of life among patients with cancer who died in-hospital. Auclair J, Sanchez S, Chrusciel J, Hannetel L, Frasca M, **Economos G**, Habert-Dantigny R, Bruera E, Burucoa B, Ecarnot F, Colombet I, Barbaret C. *Support Care Cancer*. 2022 Feb 22. doi: 10.1007/s00520-022-06901-1.

Dantigny R, Ecarnot F, **Economos G**, Perceau-Chambard E, Sanchez S, Barbaret C. Knowledge and use of prognostic scales by oncologists and palliative care physicians in adult patients with advanced cancer: A national survey (ONCOPRONO study). *Cancer Med*. DOI: 10.1002/cam4.4467

Fawoubo A, Perceau-Chambard E, Ruer M, Filbet M, Tricou C., **Economos G**. Methadone and neuropathic cancer pain subcomponents: a prospective cohort pilot study. *BMJ Support Palliat Care*. 2021 Oct 7;bmjpspcare-2021-003220. DOI: 10.1136/bmjpspcare-2021-003220

Cottrell L*, **Economos G***, Evans C, Silber E, Burman R, Nicholas R, Farsides B, Ashford S, Koffman J. A realist review of advance care planning for people with multiple sclerosis and their families. *PLOS One*. 2020 Oct 16;15(10):e0240815. DOI: 10.1371/journal.pone.0240815

Debourdeau P, Belkacémi M, **Economos G**, Assénat E, Hilgers W, Coussirou J, Uzan SF, Vazquez L, Debourdeau A, Daurès JP, Salas S. Identification of factors associated with Aggressive End of Life Anti-tumor Treatment: A Retrospective Study of 1282 Cancer Patients. *BMJ Support Palliat Care*. 2020 Nov 5;bmjpspcare-2020-002635. DOI: 10.1136/bmjpspcare-2020-002635

Economos G, Bonneville-Levard A, Djebari I, Van Thuynes K, Tricou C, Perceau-Chambard É, et al. Palliative care from the perspective of cancer physicians: a qualitative semistructured interviews study. *BMJ Support Palliat Care*. 22 sept 2020;bmjspcare-2020-002455. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002455

Economos G, Munier S, Tricou C, Ruer M, Fawoubo A, Perceau-Chambard E, Filbet M. Management of the Procedural Pain Induced by Bone Marrow Biopsies: An Observational Study. *Annals of Clinical Oncology*. Mar 2020. DOI: 10.31487/j.ACO.2020.01.06

Lefevre C*, **Economos G***, Tricou C, Perceau-Chambard E, Filbet M. The influence of art therapy in improving social functioning among palliative care patients: A mixed method pilot study. *BMJ Support Palliat Care*. 2020 Feb 5;bmjspcare-2019-001974. DOI: 10.1136/bmjspcare-2019-001974.

Economos G, Cavalli P, Guerin T, Filbet M, Perceau-Chambard E. Quality of End-of-life care in the emergency department. *Turkish Journal of Emergency Medicine. Turk J Emerg Med*. 2019 Sep 23;19(4):141-145. DOI: 10.1016/j.tjem.2019.09.003

Economos G, Tholly F, Ruer M, Tricou C, Fawoubo A, Perceau-Chambard E, Filbet M. Nursing home hospital transfers in the terminally ill: night shift nurses matter! *BMJ Support Palliat Care*. 2020 Jun;10(2):228-233. DOI: 10.1136/bmjspcare-2019-001832

Economos G, Fawoubo A. [Redesigning the evidence synthesis in palliative care: the realist review]. *Médecine Palliative*. 2019 Jun;18(3):113–5. DOI : 10.1016/j.medpal.2019.03.001

* Les auteurs ont contribué de manière égale à ce travail.

Remerciements :

A Monsieur le Professeur **Francois-Noël GILLY** dont l'exemplarité est un moteur quotidien pour poursuivre mon projet universitaire.

A Madame la Professeure **Marilène FILBET** sans qui la filière universitaire de médecine palliative n'aurait jamais eu un terreau aussi fertile qu'il ne l'est et qui a su me pousser dans cette voie en partageant sa passion.

A Madame la Professeure **Elise PERCEAU-CHAMBARD** qui m'a fait confiance pour porter la filière universitaire de médecine palliative au sein de son service et qui, chaque jour, m'apprends de son expérience.

Liste des abréviations :

5-HT (récepteur 5-HT₃, 5-HT_{1A}, 5-HT₂): récepteur sérotoninergique

α₁ et α₂ (récepteurs): récepteur adrénergique

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ASEC: Antidepressant Side-Effect Checklist

BETTER-B: Better Treatment for Refractory Breathlessness

CépiDC: Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

C-LESQ: Leeds Sleep Evaluation Questionnaire

CHIP: Chimiohyperthermie Intra-Péritonéale

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials

CPP: Comité de Protection des Personnes

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event

CTZ: Chemoreceptor Trigger Zone

CRP: C-Reactive Protein

CYP (CYP1A2, CYP 2D6, CYP2A4): Cytochrome

D₁, D₂ (récepteurs): récepteur dopaminergique

e-GFR: Estimated Glomerular Filtration Rate selon Cockcroft

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESAS-12F : Version Française à 12 items de l'Edmonton Symptom Assessment Scale

GABA: Acide gamma-aminobutyrique

GHS: Global Health Status

H₁ (récepteur): récepteur histamininergique

HADS (HADS-A et HADS-D): Hospital Anxiety and Depression Scale, sous échelle anxiété et sous échelle dépression

HCL: Hospices Civils de Lyon

IC: Intervalle de Confiance

ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

INSEE: Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

ISRS: Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Serotonine

ITT: Intention de traiter

m-ITT: Intention de traiter modifiée

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MARS: Medication Adherence Rating Scale

MCID: Minimal Clinically Important Difference

MesH: Medical Subject Headings

MOST: Measure of Ovarian Cancer Symptoms and Treatment

MR-001: Méthodologie de Référence 001

NA: Non applicable

NC: Non concerné

NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer

PICO: Population, Intervention, Comparison, Outcomes

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PRO : patient-Reported outcome

PROM: Patient Reported Outcome Measurement

QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire 30 items

QT: intervalle QT

RAAC : Réhabilitation Améliorée Après Chirurgie

RENAPE: Réseau National de prise en charge des Tumeurs Rares du Péritoine

SAS: Statistical Analysis System

SCLC: Small Cell Lung Cancer

SEER (programme): Programme Surveillance, Epidemiology, and End Results

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TCC: Thérapies Cognitivo-Comportementales

TNM (classification): Tumor, Nod, Metastases

WHO: World Health Organization

Table des matières :

| | |
|---|----|
| Résumé : | 2 |
| Abstract : | 3 |
| Publications et travaux durant la thèse : | 4 |
| Liste des abréviations : | 9 |
| Table des matières : | 11 |
| PARTIE 1 : | 13 |
| Prise en charge de la poly symptomatologie dans les cancers avancés | 13 |
| 1. Introduction..... | 13 |
| 1.1. Epidémiologie du cancer avancé en France et dans le monde..... | 13 |
| 1.2. Objectifs de prise en charge dans les cancers avancés..... | 21 |
| 1.3. Epidémiologie des symptômes dans les situations de cancers avancés..... | 23 |
| 1.4. Polymédication dans le cancer avancé | 25 |
| 1.5. La carcinose péritonéale comme modèle de cancer avancé pour la recherche en soins de supports et soins palliatifs précoces | 26 |
| 2. Efficacité de la Mirtazapine dans la prise en charge de la poly-symptomatologie associée aux cancers avancés : revue systématique de la littérature..... | 27 |
| 2.1. Contexte | 27 |
| 2.2. Matériel et méthodes | 30 |
| 2.3. Résultats | 36 |
| 2.4. Discussion | 44 |
| 2.5. Conclusion | 48 |
| 3. Efficacité et sécurité d'usage de la MIRtazapine comparée à l'escitalopram par voie orale dans la Poly-symptomatologie associée au cancer – Protocole de l'étude MIR-P | 50 |
| 3.1. Contexte | 50 |
| 3.2. Matériel et méthodes | 53 |
| <i>Screening– Pré-inclusion</i> | 74 |
| <i>Visite d'inclusion et Randomisation</i> | 75 |
| <i>Suivis téléphoniques</i> | 76 |
| <i>Visite de suivi</i> | 77 |
| <i>Visite de fin de la recherche</i> | 77 |
| <i>Analyse descriptive</i> : | 80 |

| | |
|--|-----|
| <i>Analyse du critère de jugement principal</i> : | 80 |
| <i>Analyse des critères de jugement secondaires</i> : | 81 |
| 3.3. Discussion et perspectives : | 89 |
| PARTIE 2 : | 91 |
| La carcinose péritonéale comme modèle de prise en charge des cancers avancés..... | 91 |
| 4. Epidémiologie du cluster neuropsychologique chez les patients atteints d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale et pris en charge par chirurgie de cytoréduction avec ou sans chimiohyperthermie intrapéritonéale..... | 92 |
| 4.1. Contexte | 92 |
| 4.2. Matériel et méthode | 93 |
| 4.3. Résultats | 96 |
| 4.4. Discussion | 99 |
| 4.5. Conclusions:..... | 101 |
| PARTIE 3 : | 102 |
| Synthèse et perspectives..... | 102 |
| 5. Synthèse : | 102 |
| 6. Perspectives : | 102 |
| 6.1. Contexte d'élaboration des perspectives : | 102 |
| 6.2. Cadre méthodologique : | 103 |
| 6.3. Revue narrative de la littérature : | 106 |
| 6.4. Proposition d'intervention résultant du travail de thèse (Figure 9):..... | 114 |
| Références:..... | 116 |
| Annexes | 133 |
| 6.1. Annexe 1 : What is the evidence for mirtazapine in treating cancer-related symptomatology? A systematic review: | 133 |
| 6.2. Annexe 2: Caractéristiques des études incluses | 143 |
| 6.3. Annexe 3 : Résumé des résultats par symptôme..... | 149 |
| 6.4. Annexe 4 : What is the effectiveness and safety of mirtazapine versus escitalopram in alleviating cancer-related poly-symptomatology (the MIR-P study)? A mixed-methods randomized controlled trial protocol:..... | 151 |
| 6.5. Annexe 5 : Réponses aux demandes complémentaires de l'ANSM et accord de l'ANSM 159 | |
| 6.6. Annexe 6: Tableau comparative des demandes de modifications substantielles..... | 172 |
| 6.7. Annexe 7: Avis du comité de protection des personnes..... | 177 |

PARTIE 1 :

Prise en charge de la poly symptomatologie dans les cancers avancés

Note: Devant une épidémiologie radicalement différente et un pronostic très variable dans les cancers hématologiques, le travail de thèse ci-après s'intéresse de manière restrictive aux tumeurs solides.

1. Introduction

1.1. Epidémiologie du cancer avancé en France et dans le monde

Epidémiologie des cancers en France et dans le monde

Les cancers représentent en France la première cause de mortalité toutes causes confondues soit 28.5% des décès, devançant ainsi les causes cardiovasculaires. Il existe une disparité de genre, en effet, on retrouve 27% des décès des individus de sexe féminin et 33% des décès des individus de sexe masculin attribuables aux cancers.(1) On retrouve au premier plan de ces décès les cancers du poumon (6% des décès), suivis des cancers colorectaux (3% des décès), des cancers du sein et du pancréas (2% des décès chacun).(1) Ceci s'explique en partie par une exposition différente aux facteurs de risque exogènes de cancer, tels que l'exposition au tabac. Pour autant, les modifications d'habitudes de consommation tendent à réduire cette disparité liée au genre (**Figure 1**).⁽²⁾

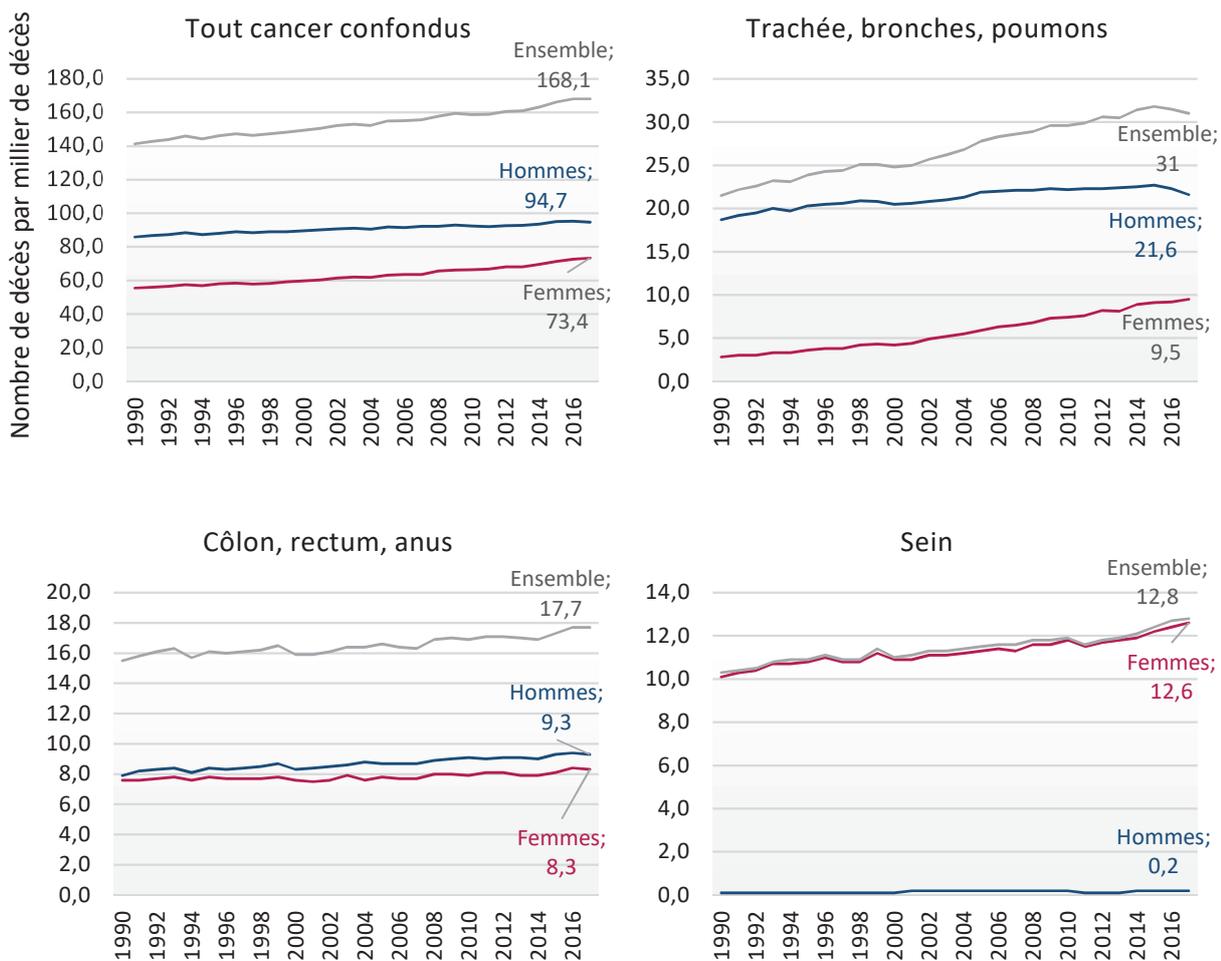


Figure 1 : Epidémiologie des décès en France de 1990 à 2017 et selon les principaux cancers responsables de décès groupés par appareils, par millier de décès, selon les données issues du registre Inserm-CépiDC.

Source : D'après Institut National de la Statistique des études économiques (INSEE) 2021. Causes de décès selon le sexe. Données annuelles de 1990 à 2017 (consulté le 01/04/2023 et disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385258>). (3)

Au niveau mondial, on retrouve également les cancers comme principale cause de mortalité avec une très importante disparité géographique. Il semble à ce stade important de rappeler que les registres épidémiologiques de décès ne sont pas exhaustifs à travers le monde, entraînant ainsi une possible mésestimation des étiologies des décès, en particulier dans les pays en développement.

Pour autant, les cancers restent la principale cause de mortalité dans les pays occidentaux et dans certains pays d'Amérique latine. En Afrique subsaharienne, les causes infectieuses dominent et en Inde, les causes cardio-vasculaires, reléguant les cancers entre la 3^{ème} et 9^{ème}

cause de mortalité.(4) Malgré ces disparités, l'incidence des cancers à tendance à augmenter partout dans le monde, traduisant d'une part le vieillissement et l'accroissement de la population et d'autre part une modification des facteurs de risques extrinsèques de la carcinogénèse.(4)

En termes d'incidence, ce sont, à l'échelle mondiale, les cancers du sein, suivi des cancers du poumon puis des cancers colorectaux qui sont les cancers les plus fréquents. Le cancer colorectal se classe donc à l'échelle mondiale au troisième rang en terme d'incidence mais au deuxième en terme de mortalité (**Table 1**).

| Type de cancer | Incidence mondiale (2020) | Nombre de cas en 2020 | Taux de mortalité en 2020 | Nombre de décès en 2020 |
|--------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|
| Cancer du sein | 11.7% | 2 261 419 | 6.9% | 684 996 |
| Cancer du poumon | 11.4% | 2 206 771 | 18% | 1 796 144 |
| Cancer colorectaux | 9.7% | 1 880 725 | 9.2% | 915 880 |

Table 1 : Epidémiologie des cancers du sein, du poumon et colorectaux à l'échelle mondiale en 2020 selon le GLOBOCAN 2020.(4)

Définition des cancers avancés

Malgré une large utilisation du terme dans la littérature scientifique (5447 résultats pour une recherche "advanced cancer"[Title] sur PubMed le 01/04/2023), il n'existe pas de définition unanime de ce qui constitue un cancer avancé. La majorité des définitions retrouvées sont anglo-saxonnes. Il n'en est pas retrouvé de définition dans les institutions françaises qui lui préfèrent des classifications anatomopathologiques ou morphologiques de type TNM. Concernant les définitions proposées, deux approches coexistent, l'une basée sur le pronostic et l'autre sur l'extension tumorale de la maladie (métastatique ou localement avancé, non résecable) (**Table 2**).

| Source | Pays | Définition proposée |
|---------------------------------------|-----------------------|--|
| National cancer Institute | Etats-Unis d'Amérique | Advanced cancer is cancer that is unlikely to be cured or controlled with treatment. This is also called end-stage cancer or terminal cancer. |
| Canadian Cancer Society | Canada | Advanced cancer is defined as cancer that is unlikely to be cured. |
| Cancer Council Victoria | Australie | Advanced cancer means the cancer has spread from the original (primary) site or has come back (recurred) |
| MacMillan Cancer Support | Royaume-Uni | Advanced cancer is cancer that has spread or come back. It is usually used to describe cancer that cannot be cured. |
| American Cancer Society | Etats-Unis d'Amérique | Advanced cancer is most often used to describe cancers that cannot be cured. This means cancers that won't totally go away and stay away completely with treatment. However, some types of advanced cancer can be controlled over a long period of time and are thought of as an ongoing (or chronic) illness. |
| Cancer Society New-Zealand | Nouvelle-Zélande | Advanced cancer is cancer that has spread from the part of the body where it started (the primary cancer) to another part of the body. |
| European Society for Medical Oncology | Europe | For some patients, having an advanced cancer means having a disease which is no longer curable. For others, it means having the uncertainty of not knowing whether the disease will be cured. |

Table 2 : Définitions des cancers avancés selon différentes sources (*Recherche effectuée sur l'Internet le 01/04/2023 via la requête « advanced cancer definition », moteur de recherche Google*).

Les deux approches ci-dessus se complètent et, pour le travail de thèse présenté ici, il apparaît nécessaire de proposer une définition intégrant ces deux construits.

Or, les innovations thérapeutiques constantes challengent ce concept de cancers avancés. En effet, si la définition inclue un construit relatif au pronostic des cancers alors, l'avènement de certains traitements chirurgicaux ou médicaux vient fragiliser cette définition. On prendra pour exemples le développement de la chirurgie de cytoréduction associée à la chimiothérapie intrapéritonéale qui a démontré une amélioration de la survie globale à 5 ans dans les cancers de l'ovaire (5) ou le développement des thérapies cellulaires par transfert de

lymphocytes T dans le mélanome et le cancer du poumon métastatique qui ont permis l'obtention de guérisons dans des situations jugées historiquement comme palliatives.(6,7) Pour autant, ces cancers restent des cancers de mauvais pronostic et la morbi-mortalité de ces nouvelles approches thérapeutiques invite à la prudence quant-au bénéfice à l'échelle individuelle. Ainsi, de manière à intégrer à notre définition les patients auxquels des prises en charges innovantes à visée curative sont proposées, il apparaît important d'ajouter un construit intégrant la notion d'incertitude relative à la curabilité dans les abaques usuels de prise en charge.

Pour ce faire, nous utiliserons la définition suivante intégrant les différents construits cités précédemment : Un cancer avancé est un cancer ayant disséminé à distance sous la forme de métastases, un cancer dont la localisation primitive est non résécable, un cancer progressif après une seconde ligne de traitement spécifique ou un cancer dont la curabilité semble peu probable dans le cadre des propositions thérapeutiques usuelles.

Epidémiologie des cancers avancés :

Malgré les campagnes de dépistage organisé (cancer du sein, cancer colorectal, du col de l'utérus ou, plus récemment cancer du poumon au sein d'un programme pilote), beaucoup de cancers restent diagnostiqués à un stade avancé de la maladie et sont historiquement responsables de situations considérées comme palliatives dès le diagnostic. Devant la grande disparité des programmes de dépistage engendrant des épidémiologies différentes des stades de cancers au diagnostic, nous nous concentrerons ici sur l'épidémiologie rapportée dans les pays occidentaux. Il apparaît également important de rappeler que les disparités socio-économiques entre les différents groupes socio-culturels au sein d'un même système de santé, engendrent une variation de l'épidémiologie des stades au diagnostic. Nous ne traiterons ici que de l'épidémiologie des cancers avancés au diagnostic en population globale.

Cancers du sein :

Pour les cancers du sein, les cancers dits avancés concernent avant tout les cancers métastatiques ou localement avancés avec envahissement ganglionnaire, ceux-ci sont associés à une mortalité supérieure aux cancers diagnostiqués à des stades précoces.(8)

Une étude publiée en 2003 rapportait une proportion des cancers du sein métastatique d'emblée évaluée entre 6.7 et 7.8% en Italie, entre 5.6 et 5.9% en France, 5% en Espagne, 8% en Estonie, entre 5.9 et 10.6% au Royaume Uni et 5.9% aux Pays bas. Globalement, cela traduisait une proportion de 6.8% des patientes diagnostiquées d'un cancer du sein avancé au moment du diagnostic en Europe.(8)

Aux États-Unis, le diagnostic de cancer du sein d'emblée à un stade avancé était estimé à 43.2 (IC95%= 42.7-43.6) pour 100 000 personnes par an durant la période 2004-2019.(9)

Malgré les politiques de dépistage précoce et systématique du cancer du sein mises en place dans ces différents pays, il apparaît ici que le diagnostic de cancer du sein à un stade avancé reste une réalité épidémiologique et clinique.

Cancers du poumon :

Concernant les cancers du poumon, un cancer du poumon avancé sera caractérisé par son caractère métastatique ou localement avancé et non résécable avec ou sans envahissement ganglionnaire associé. On distinguera ici deux anatomopathologies différentes : les cancers non à petite cellule (NSCLC) et les cancers à petite cellule (SCLC) dont les facteurs de risque et épidémiologie diffèrent légèrement.

Sur une étude internationale s'intéressant à évaluer l'épidémiologie des cancers du poumon au diagnostic et la survie associée au Royaume-Uni, au Canada, en Australie, au Danemark en Norvège et en Suède sur des registres de 2004 à 2007, il était retrouvé que la majorité des cancers du poumon étaient diagnostiqués à des stades avancés (**Table 3**) et associés à une survie statistiquement inférieure aux stades plus précoces au diagnostic, quels que soient les pays.(10)

| Pays | Pourcentage au diagnostic des cancers du poumon non à petite cellules | | | Pourcentage au diagnostic des cancers du poumon à petite cellules | | |
|-------------|---|---------|--------------------|---|----------|-------------------|
| | Regional | Distant | Regional + Distant | Regional | Regional | Regional +Distant |
| Canada | 26.5 | 53.3 | 79.8 | 26.3 | 70.4 | 96.7 |
| Danemark | 24.4 | 61.2 | 85.6 | 15.3 | 81.9 | 97.2 |
| Suède | 25.3 | 54.9 | 80.2 | 18.0 | 78.4 | 96.4 |
| Royaume-Uni | 29.2 | 53.6 | 82.8 | 10.8 | 82.2 | 93 |
| Norvège | 33.4 | 49.0 | 82.4 | 26.3 | 68.6 | 94.9 |
| Australie | 22.5 | 47.5 | 70 | 16.6 | 59.6 | 76.2 |

Table 3: Proportion de patients diagnostiqués d'un cancer pulmonaire avancé au diagnostic selon la classification SEER dans 6 pays d'après l'étude de Walter et al. 2013.(10)

Aux États-Unis, l'épidémiologie des cancers du poumon à un stade avancé au diagnostic était estimée à 22.8 (IC95%= 22.5-23.0) pour 100 000 personnes par an durant la période 2004-2019.(9)

Malgré l'absence de donnée propre à la France, le taux de mortalité masculin s'élevant à 34.7 pour 100 000 et celui des femmes à 14.0 pour 100 000 laissent supposer des diagnostics tardifs de ces cancers. (11)

En somme, les cancers du poumon sont très largement diagnostiqués à des stades avancés dans les pays occidentaux avec une incidence importante en population générale. Il est notable que ces cancers sont largement influencés par les habitudes toxiques des populations, expliquant une augmentation de l'incidence de ces cancers dans les dernières décennies.(12) Ceci pourra être contrebalancé à l'avenir par la mise en place de campagnes de dépistage du cancer du poumon chez les patients fumeurs par scanner thoracique base dose, pour autant cette stratégie de dépistage reste en cours d'évaluation. (13,14)

Cancers intrapéritonéaux (dont colorectal):

De manière générale, un cancer colorectal avancé sera un cancer soit métastatique soit localement avancé et dont la résection chirurgicale a peu de chances d'être réalisée dans une intention curative.(15)

Aux États-Unis, l'épidémiologie de cancer du côlon à un stade avancé au diagnostic était estimée à 5.9 (IC95% = 5.7-6.0) pour 100 000 personnes par an durant la période 2004-2019 ; celle du rectum à un stade avancé était estimée à 1.7 (IC95%= 1.6-1.7).(9)

Ainsi, malgré la politique de dépistage du cancer colorectal chez les personnes à risque modéré reposant sur des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selles, 31.6% des cancers colorectaux sont diagnostiqués à un stade dit « avancé » en France (stade métastatique ou tumeur primitive non réséquable).(16) Cette tendance à l'identification tardive de cancers se retrouve de manière similaire à l'échelle internationale avec 29 926 nouveaux cas de cancers colorectaux diagnostiqués à un stade métastatique (soit 21% des cancers colorectaux) par an en moyenne entre 2014 et 2018 et une survie à 5 ans estimée à 16% dans cette population contre 88% dans les diagnostics au stade localisé et 71% en cas d'atteinte locorégionale.(17) Par ailleurs, les localisations péritonéales secondaires sont fréquentes au diagnostic(4 à 15%) et associées à une survie significativement inférieure à celle des autres localisations métastatiques isolées.(18,19)

Ces chiffres ne sont pas directement comparables, dans la mesure où les chiffres américains ne prennent pas en compte les cancers localement avancés non réséquables. Cependant, ils traduisent de manière similaire l'incidence importante des cancers colorectaux diagnostiqués à des stades avancés.

Les cancers intrapéritonéaux secondaires contribuent largement au nombre total de cancers avancés diagnostiqués en France et au nombre total de décès. Ces formes de dissémination métastatique au niveau de la cavité péritonéale sont principalement secondaires à des cancers de l'ovaire, gastriques et colorectaux.(20) Ce sont des cancers fréquents et dont la mortalité est élevée, quel que soit le stade inaugural de la maladie (**Table 4**). Et, si l'on considère les quatre principales étiologies de carcinose péritonéale secondaires, cela représente 58 382 nouveaux cancers par an en France, soit 12.5% des diagnostics de cancers en 2020 et 29 401 décès cette même année (soit 15.8% des décès).(4) Cela traduit indirectement la mortalité supérieure de ces cancers à risque de dissémination péritonéale par rapport aux autres cancers.(1,2)

| Type de cancer | Classement en termes d'incidence (France) | Nouveaux cas par an (France) | Classement en termes de mortalité (France 2020) | Décès par an (France) | Nouveaux cas par an (Monde) | Décès par an (Monde) |
|---------------------|---|------------------------------|---|-----------------------|-----------------------------|----------------------|
| Cancer du colon | 4 ^{ème} | 29 489 | 2 ^{ème} | 15 025 | 1 114 515 | 576 858 |
| Cancer du rectum | 7 ^{ème} | 16 433 | 10 ^{ème} | 5 428 | 732 210 | 339 022 |
| Cancer de l'estomac | 15 ^{ème} | 7 140 | 11 ^{ème} | 5 013 | 1 089 103 | 768 793 |
| Cancer de l'ovaire | 19 ^{ème} | 5 320 | 15 ^{ème} | 3 935 | 313 959 | 207 252 |
| Total | | 58 382 | | 29 401 | 3 283 787 | 1 891 925 |

Table 4 : Epidémiologie des principaux cancers responsables de disséminations péritonéales en France et dans le monde en 2020.(4)

L'incidence et la mortalité supérieure de ces cancers à l'échelle mondiale par rapport à la France ou aux pays occidentaux s'explique essentiellement par l'offre de dépistage précoce et l'accès à des traitements innovants dans les pays les plus développés économiquement. En effet, ces cancers partagent de nombreux facteurs de risques liés aux modes de vie occidentaux (tabagisme, consommation de viandes transformées, surcharge pondérale, etc...), avec d'ailleurs une incidence en croissance dans la majeure partie des pays occidentaux.(4)

Au total, malgré les politiques publiques de prévention et de dépistage des cancers, le diagnostic de cancer à un stade d'emblée avancé reste une problématique majeure de santé publique.

1.2. Objectifs de prise en charge dans les cancers avancés

Lors du diagnostic de cancer à un stade avancé, que ce soit un diagnostic initial, une progression ou une récurrence, les objectifs de la prise en charge médicale diffèrent des objectifs poursuivis en cas de cancer de bon pronostic.

Ainsi, les objectifs poursuivis concernent le contrôle local et à distance de la maladie et le maintien de la qualité de vie. Ceci se traduit par l'implication croissante, au cours des prises en charge, des soins de supports et soins palliatifs parallèlement à une implication moindre des traitements à visée curative ou ayants pour objet une prolongation de l'espérance de vie.(21)

A nouveau, les objectifs de prise en charge historiques dans les cancers avancés sont à l'heure actuelle challengés par de nouvelles procédures chirurgicales ou traitements médicaux permettant de poursuivre un objectif curatif, y compris à des stades très avancés de ces pathologies. Ceci a mené à la définition de nouveau objectifs d'intégration des soins de support et des soins palliatifs au cours de la prise en charge, laissant place à un nouveau modèle d'intégration précoce des soins palliatifs dans la prise en charge des patients (**Figure 2**).

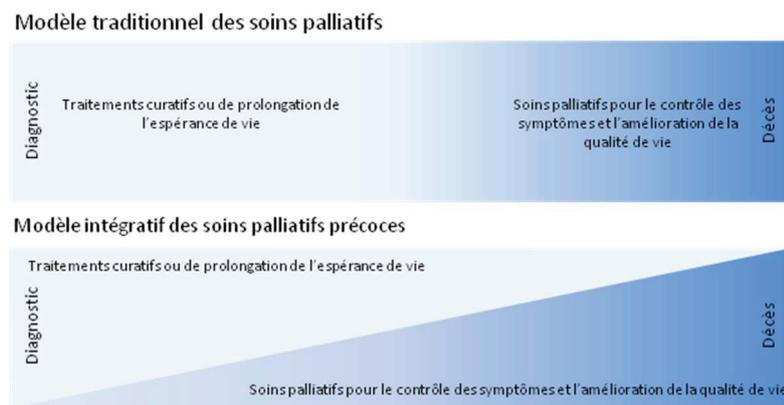


Figure 2: Modèle d'intégration précoce des soins palliatifs dans le cancer d'après la commission oncologie du Lancet pour l'intégration de l'oncologie et des soins palliatifs.

Ainsi, la prise en charge des symptômes dans un objectif d'amélioration de la qualité de vie a pris une place prépondérante dans ces prises en charge. Ceci s'explique principalement par une qualité de vie étroitement reliée au contrôle des symptômes et par l'épidémiologie des symptômes au cours de la trajectoire de la maladie.(22–24)

1.3.Épidémiologie des symptômes dans les situations de cancers avancés

Outre les cancers diagnostiqués dans le cadre des programmes de dépistage ciblés ou systématiques, les cancers sont majoritairement diagnostiqués par l'intermédiaire d'un symptôme ayant mené à la réalisation d'examen complémentaires. De ce fait la problématique symptomatique est présente dès le diagnostic dans de nombreux cancers. Or, au cours de la trajectoire de la maladie, l'épidémiologie des symptômes et leur intensité est susceptible de croître de manière importante, ceci altérant la qualité de vie des patients.(24–26)

Les symptômes les plus fréquemment rencontrés, et rapportés par plus de la moitié des patients atteints de cancers avancés sont la fatigue, la douleur, la perte d'énergie, l'épuisement et la perte d'appétit. De plus près d'un tiers des patients expérimentent de la nervosité, une perte de poids, une xérostomie, un syndrome dépressif, de la constipation, de l'anxiété, des troubles du sommeil ou de la dyspnée.(27)

L'épidémiologie de ces symptômes est différente selon les cancers et le type d'outil utilisé pour collecter cette donnée (**Table 5**).

| Etude | Localisation tumorale | Méthode | Résultats principaux |
|-------------------------|------------------------------|--|---|
| Lelond et al., 2021(25) | Pancréas | Analyse rétrospective d'une base de données de questionnaire ESAS-r tout au long du parcours des patients. 123 patients. | Les symptômes les plus rencontrés et d'intensité modérée à sévère étaient la fatigue (56.9%), l'anxiété (50.4%), la dyspnée (48.8%) et les nausées (9.8%) |
| Sung et al., 2017(4) | Poumon | Cohorte prospective. Questionnaire PROM de 26 items 108 patients | Les principaux symptômes rapportés sont la fatigue (37%), la douleur (26%), la dyspnée (21%) et la toux, nausée/perte d'appétit, insomnie et anxiété (20% chacun) |

| | | | |
|-------------------------|------------------------|---|--|
| Lee et al., 2022 | Ovaires | Survey basée sur le questionnaire MOST et l'EORTC-QLQ-C30 910 patientes | Jusqu'à 55% des patientes rapportaient des troubles abdominaux, 54% des troubles neuropsychologiques. |
| Walling et al., 2012 | Poumons Colorectaux | Survey développée pour l'étude 5422 patients (1116 cancers du poumon de stade avancé et 585 cancers colorectaux de stades avancés) | Poumon : Les symptômes d'intensité modérée à sévère les plus prévalent étaient la toux (44.5%), la fatigue (43.4%), la dyspnée (24.5%) et la douleur (20.0%). Colorectal : Les symptômes d'intensité modérée à sévère les plus prévalent étaient la fatigue (28.6%), la douleur (16.1%) et les troubles dépressifs (14.0%). |
| Pettersson et al., 2013 | Colorectal | Survey basée sur le Memorial Symptom Assessment Scale. 104 patients | Les symptômes les plus fréquents étaient le manque d'énergie (62%), la somnolence (49%), les nausées (45%), la dyspnée (43%) et la xérostomie (42%) |
| Goto et al., 2017 | Peau | Cohorte prospective basée sur l'EORTC-QLQ-C30 224 patients | Trois mois avant le décès, de la douleur était rapportée chez 56.6% des patients, de l'anorexie chez 30.8%, de la fatigue chez 24.2%, des nausées chez 14.3% et des insomnies chez 11.0% des patients. |

Table 5 : Exemples de prévalence des principaux symptômes rapportés chez les patients atteints de divers cancers avancés selon la littérature.

Pour les études incluant des stades précoces et avancés, seules les données relatives aux stades avancés de la maladie sont rapportées.

Ainsi, les patients atteints de cancers à des stades avancés sont très susceptibles de présenter un ou plusieurs symptômes d'inconfort liés au cancer ou à ses traitements.

1.4. Polymédication dans le cancer avancé

La problématique de la polymédication est une problématique historiquement identifiée en population gériatrique où elle est responsable d'effets indésirables majeurs et d'interactions médicamenteuses à risque.(28)

Or, plus récemment, la notion a été transposée aux situations des patients atteints de cancers avancés.(29)

En effet, dans les situations de cancers avancés, la poly symptomatologie associée au cancer ou à ses traitements engendre souvent le recours à de multiples traitements ayants pour objectif de limiter ces troubles. Plus de 25% des patients atteints de cancers avancés ont plus de dix traitements prescrits,(30) et cette tendance s'aggrave avec l'avancée de la maladie. En effet, en moyenne les patients en situation palliative de cancers consomment 10.7 traitements quotidiennement.(31) De plus jusqu'à 24% des patients atteints de cancers avancés prennent quotidiennement des traitements non nécessaires.(32) Cette consommation s'accompagnant d'un risque accru d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables avec jusqu'à un quart des patients ayants de potentielles interactions médicamenteuses dans leurs traitements en cours.(29,33)

Ces éléments épidémiologiques ont mené plusieurs auteurs à proposer des méthodes de dé prescription adaptées aux patients atteints de cancers avancés et les plus fragiles.(34–36)

La polymédication liée à la polysymptomatologie est donc une problématique réelle très présente dans les prises en charges des patients atteints de cancers avancés.

1.5. La carcinose péritonéale comme modèle de cancer avancé pour la recherche en soins de supports et soins palliatifs précoces

La carcinose péritonéale est une forme de dissémination métastatique des cancers sur la séreuse péritonéale. Cette forme métastatique est associée à un pronostic très péjoratif avec une survie à 10 ans inférieure à 20% quel que soit la tumeur primitive.(37,38)

Historiquement considérée comme une forme palliative de l'évolution naturelle du cancer les chirurgies de cytoréduction avec ou sans chimio-hyperthermie intrapéritonéale ont radicalement modifié le pronostic de ces patients via ce traitement dont l'objectif est curatif. On retrouve ainsi une efficacité significative en terme de survie à 5 ans dans de nombreux cancers secondaires du péritoine, tels que les cancers de l'ovaire,(39) ou les cancers colorectaux,(40) mais aussi dans certains cancers primitifs du péritoine tels que les mésothéliomes.(41)

Ces données d'efficacité ont par ailleurs conduit à des modifications des recommandations de grade B pour l'intégration des cytoréductions avec CHIP à la Cisplatine dans la prise en charge des cancers de l'ovaire de stade FIGO III, des cancers des trompes et des cancers primitifs du péritoine.(42)

Cette technique consiste en la réalisation première d'une stadification du cancer via un index validé tel que PCI (Peritoneal Carcinomatosis Index) pour évaluer la résecabilité chirurgicale de la maladie macroscopiquement visible. Secondairement, il est réalisé une chirurgie de cytoréduction complète par la réalisation d'une exérèse de l'ensemble des nodules identifiés macroscopiquement avant que ne soit administré un mélange de chimiothérapie dans la cavité abdominale (typiquement du Cisplatine ou de la Mitomycine) à 40-41° pendant 90 minutes pour finir par une fermeture de la paroi abdominale.(40)

Pour autant la morbidité de cette nouvelle technique est importante, concernant de 13.6% à 100% des patients, mais seulement 26.3% d'évènements de grade III ou IV.(39) Pour autant la mortalité reste contrôlée et s'élève à 1.1% à 30 jours de l'opération.(43)

Les situations cliniques de carcinose péritonéale sont donc historiquement des situations palliatives dont l'avènement de la cytoréduction avec ou sans CHIP a permis une modification modeste du pronostic, au dépend d'une morbidité importante. Ce modèle est donc un

modèle ou l'incertitude de l'efficacité et de la morbidité des traitements devrait inciter à l'intégration précoce des soins de supports et des soins palliatifs dès le début de la prise en charge des patients.

2. Efficacité de la mirtazapine dans la prise en charge de la polysymptomatologie associée aux cancers avancés : revue systématique de la littérature.

L'article publié relatif à cette section est disponible en Annexe 1.

2.1. Contexte

La mirtazapine est un traitement antidépresseur tétracyclique approuvé pour la première fois aux Pays Bas en 1989. Elle est actuellement approuvée en France et en Europe dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés.(44,45)

La Mirtazapine agit comme un antagoniste des adrénorecepteurs alpha2-pré-synaptiques empêchant leurs rétrocontrôles négatifs sur la libération intrasynaptique de noradrénaline et augmentant ainsi la neurotransmission centrale noradrenergique et sérotoninergique. Son mécanisme d'action antidépressive reste incertain mais passerait essentiellement par le blocage pré-synaptique des récepteurs alpha-2 entraînant un relargage de noradrénaline et augmentant la disponibilité intra-synaptique des neurotransmetteurs. Par ailleurs, cette molécule est également antagoniste des hétérorécepteurs alpha2 induisant ainsi une augmentation du relargage de la sérotonine. Ces mécanismes entraînent une action agoniste centrale sérotoninergique et adrénergique (**Figure 3**).(46)

Le métabolisme de la Mirtazapine est essentiellement hépatique via les voies oxydatives des cytochromes CYP1A2, CYP2D6 et les isoformes de CYP2A4. Sa demi-vie est de 20 à 40h environ.(46,47) Ce métabolisme essentiellement hépatique peut entraîner des interactions médicamenteuses par compétition des voies métaboliques hépatiques, pour autant, la co-prescription de Mirtazapine avec d'autres traitements influence peu leur pharmacocinétique

(46,48,49). Cela permet de prescrire de manière sécurisée ce traitement y compris en situation d'insuffisance rénale avancée.

Les effets indésirables principalement rencontrés sont la xérostomie, la sédation, une augmentation de l'appétit et du poids corporel.(50) Il est d'ailleurs intéressant de noter que les résultats in vivo dans d'autres espèces ont amené à une Autorisation de Mise sur le Marché en médecine vétérinaire de la spécialité Miratz dans l'indication " Prise de poids chez les chats présentant une perte d'appétit avec perte de poids secondaire à des affections médicales".(51) Ces deux derniers effets indésirables sont assez spécifiques de la Mirtazapine alors que les autres antidépresseurs sont plus à risque d'anorexie.(52) De plus les études montrent des effets bénéfiques dans le traitement de l'insomnie et de différents troubles anxieux.(53–55). Ces différentes actions de la Mirtazapine s'expliquent en partie par son action centrale sur un grand nombre de récepteurs (**Figure 3**).

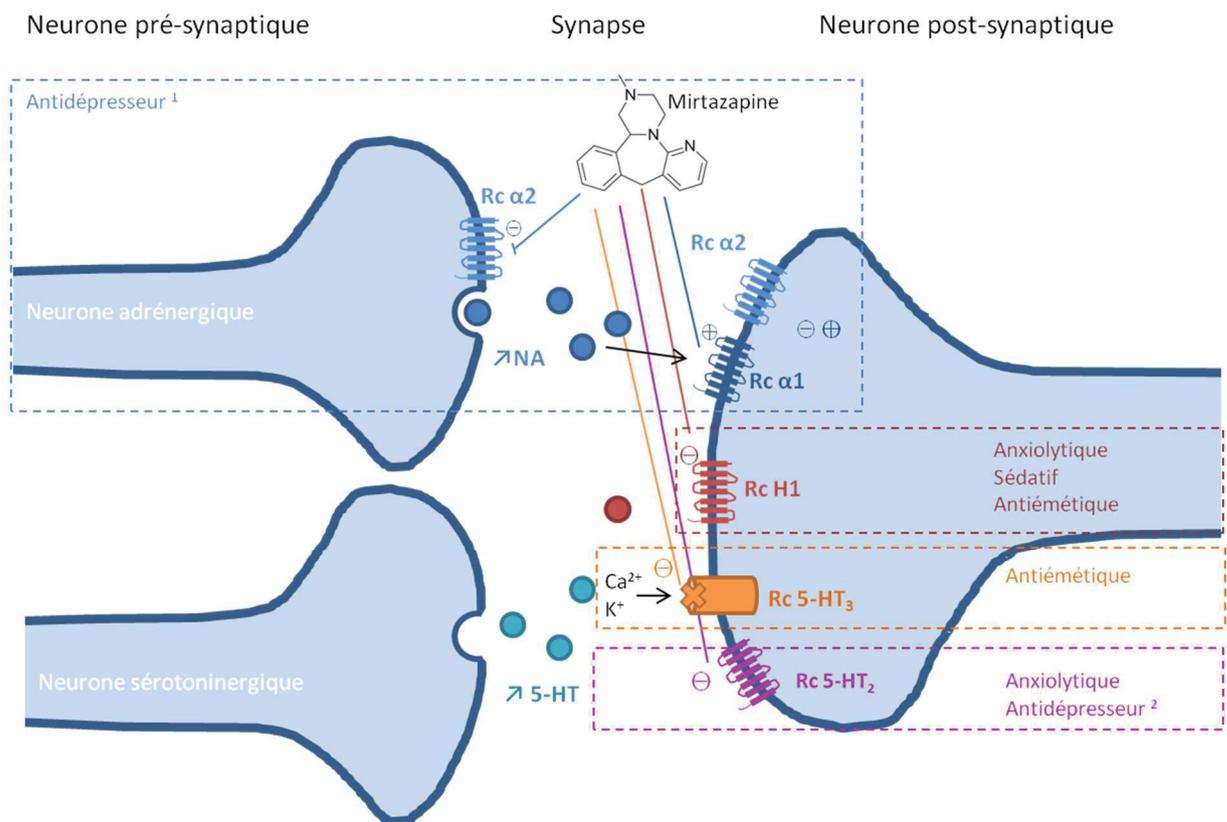


Figure 3: Mécanismes d'action de la Mirtazapine sur les récepteurs synaptiques centraux et effets potentiels thérapeutiques. ¹: Effet antidépresseur selon la théorie du "déficit monoaminergique", ²: effet antidépresseur selon la théorie des récepteurs déficitaires, NA= noradrénaline, 5-HT = sérotonine, Rc α_1 : récepteurs adrénergiques alpha1, Rc α_2 : récepteurs adrénergiques alpha-2, Rc H1:

récepteur antihistaminique H1, R_c 5-HT₃: récepteurs 5-HT₃ de la sérotonine, R_c 5-HT₂: récepteurs 5-HT₂ de la sérotonine.

Deux théories peuvent expliquer l'effet de la mirtazapine, la première est l'inhibition des récepteurs adrénergiques alpha2 pré-synaptiques entraînant un relargage de noradrénaline dans la fente synaptique, l'autre est l'inhibition des récepteurs 5-HT₃ entraînant une augmentation de la concentration intra synaptique en sérotonine. L'effet de la Mirtazapine sur les récepteurs histaminique H1 entraîne une inhibition de ceux-ci expliquant l'absence de transmission du signal et un possible effet anxiolytique, sédatif et antiémétique. A noter qu'au niveau des synapses du système nerveux périphérique cette action entraîne un effet antiprurigineux. Enfin, la Mirtazapine inhibe les récepteurs de 5-HT de la sérotonine en post-synaptique entraînant un effet antiémétique via l'inhibition du récepteur 5-HT₃, et antinaupathique et anxiolitique via l'inhibition du récepteur 5-HT₂.

Ce profil spécifique de la mirtazapine associant une prescription aisée du fait de son métabolisme et un potentiel d'action sur des symptômes variés fait que la mirtazapine fait actuellement l'objet de nombreux travaux de recherche tout particulièrement en gériatrie et dans la prise en charge des cancers avancés.(56,57)

En effet, comme évoqué précédemment, ces deux situations prennent en charge des patients atteints de polyopathie ou de polysymptomatologie entraînant un risque de polymédication accompagnée d'un risque d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables majorés. L'utilisation d'une drogue unique, telle que la mirtazapine, pour cibler plusieurs objectifs thérapeutiques (tels que les troubles du sommeil, l'anxiété et la perte d'appétit) pourrait constituer une solution intéressante pour limiter le risque d'interactions et d'effets indésirables des traitements.(58)

Ainsi, par son profil pharmacologique particulier, la Mirtazapine pourrait être un traitement de choix pour la prise en charge des patients atteints de cancers avancés et présentant une polysymptomatologie.

Problématisation :

Les données d'efficacité et de sécurité d'usage de la Mirtazapine dans la prise en charge d'autres troubles que les épisodes dépressifs caractérisés restent incertaines chez les patients atteints de cancers. Dans ce contexte il convient de questionner les connaissances

scientifiques actuelles sur l'efficacité de la Mirtazapine dans le traitement de la poly-symptomatologie associée aux cancers avancés.

Question de recherche :

Quelles est (i) l'efficacité et (ii) la sécurité d'usage de la Mirtazapine dans le traitement de la poly-symptomatologie associée aux cancers avancés?

2.2. Matériel et méthodes

Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature dans 8 bases de données incluant des bases de données de la littérature grise jusqu'au 15 janvier 2019.

La méthodologie de cette étude est basée sur les recommandations de l'initiative Cochrane version 5.2.(59) Le rapport ici présenté suit les lignes directrices Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA).(60)

Critères d'éligibilité :

Seule la littérature primaire, publiée ou non, en anglais ou en français, a été incluse dans cette revue en considérant les études contrôlées-randomisées, les études de cohorte (prospective et rétrospective), les études cas-contrôle et les études en méthodologie quasi-expérimentale. Toute analyse secondaire (telle que les méta-analyses ou revues de la littérature) a été exclue ainsi que les études de cas, cas rapportés, perspectives, opinions, commentaires, éditoriaux, guidances et les articles de la presse vulgaire.

Seuls les articles sur des populations humaines et d'âge adulte étaient incluables.

Les études incluses devaient s'intéresser à la population des (i) patients atteints de cancers et devaient évaluer (ii) l'efficacité ou la sécurité de la Mirtazapine dans (iii) le traitement d'un ou plusieurs symptômes.

Ces symptômes ont été sélectionnés car ils font partie des symptômes les plus fréquemment rencontrés dans les situations de cancer et qu'ils entraînent une altération significative de la qualité de vie des patients.(61–63)

Toutes les formes galéniques, modes d'introduction, posologies et durées de traitement par Mirtazapine étaient incluables.

En cas d'étude expérimentale ou quasi-expérimentale, le groupe contrôle devait être comparé à un groupe interventionnel utilisant la Mirtazapine. Le groupe contrôle pouvait être un groupe pré-interventionnel, un groupe traité par placebo ou toute autres interventions ou traitement.

Pour l'évaluation de l'efficacité du traitement, seules études utilisant des échelles validées, numériques ou catégorielles étaient considérées.

Population d'étude :

La population étudiée était la population des patients majeurs, hommes et femmes, atteints de cancers et présentant au moins un des symptômes étudiés.

La population des patients guéris était exclue de cette revue.

Sources d'information :

Les études éligibles à être incluses dans cette revue systématique ont été identifiées en effectuant une recherche sur cinq bases de données de la littérature publiée et trois bases de données de littérature grise.

Les bases de données de la littérature publiée ont été sélectionnées car cette combinaison incluant EMBASE, Medline et Web of Science permet une exhaustivité correcte de la recherche. Google Scholar n'a pas été intégré devant l'absence de fonctionnalité de recherche bibliographique adaptable depuis l'algorithme de base testé sur Medline.(64) Pour corriger cette lacune méthodologique, deux autres bases de données ont été explorées : Scopus et Central.

Les bases de données de la littérature grise interrogées sont celles rapportant les essais cliniques en cours ou terminés dans le monde (Clinical Trials et World Health Organisation International Clinical Trials Registry Platform – WHO ICTRP) et une base de données de littérature non publiée dans des journaux à comité de lecture indexés (OpenGrey).

Par la suite, l'effet boule de neige ("snowballing") a été utilisé pour améliorer l'exhaustivité de notre recherche. Pour ce faire, les articles reliés dans les bases de données qui le permettent et les références de chaque article inclus ont été analysés pour juger de leur éligibilité selon les mêmes étapes que les documents identifiés par requête sur une base de données. Cette stratégie en phases successives (revue systématique sur base puis revue par effet boule de neige) n'a que peu été explorée dans la littérature médicale mais est montrée comme équivalente à la séquence de recherche inverse dans les sciences de l'ingénieur.(65) Elle est recommandée par l'initiative Cochrane.

Les documents publiés du 1er avril 1982 (date de publication du premier article s'intéressant à la Mirtazapine) jusqu'au 15 janvier 2019 ont été inclus.

L'algorithme de recherche a été développé initialement sur Medline pour n'utiliser que des mots MeSH associés à des opérateurs booléens. Il a été adapté pour être applicable de manière optimale dans toutes les bases de données interrogées. Les autres bases de données n'utilisent pas d'indexage par mot MeSH mais recherchent les mots dans l'ensemble de l'article, pour limiter le bruit lors des recherches un seul synonyme était utilisé pour chaque symptôme lors des interrogations de ces bases de recherche (**Table 6**).

| Base de donnée | Algorithme de recherche |
|----------------|---|
| MEDLINE | (((mirtazapine) OR ("Antidepressive agents"[Mesh])) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR ("Palliative Care"[Mesh]) OR ("Hospice Care"[Mesh]))) AND (("nausea"[Mesh]) OR ("weight loss"[Mesh]) OR ("fatigue"[Mesh]) OR ("constipation"[Mesh]) OR ("pain"[Mesh]) OR ("Pain management"[Mesh]) OR ("dyspnea"[Mesh]) OR ("anorexia"[Mesh]) OR ("sleep initiation and maintenance disorders"[Mesh]) OR ("sleep wake disorders"[Mesh]) OR ("anxiety"[Mesh]) OR ("depression"[Mesh])) |
| WEB OF SCIENCE | ("mirtazapine" OR "antidepressant") AND ("cancer") AND ("nausea" OR "appetite" OR "loss of weight" OR "fatigue" OR "pain" OR "breathlessness" OR "anxiety" OR "sleep" OR "drowsiness" OR "constipation" OR "depression") |
| SCOPUS | ("mirtazapine" OR "antidepressant") AND ("advanced cancer" OR ("palliative care" AND "cancer") OR ("metastasis" AND "cancer")) AND ("nausea" OR "appetite" OR "fatigue" OR "pain" OR "breathlessness" OR "anxiety" OR "sleep" OR "drowsiness" OR "constipation" OR "depression") |

| | |
|---|--|
| EMBASE | (mirtazapine AND cancer) AND (nausea OR appetite OR fatigue OR pain OR breathlessness OR anxiety OR sleep OR drowsiness OR constipation OR depression) |
| CENTRAL | ("mirtazapine" OR "antidepressant") AND ("cancer") AND ("nausea" OR "appetite" OR "loss of weight" OR "fatigue" OR "pain" OR "breathlessness" OR "anxiety" OR "sleep" OR "drowsiness" OR "constipation" OR "depression") |
| Opengrey | "cancer" AND "mirtazapine" "cancer" AND "antidepressant" |
| Clinical Trials | 1. "cancer" 2. "Mirtazapine" |
| International Clinical Trials Registry Platform (WHO) | Mirtazapine AND cancer |

Table 6: Algorithmes utilisés pour identifier les documents incluables dans l'étude selon sept bases de données différentes.

Lorsqu'une étude était identifiée comme incluable sur la base de l'examen de son titre et des éléments de son résumé, mais qu'il n'était pas encore publié (étude identifiée via ClinicalTrial ou le WHO ICTRP), les investigateurs étaient contactés directement pour solliciter auprès d'eux les documents pouvant intéresser notre revue de la littérature.

Processus de sélection des articles :

Les investigateurs sélectionnaient dans un premier temps les articles en examinant les titres et résumés identifiés par l'algorithme de recherche ou par l'effet boule de neige.

Ces articles ont été listés et triés par base de données ayant mené à leur identification, tous les doublons ont ensuite été supprimés.

Secondairement les investigateurs ont analysé les articles complets des documents restants. Vingt-cinq pourcent des articles ont fait l'objet d'une double vérification pour s'assurer qu'ils respectaient les critères d'inclusion et d'exclusion. Cette analyse en double de 25% du corpus a permis une harmonisation du processus de sélection entre les deux investigateurs.

La recherche se basait sur une approche de type PICO (Population-Intervention-Comparateur, Outcome) (**Table 7**).

| Population | Intervention | Comparateur | Outcome |
|--|---|-------------|--|
| Patients atteints de cancers et présentant au moins un symptôme parmi : <ul style="list-style-type: none"> - Douleur - Fatigue - Nausée - Anxiété - Somnolence - Dyspnée - Perte d'appétit - Constipation - Troubles du sommeil | MIRTAZAPINE quel que soit la forme, la posologie, la voie d'administration ou la durée du traitement. | NA | Modification dans l'évaluation des symptômes ou Evaluation des effets indésirables |

Table 7: PICO utilisé pour la sélection des articles (Population-Intervention-Comparateur-Outcome).

Processus de collection des données :

Pour chaque étude, les éléments suivants étaient recueillis : objectif principal, méthodologie, symptôme(s) évalué(s), population d'étude, type d'intervention, éventuelle population contrôle, nombre de sujets, mesure utilisée pour évaluer l'objectif principal et tout autre élément susceptible de souligner un aspect spécifique de l'étude pouvant interférer avec le résultat. L'évaluation des effets indésirables était incluse dans cette dernière catégorie.

Ces données ont été recueillies dans un formulaire d'extraction des données sur le logiciel excel.

Processus d'évaluation de la qualité des études sélectionnées :

Différents outils standardisés d'évaluation de la qualité des études ont été utilisés pour s'adapter aux différents types d'études incluses. Toutes les études incluses ont fait l'objet d'une double évaluation de cette qualité par deux investigateurs.

Pour évaluer la qualité des essais contrôlés randomisés, nous avons utilisé le Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias for Randomized Controlled Designs.(59)

Le Cocharne Collaboration's Tool for Cross-over studies a été utilisé pour les études en cross-over.

Pour évaluer la qualité des études quasi-expérimentales, et les études non randomisées nous avons utilisé le Johanna Briggs Institute critical appraisal tool.

Processus de synthèse des données :

Les études ont ensuite été groupées par symptôme d'intérêt. Les études s'intéressant à plusieurs symptômes ou évaluant un symptôme d'intérêt comme un effet indésirable du traitement ont été évaluées indépendamment pour chaque symptôme.

Lorsque des essais contrôlés randomisés de bonne qualité étaient disponibles, ceux-ci étaient privilégiés pour évaluer l'efficacité du traitement. Si aucun essai contrôlé randomisé de bonne qualité n'était identifié, les résultats apportés par les autres études étaient évalués. Les résultats issus d'études quasi-expérimentales étaient considérés comme d'un niveau de preuve supérieure à ceux des études observationnelles.

Concernant les effets indésirables, toutes les études rapportant une évaluation des effets indésirables étaient évaluées en même temps qu'elles utilisent des échelles validées, catégorielles, numériques ou non.

Enfin, les résultats ont été synthétisés en fonction du design des études pour que les résultats issus des études de meilleur niveau de preuve soient identifiables, puis par symptômes et pour les effets indésirables séparément.

Considérations méthodologiques et éthiques :

Pour améliorer la qualité méthodologique de cette revue de la littérature, son protocole a été revu par deux experts. Leurs commentaires ont permis de modifier substantiellement le protocole avant le début de la collecte des données.

2.3. Résultats

Processus de sélection et évaluation de la qualité des études :

La recherche sur bases de données a identifié 1898 références en tout, 582 depuis la base Medline, 477 depuis EMBASE, 293 depuis Centrale, 389 depuis Web of Science, 125 depuis Scopus, aucune depuis OpenGrey, 17 depuis Clinical Trials et 15 depuis le WHO ICTRP. Après examen des articles complets, 75 pouvaient être pertinents pour la revue dont 50 étaient des doubles d'articles précédemment inclus. Parmi les études identifiées dans Clinical trials et le WHO ICTRP, cinq études étaient encore en cours et aucun résultat préliminaire n'a pu être communiqué par leurs investigateurs, deux ont été stoppée prématurément, six investigateurs n'ont pas répondu à notre requête. Un auteur nous a informé que l'étude était en cours de publication et les informations contenues sous embargo. A l'issue du processus de sélection, 12 études ont été incluses (**Figure 4**).

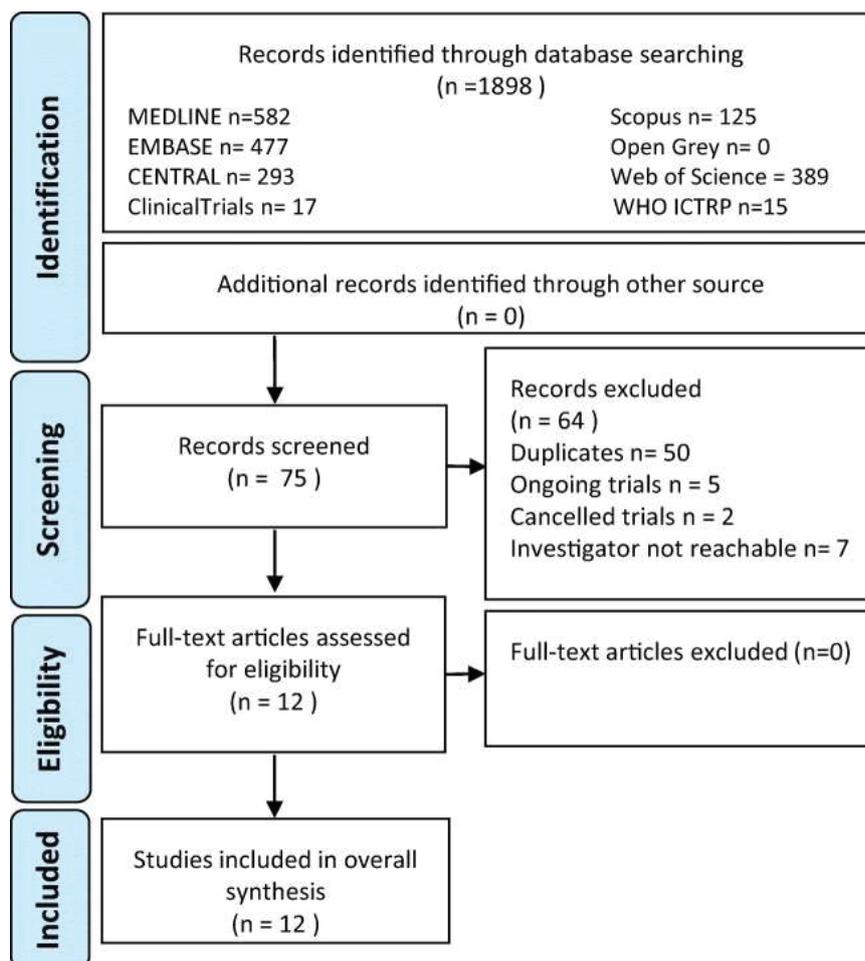


Figure 4: PRIMA flow-chart de la sélection des études pour cette revue.

Trois études incluses étaient des études contrôlées randomisées, incluant 53,(66) 25,(67) et 95 participants.(68) Après examen complet de l'article, l'une des études exposées initialement comme un essai contrôlé randomisé s'est avéré avoir un groupe contrôle composé de participants refusant la prise d'antidépresseurs, de ce fait, l'étude a été considérée comme une étude non-randomisé lors de l'analyse.(66)

Une étude était une étude en cross-over (58) et neuf étaient des études non randomisées, non contrôlées.(56,66,69–74)

La durée d'exposition au traitement était au maximum de 6 mois,(69) et au minimum de 3 jours.(68) Tous les articles inclus étaient en langue anglaise.

Globalement la qualité des études était très hétérogène avec globalement une qualité mauvaise et d'importantes réserves concernant le risque de biais (**Table 5**). Les caractéristiques des études incluses sont présentées en Annexe 2 du présent manuscrit et un résumé des résultats par symptômes en Annexe 3.

Efficacité de la Mirtazapine dans les symptômes associés au cancer :

Preuves issues des études contrôlées-randomisées :

Deux études contrôlées randomisées ont été identifiées. Aucune ne comparait la Mirtazapine à un traitement placebo. Les études identifiées évaluaient l'efficacité de la mirtazapine dans le traitement de deux symptômes : les nausées,(68) et la douleur.(67)

L'étude de Cao et al. avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mirtazapine en plus des traitements habituellement prescrits à visée antiémétique dans le traitement des nausées chimio-induites.(68) L'étude a inclus 95 patientes atteints d'un cancer du sein en cours de traitement par une chimiothérapie à base de cisplatine. Le groupe intervention recevait de la Mirtazapine, en plus d'un traitement par aprepitant et 7.5 mg de dexaméthasone, alors que le groupe contrôle recevait un traitement par aprepitant et 7.5 mg de dexaméthasone seuls. L'évaluation de l'efficacité de la mirtazapine s'est faite sur un critère de "réponse complète sur les vomissements" correspondant à l'absence de vomissement sans prise de traitement additionnel antiémétique et "contrôle complet" correspondant à l'absence de vomissement sans prise de traitement additionnel et des nausées de grade 1 maximum lorsqu'évaluées sur

la base du Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0. Durant le premier cycle, le contrôle complet était obtenu chez significativement plus de patients dans le groupe intervention comparativement au groupe contrôle (78.3% contre 49% avec une p-value à 0.003). Des résultats similaires étaient observés au troisième cycle. L'étude a dû être stoppée prématurément du fait d'un rythme d'inclusion insuffisant. L'interprétation des résultats est de ce fait limitée par la petite taille de l'échantillon.

L'étude de Nishiara et al. évaluait, elle, l'efficacité de différents antidépresseurs dans le contrôle de la douleur réfractaire liée aux métastases osseuses en association avec de la prégabaline et des opioïdes forts.(67) Les auteurs ont comparé un groupe recevant 50 mg de prégabaline trois fois par jour, un groupe recevant de la prégabaline trois fois par jours et de la mirtazapine 7.5 mg deux fois par jours et un troisième groupe recevant de la prégabaline 25 mg trois fois par jours et de l'imipramine 5 mg deux fois par jours. La consommation d'opioïdes forts dans les trois bras n'était pas contrôlée mais a été recueillie pour les analyses. L'étude a inclus 25 patients traités durant 15 jours. Le critère de jugement principal était l'intensité de la douleur moyenne au cours des 24h passées et était évaluée en utilisant une échelle numérique analogue. L'intensité maximale des paroxysmes douloureux dans les 24h passées était aussi évaluée en utilisant une échelle numérique analogue. Les résultats de l'étude ont mis en évidence une différence statistiquement et cliniquement significative de plus de 2 points sur l'intensité de la douleur moyenne et sur l'intensité des paroxysmes douloureux dès le premier jour de traitement dans les trois bras de traitement. Ces résultats étaient supérieurs pour les bras mirtazapine+prégabaline et mirtazapine+imipramine comparativement au bras prégabaline seule. Ces résultats étaient également supérieurs dans le bras mirtazapine+prégabaline comparativement au bras mirtazapine+imipramine. Il n'était pas retrouvé de différence sur l'objectif secondaire relatif aux doses d'opioïdes forts utilisées.

Preuves issues des études contrôlées non-randomisées :

Trois études contrôlées non-randomisées ont été identifiées.(66,72,73) Deux comparaient la mirtazapine avec un autre traitement antidépresseur: l'imipramine,(66) et le citalopram.(73) La troisième étude comparait la mirtazapine avec un groupe non-interventionnel. Les études avaient pour objectif d'évaluer l'intensité d'un large éventail de symptômes dont les troubles dépressifs, l'anxiété, la douleur, la perte d'appétit, les nausées et vomissements, les troubles du sommeil, la perte de poids et la fatigue. Des échelles validées multimodales utilisant des

échelles de Likert étaient utilisées. Les tailles des échantillons étaient globalement faibles (en moyenne 43.7 participants) et les études étaient affligées d'un haut risque de biais (**Table 8**).

| | Item 1 | Item 2 | Item 3 | Item 4 | Item 5 | Item 6 | Item 7 | Item 8 | Item 9 |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Etudes contrôlées-randomisées * | | | | | | | | | |
| Nishihara M, 2013 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | NA | NA |
| Cao J, 2018 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | NA | NA |
| Etudes en cross-over † | | | | | | | | | |
| Thoebald AD, 2002 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Etudes quasi-expérimentales ‡ | | | | | | | | | |
| Cankurtaran AS, 2008 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Kin SW, 2008 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Riechelmann RP, 2010 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Ozsoy S, 2015 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Ersoy MA, 2008 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Davis MP, 2011 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Van Gool AR, 2003 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Raddin RS, 2014 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Kumar N, 2017 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

Table 8: Tableau récapitulatif des risques de biais dans les études évaluées.

* Cochrane collaboration tool for assessing the risk of bias : ● Faible risque de biais, ● Risque incertain, ● Risque élevé - *Item 1 random sequence generation, Item 2 allocation concealment, Item 3 blinding participant and personnel, Item 4 blinding outcome assessment, Item 5 incomplete outcome data, Item 6 selective reporting, Item 7 other source of bias, Items 8 and Item 9 are not suitable for randomized controlled trials*

† Cochrane collaboration tool for assessing risk of bias (for cross-over studies): ● Faible risque de biais, ● Risque incertain, ● Risque élevé - *Item 1 appropriate crossover design, Item 2 randomized*

treatment order, Item 3 carry-over effect, Item 4 unbiased data, Item 5 allocation concealment, Item 6 blinding, Item 7 incomplete outcome data, Item 8 selective outcome reporting, Item 9 other bias

‡ Quasi-experimental studies' risk of bias assessed using the Joanna Briggs Institute Checklist: ● Adéquat, ● Incertain, ● Inapproprié - *Item 1 causes and effects are clearly defined, Item 2 similarity in participants, Item 3 similarity in treatments, Item 4 existing control group, Item 5 multiple measurement, Item 6 follow-up completion, Item 7 outcome measurement comparable, Item 8 outcome measurement reliable, Item 9 appropriate statistic*

NA: Non applicable

Cankurtaran et al. ont réalisé un essai allégué initialement comme un essai contrôlé-randomisé.(66) Or, le groupe contrôle était en réalité composé de participants refusant la prise de traitements antidépresseurs et seuls les groupes interventionnels (mirtazapine et imipramine) étaient randomisés entre les modalités interventionnelles. De ce fait l'étude a été considérée comme une étude non-randomisée. L'étude incluait 53 participants avec une période de suivi de 6 semaines. Un des bras de l'étude recevait un traitement par imipramine en plus des soins usuels, l'autre un traitement par mirtazapine en plus des soins usuels et le dernier ne recevait que les soins habituels. Les symptômes évalués étaient les nausées, les vomissements, la perte d'appétit, le poids, les troubles du sommeil, la dépression, l'anxiété et la douleur. Tous les symptômes étaient évalués en utilisant des Echelles Numériques Analogues excepté la dépression, les troubles du sommeil et l'anxiété qui ont été évaluées en utilisant l'échelle d'évaluation de la dépression de Hamilton (Hamilton depression rating scale). Il n'était pas retrouvé de différence pour les critères nausées, vomissements, perte d'appétit, poids et douleurs entre les différents bras. L'étude retrouvait une différence statistiquement significative pour la prise en charge de l'anxiété (-3.7 points, p-value=0.0025) et la dépression (-4.7 points, p-value =0.003) pour les patients sous mirtazapine comparés aux autres patients. Pour les insomnies d'endormissement, de maintien et d'éveil précoce, seul le groupe traité par mirtazapine montrait une amélioration de l'intensité des symptômes comparé aux autres patients (avec respectivement des p-values de 0.001, 0.001 et 0.003).

Raddin et al. ont effectué une étude incluant 18 patients sur une période de suivi de 9 semaines.(73) Les participants recevaient soit de la mirtazapine à une dose initiale de 7.5 mg majorée à 15 puis 30 mg quand ceci était pertinent, soit du citalopram à une dose initiale de 10 mg majorée à 20 puis 40 mg lorsque ceci était pertinent. L'allocation à un des groupes n'était pas randomisée et décidée par l'investigateur en se basant sur son expérience clinique.

Les auteurs ont évalué la dépression en utilisant le Patient Health Questionnaire 9 à l'inclusion, aux semaines 1,2,3,4,5,6 et 9. L'étude n'a pas mis en évidence d'amélioration de la dépression quel que soit le groupe. Pour autant une sous-analyse excluant les patients en phase agonique mettait en évidence une amélioration cliniquement significative de 7.6 points (IC 95%= [2.9-12.2]) après 9 semaines de traitement pour le bras mirtazapine. La qualité du sommeil était également évaluée en utilisant l'Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (Pittsburg Sleep Quality index). L'étude ne montrait pas d'amélioration de la qualité ou de la durée du sommeil à 9 semaines de traitement. Enfin, l'étude s'intéressait également à évaluer l'effet sur le poids et la fatigue, sans décrire les instruments utilisés et ne retrouvait pas de différence entre les bras ou entre inclusion et semaine 9.

Enfin, Oszoy et al. ont effectué une étude en ouvert évaluant l'efficacité de la mirtazapine dans le contrôle de la cachexie induite par la radiothérapie chez les patients en cours de traitement pour un cancer de la tête et du cou.(72) Le groupe intervention était composé de patients pour lesquels un diagnostic d'épisode dépressif majeur était posé via l'utilisation de la Hamilton depression rating scale, le groupe contrôle était celui des patients n'ayant pas eu ce diagnostic. Le groupe intervention recevait alors pour le traitement de l'épisode dépressif majeur un traitement par 15 à 30 mg de mirtazapine par jour durant 6 mois. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les taux de ghreline et leptine, deux hormones impliquées dans les mécanismes de régulation des ingestats. Du fait de différences importantes dès l'inclusion entre les groupes interventionnels et contrôle, il était impossible de tirer des conclusions via les résultats rapportés par les auteurs.

Preuves issues d'études quasi-expérimentales :

Une étude en cross-over sans aveugle a été identifiée.(58) Cet article par Théobald et al. rapportait les résultats d'une étude en cross-over évaluant l'efficacité de la mirtazapine 15 mg comparativement à la mirtazapine 30 mg dans le traitement de la douleur, de la dépression, des nausées et de l'anorexie chez les patients algiques atteints de cancers. L'étude a inclus 20 patients suivis pour une période de 6 semaines avec un cross-over au bout de 6 semaines entre les deux bras. Tous les symptômes excepté la dépression étaient évalués en utilisant des Echelles Numériques Analogues. Les auteurs ne rapportaient aucune différence entre l'inclusion et le moment de l'évaluation pour aucun des symptômes évalués via une Echelle Numérique Analogue. Il n'était retrouvé aucune différence entre les bras de traitement. La

dépression était évaluée en utilisant la Zung self-rating depression scale. Il était rapporté une amélioration significative de la dépression à compter de la semaine 7 sur l'ensemble de la cohorte ($F= 8.2, p<0.05$). A noter que les auteurs rapportent également une mesure de l'inquiétude relative au poids dès la quatrième semaine de traitement ($F=12.9, p<0.01$).

Six études en design quasi-expérimentales avant-après ont été identifiées.(69,70,74–76) Ces études ont évalué l'effet de la mirtazapine dans le traitement des symptômes suivants associés au cancers : dépression, anxiété, nausées et vomissements, troubles du sommeil, anorexie, perte de poids, dyspnée, asthénie et douleur. Les tailles d'échantillons étaient globalement faibles avec 24.1 participants par étude en moyenne. Toutes les études avaient un risque élevé de biais.

Ersoy et al. rapportent une étude avant-après incluant 19 participants traités par 15 mg de mirtazapine quotidienne durant 6 mois.(69) La dépression était évaluée en utilisant l'Hamilton rating scale qui était significativement améliorée de l'inclusion à l'évaluation à 6 mois (21.4 ± 4.9 vs. $6.5 \pm 3.2, p<0.001$). Cette amélioration était identifiée également à l'échelle des sous -échelles anxiété, dépression et troubles du sommeil.

Riechelmann et al. rapportent une étude avant-après incluant 21 participants traités par 15 à 30 mg de mirtazapine par jour durant 8 semaines.(70) L'objectif principal était d'évaluer la prise pondérale d'au moins 1 kg après 4 semaines de traitement, les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'appétit et la qualité de vie. Au bout de 4 semaines de traitement 24% des participants avaient augmenté leur poids corporel de plus de 1 kg avec en moyenne une médiane de gain de 1.5 kg. Les participants répondeurs ont également rapporté une amélioration de plus de 2 poids de leur appétit sur la sous-échelle dédiée de l'Edmonton Symptom Assessment Scale.

Kim et al. rapportent une étude avant-après incluant 39 participants traités durant 4 semaines par 15 mg de mirtazapine par jour.(71) L'objectif principal était d'évaluer la qualité du sommeil après 4 semaines de traitement en utilisant le Chonnam National University Hospital Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (C-LESQ). Par ailleurs dans la sous-population des patients présentant des nausées, une échelle numérique analogue était utilisée pour évaluer l'intensité des nausées. La durée de sommeil augmentait de 3.6 h à l'inclusion en moyenne à 6.8 h par jour à 4 semaines ($p<0.001$). La facilité d'endormissement passait de 4.2 à 2.4, traduisant une

amélioration de l'endormissement ($p < 0.001$). La qualité du sommeil passait de 4.3 à 2.6 ($p < 0.001$), traduisant une amélioration de la qualité de sommeil. Enfin, l'aisance à l'éveil passait de 3.2 à 2.5 ($p < 0.001$) traduisant un réveil plus facile pour les participants. Dans la sous-population des patients présentant des nausées à l'inclusion (soit 28 participants), les nausées étaient améliorées en passant de 4.6 ± 1.3 à l'inclusion à 2.6 ± 1.9 à 4 semaines ($p < 0.001$).

Kumar et al. rapportent une étude avant-après incluant 30 participants souffrant d'anorexie liée au cancer et recevant durant 15 jours 7.5 mg de mirtazapine.(75) L'évaluation de l'intensité de l'anorexie était un critère d'évaluation secondaire mesuré en utilisant une échelle qualitative. A l'inclusion, tous les participants rapportaient une anorexie, 10.3% des participants rapportaient une anorexie légère, 41.4% une anorexie modérée, 48.3% une anorexie sévère. A l'issue des 15 jours de traitement 23.3% rapportaient l'absence d'anorexie, 62.1% une anorexie légère et 13.8% une anorexie modérée.

Davis et al. rapportent une étude avant-après incluant 57 patients traités durant 7 jours par mirtazapine 15 mg puis majorée à 30mg pour 7 jours supplémentaires.(76) Les auteurs ont évalué les symptômes anorexie, nausées et anxiété en utilisant l'EORTC-QLQ-C30. A J15, 33% des participants présentaient une réponse de plus de 1 points sur les sous-échelles dédiées de l'EORTC6-QLQ-C30 pour les symptômes insomnie et anxiété.

Preuves relatives à la sécurité d'usage de la mirtazapine chez les patients atteints de cancers :

Seules trois études incluaient des instruments validés pour évaluer les effets indésirables ou la toxicité.(70,71,76)

L'une des études était une étude en ouvert incluant 42 patients et utilisant l'UKU side effect checklist, une échelle d'évaluation des effets indésirables des médicaments psychotropes non validée spécifiquement dans la population des patients atteints de cancers.(71) Dans cette étude, il était rapporté que 36% des participants présentaient une sédation excessive/somnolence après introduction de la mirtazapine. Pour autant la proportion de patients rapportant une sédation excessive/ somnolence, tendait à diminuer avec le temps avec 19% de patients rapportant ces troubles à sept jours de traitement, 8% à 14 jours et aucun à compter d'un mois de traitement.

Dans une étude non randomisée non contrôlée, les effets indésirables du traitement ont été évalués en utilisant le Common Terminology criteria for Adverse Events.(76) Dans cette étude, les auteurs ont rapporté une toxicité sévère de grade 3 durant la première semaine de traitement chez quatre patients et chez trois patients durant la seconde semaine de traitement. Une toxicité grave de grade 4 était rapportée lors de la seconde semaine de traitement.

Enfin, une étude ouverte incluait utilisait l'Echelle d'Edmonton (Edmonton Symptom Assessment Scale) pour évaluer la fatigue et la somnolence dans une population traitée durant 8 semaines. Les données étaient disponibles chez 17 participants.(70) Les auteurs rapportent l'absence de différence significative sur le critère somnolence mais une amélioration de la fatigue avec diminution en moyenne de 3.5 points sur une échelle de Likert, correspondant à une différence cliniquement significative.

En considérant toutes les études rapportant les effets indésirables des traitements, les données étaient disponibles pour un total de 192 participants,(58,69–71,73,76) à noter que ces données n'étaient pas disponibles pour tous les symptômes évalués. L'effet indésirable le plus fréquent était la somnolence rapportée par 48% des patient chez qui elle était recherchée. Cela va dans les sens de deux études rapportant que la somnolence excessive était la raison principale de discontinuation du traitement.(68,74) Le second effet indésirable le plus fréquent était les sensations vertigineuses présentes chez 13.4% des patients chez qui ce symptôme était évalué, venait ensuite la fatigue chez 9.6% des participants, puis par ordre d'occurrence la confusion, la xérostomie, la prise de poids, les nausées, les tremblements d'intention, un syndrome des jambes sans repos, de l'insomnie et un flou visuel. Globalement, les études rapportent des discontinuations de traitement non liées aux effets secondaires des traitements et, lorsque les effets secondaires en étaient responsables, la somnolence et l'asthénie étaient les principaux symptômes responsables de cet arrêt du traitement.

2.4. Discussion

Nous avons effectué une revue systématique de la littérature pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'usage de la mirtazapine dans la prise en charge des symptômes associés aux cancers. Globalement le niveau de preuve d'efficacité de la mirtazapine dans le traitement des symptômes associés aux cancers est très faible du fait du peu d'étude dans cette population

spécifique, de méthodologies à haut risque de biais et de la puissance faible des études. De ce fait il est impossible de recommander l'utilisation de la mirtazapine comme molécule de choix dans le traitement de la poly symptomatologie associée aux cancers, pour autant. Les données préliminaire issues des études disponibles encourage à la réalisation d'essais de bonne qualité afin de pouvoir statuer avec un niveau de preuve suffisant, en particulier dans la prise en charge des troubles du sommeil, de la douleur et des nausées et vomissements.

Par ailleurs, le vieillissement de la population occidentale invite à effectuer des recherches afin de limiter la poly médication responsable d'effets indésirables cumulatifs chez ces patients fragiles.(77,78) Or, l'incidence du cancer augmentant avec l'âge, nous pouvons nous attendre dans les décennies à venir à une augmentation significative des cas de cancers nécessitants de multiples traitements pour la prise en charge de la poly symptomatologie associée aux cancers dans des populations de plus en plus fragiles. Ceci est susceptible d'entraîner une augmentation des risques d'effets indésirables et des interactions médicamenteuses pouvant altérer la qualité de vie de ces patients. Dans ce contexte, le recours à un traitement unique dans la prise en charge de multiples symptômes a le potentiel d'améliorer à la fois la qualité de vie des patients tout en diminuant la iatrogénie.(79) Il apparait donc intéressant d'aborder la problématique de la polymédication dans la population des patients atteints de cancers en identifiant des thérapeutiques efficaces sur la poly palliation. De multiples thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation dont principalement les traitements antidépresseurs et les dérivés cannabinoïdes. Malheureusement, ces deux classes pharmacologiques, bien que présentant des données préliminaires encourageantes, restent très insuffisamment évaluées.

Ainsi, les dérivés cannabinoïdes font actuellement l'objet d'une expérimentation nationale sur le territoire français dans deux indications d'intérêt pour notre sujet : l'indication « soins de support du cancer » et l'indication « soins palliatifs ». Bien que l'objectif initial ne fût pas l'évaluation de l'efficacité de ces thérapeutiques, une modification des objectifs secondaires en cours d'expérimentation va permettre d'obtenir des résultats préliminaires quant à l'efficacité de ce traitement. Ces résultats sont encore indisponibles actuellement et l'expérimentation est prolongée jusqu'en 2024.(80,81)

Bien que cette revue ne cherchât pas à évaluer l'efficacité de l'usage de la mirtazapine dans l'amélioration de la qualité de vie des patients, quatre études incluses évaluaient cet objectif

secondaire. Globalement, celles-ci suggéraient une amélioration de la qualité de vie des patients.(58,70,73,76) De plus, dans l'étude de Van Gool et al., il était rapporté une amélioration de l'échelle d'impression globale clinique, échelle mesurant l'efficacité subjective perçue de l'amélioration de l'état clinique global du patient.(74) Cette donnée est encourageante et suggère une possible efficacité symptomatique multiple, concourant à l'amélioration globale de l'état de santé et de la qualité de vie des sujets. Dans cette population de patients, et particulièrement en situation palliative, cette évaluation de la qualité de vie pourrait être un objectif primaire plus pertinent que l'évaluation individuelle des symptômes.

Nos résultats suggèrent que la mirtazapine puisse être un traitement d'intérêt particulièrement dans la prise en charge des symptômes fortement associés à la dépression : l'anxiété et les troubles du sommeil. Ces symptômes appartiennent à au cluster de symptôme dépression très prévalent dans les populations atteintes de cancer. Ce concept de cluster de symptôme est de plus en plus étudié dans les phases palliatives des cancers. Il traduit une épidémiologie commune et l'interdépendance des symptômes ; c'est à dire que l'expérience d'un des symptômes influence l'expérience des autres symptômes du cluster et que l'effet potentiel d'un traitement d'un symptôme pourrait améliorer les autres symptômes par effet indirect.(82) L'approche par cluster de symptômes pourrait ainsi être une approche pertinente au regard de ces données préliminaires car elle viserait non pas à évaluer l'efficacité de la mirtazapine dans le traitement d'un symptôme isolé mais en considérant les interactions entre les différents symptômes.

Concernant la prise en charge de la douleur, les résultats rapportés par Nishirara et al. pourraient permettre le développement d'études ultérieures.(67) En effet malgré un risque élevé de biais dans cette étude, l'amélioration significative de l'évaluation de l'intensité des douleurs neuropathiques en association avec un traitement de référence reste un résultat fondamental. Ceci peut s'expliquer en partie par l'effet antidépresseur de ce traitement dans la mesure où un cluster de symptôme associe dépression et douleur. Cette interrelation entre douleur et dépression s'explique par le fait que la chronicisation de douleurs entraîne la libération dans les synapses du cortex, de neurotransmetteurs aminergiques et de substance GABA au niveau des différentes aires corticales de projection du neurone N3 des voies de la douleur. Or ces aires de projets se situent au niveau de l'aire pariétale, permettant la

discrimination topographique de la douleur, mais aussi au niveau des cortex limbiques et cingulaires, aires responsables de la réaction émotionnelle à la douleur et largement impliquées dans les mécanismes neurologiques de la dépression. Certains auteurs suggèrent ainsi que si l'on considère la douleur, et plus particulièrement la douleur neuropathique, comme appartenant au cluster dépression, alors une amélioration de la douleur neuropathique peut améliorer l'état dépressif et inversement, allant jusqu'à potentiellement améliorer les autres symptômes associés au cluster : les troubles du sommeil et l'anxiété.(83) D'autres classes d'antidépresseur, dont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont d'ailleurs efficaces dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Les mécanismes d'action des ISRS restent incertains et incomplètement élucidés. On suppose que ceux-ci sont médiés par le relargage intrasynaptique de sérotonine et de noradrénaline dans les structures spinales et supraspinales.(84) De même, les antidépresseurs tricycliques ont également une autorisation de mise sur le marché dans l'indication douleur neuropathiques. De manière similaire à la mirtazapine, ces traitements inhibent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline dans les synapses, entraînant une augmentation des transmissions synaptiques adrénergiques et sérotoninergiques.(85) Ces mécanismes d'action communs entre les différents antidépresseurs approuvés dans la prise en charge de la douleur neuropathique et la mirtazapine pourrait expliquer le rôle potentiel de la mirtazapine dans l'amélioration des douleurs neuropathiques.

Enfin, la mirtazapine pourrait être un traitement intéressant dans la prise en charge de deux symptômes pour lesquels très peu de solutions existent : l'anorexie et la dyspnée.

Concernant l'anorexie cancéreuse et la perte de poids, seuls trois traitements semblent présenter un effet bénéfique et sont recommandés depuis 2023 par l'ASCO : (86) (i) l'utilisation de l'olanzapine en une prise quotidienne, (ii) l'utilisation de corticostéroïdes, dont l'usage est limité dans le temps du fait d'effets indésirables et limités par ses interactions médicamenteuses avec certains traitements spécifiques du cancer (tels que les immunothérapies), (iii) et l'acétate de mégéstron indiqué dans la prise en charge des cancers hormono-dépendants du sein, de l'endomètre et de la prostate.(87)

L'anamoreline (agoniste non spécifique du récepteur de la ghréline) et l'enobosarm (ligand des récepteurs aux androgènes) semblent également prometteurs dans la cachexie cancéreuse.(88)

Les dérivés cannabinoïdes sont également en cours d'évaluation dans cette indication et semblent prometteurs, principalement du fait d'une action immunomodulatrice sur les récepteurs CB1 entraînant une diminution de l'inflammation systémique qui module la cascade inflammatoire responsable en partie des syndromes anorexie-cachexie.(89)

Cette revue de la littérature se heurte à des limites méthodologiques. Tout d'abord devant le peu de documents incluables malgré des critères d'inclusion larges, il n'a pas été possible d'effectuer de méta-analyses pour faire une synthèse objective statistique des résultats obtenus dans chaque étude. Ceci d'autant que, pour chaque symptôme évalué, les outils de mesure variaient beaucoup d'une étude à une autre (échelles de Likert, échelles catégorielles, auto et hétéroévaluation).

2.5. Conclusion

La mirtazapine est un traitement pour lequel les données sont encourageantes pour traiter certains symptômes associés au cancer et appartenants aux clusters neuropsychologiques, anorexie-cachexie et gastro-intestinal. Le niveau de preuve reste trop faible pour en recommander l'usage dans ces indications mais ces données encouragent à poursuivre les travaux de bonne qualité méthodologique pour apporter un niveau de preuve suffisant.

Cette revue de la littérature nous a donc permis de mettre en évidence un potentiel impact de la mirtazapine dans la prise en charge des clusters de symptômes neuropsychologiques, anorexie-cachexie et gastro-intestinaux. Ces clusters de symptômes sont très prévalents dans la population des patients atteints de cancers avancés avec respectivement 59%, 96% et 23% des patients atteints de cancers avancés présentant les symptômes associés à ces différents clusters.(90) Malheureusement, notre revue de la littérature ne peut fournir de niveau de preuve suffisant pour affirmer ou non l'intérêt de la mirtazapine dans le traitement de ces patients, elle met en revanche en évidence le besoin de preuves plus robustes et souligne l'absence de preuve suffisante relative à la qualité de vie dans cette population pour laquelle cet aspect est crucial.

A ces égards, la mirtazapine semble une voie thérapeutique intéressante devant motiver la poursuite d'essais de bonne qualité pour explorer cette hypothèse et la tester au regard de données expérimentales fournissant de hauts niveaux de preuve.

3. Efficacité et sécurité d'usage de la MIRtazapine comparée à l'escitalopram par voie orale dans la Poly-symptomatologie associée au cancer – Protocole de l'étude MIR-P

L'article publié relatif à cette section est disponible en Annexe 4.

3.1. Contexte

En France métropolitaine, on estime l'incidence de nouveau cas de cancers à 385 000 en 2015. (91) Le cancer reste, malgré les progrès thérapeutiques, la première cause de mortalité en France et dans de nombreux pays du monde. De ce fait, la société scientifique porte une attention grandissante à l'optimisation de la qualité de vie chez ces populations. (92,93)

Parmi les patients atteints de cancer, une proportion importante est représentée par les patients atteints de cancers avancés, sans espoir de guérison,(94) on note cependant que ceci n'est pas directement corrélé à une espérance de vie courte.(95) Ainsi, au diagnostic, 70% des patients diagnostiqués de cancers du poumon non à petite cellule le sont à stades avancés du cancer, (96) il en est de même pour environ 25% des cancers colorectaux, (94) moins de 10% des cancers du sein, (95) et la quasi-totalité des glioblastomes.(97) Ces chiffres reflètent le stade du cancer au moment du diagnostic. Il est attendu que l'évolution de la maladie entraîne une proportion nettement plus importante de cancers avancés en cours de prise en charge et ce, malgré les progrès thérapeutiques permanents.

Or, la population atteinte de cancers avancés est particulièrement touchée par les symptômes d'inconforts liés au cancer ou à ses traitements. (98) Ceci, alors que l'objectif thérapeutique à ce stade palliatif est un objectif d'amélioration de la qualité de vie. (93)

Par ailleurs, ces patients expérimentent fréquemment plusieurs symptômes d'inconfort à la fois, et une altération conséquente de leur qualité de vie liée à l'état de santé.(27,31) On note ainsi que les symptômes suivants sont expérimentés par plus de la moitié des patients atteints de cancers avancés: fatigue, douleur, perte d'énergie, épuisement ou perte d'appétit. Et que les symptômes suivants sont expérimentés par plus d'un patient sur trois : nervosité, perte de poids, sensation de bouche sèche, syndrome dépressif, constipation, anxiété, insomnie, ou

encore dyspnée. (27) En particulier, 39% des patients atteints de cancers avancés présentent un syndrome dépressif. (27) Souvent associés dans des clusters de symptômes, (98) ces symptômes justifient la mise en place de nombreux traitements, avec en moyenne 10.7 traitements quotidiens pour les patients en fins de vie de cancers. (31) Cette poly médication s'accompagnant d'un risque accru d'interactions médicamenteuses ou d'effets indésirables.(99,100)

Afin de réduire le risque d'effets indésirables médicamenteux, une piste émergente est l'utilisation d'une molécule unique visant à traiter plusieurs de ces symptômes en même temps. Dans cet objectif, certains auteurs ont proposé l'utilisation de la mirtazapine dans le traitement de la poly symptomatologie associée au cancer. (101)

La mirtazapine est un traitement antidépresseur approuvé en Europe pour le traitement du syndrome dépressif majeur (également appelés épisodes dépressif caractérisés). (15,16) Cette molécule possède une activité agoniste des récepteurs adrénergiques alpha2 entraînant une augmentation des neurotransmetteurs centraux noradrénergiques et sérotoninergiques. Cette activité entraînerait un blocage des récepteurs alpha2 présynaptiques engendrant un relargage de noradrénaline et une augmentation de la disponibilité des neurotransmetteurs dans la synapse. Ce mécanisme est avancé comme pouvant expliquer l'action antidépressive rapide de la mirtazapine. (15)

La mirtazapine est un traitement antidépresseur approuvé en Europe pour le traitement du syndrome dépressif majeur (également appelés épisodes dépressif caractérisés). (46,49) Cette molécule possède une activité agoniste des récepteurs adrénergiques alpha2 entraînant une augmentation des neurotransmetteurs centraux noradrénergiques et sérotoninergiques. Cette activité entraînerait un blocage des récepteurs alpha2 présynaptiques engendrant un relargage de noradrénaline et une augmentation de la disponibilité des neurotransmetteurs dans la synapse. Ce mécanisme est avancé comme pouvant expliquer l'action antidépressive rapide de la mirtazapine. (46)

De manière parallèle à cette activité antidépressive, la mirtazapine possède également une affinité pour les récepteurs 5HT3 et histaminiques H1. Or, l'activité du récepteur ionotrope 5HT3 entraîne, au niveau de la région CTZ (Chemoreceptor Trigger Zone) du cerveau, le déclenchement de réflexes nauséux quand il est activé par son ligand, l'adrénaline. Une

action compétitive de la mirtazapine sur ce récepteur pourrait ainsi inhiber le reflexe nauséux au niveau central ; comme c'est déjà le cas pour les médicaments de la famille des sétrons. (102) Ainsi, les résultats d'études récentes sont encourageants dans le traitement des vomissements chimio-induits (103) et dans l'augmentation de l'appétit des patients atteints de cancers. (70) De même, l'action sur les récepteurs périphériques H1, pourrait limiter la liaison de l'histamine, liaison responsable des sensations prurigineuses. Au niveau central (104), la liaison aux récepteurs H1 pourrait réguler l'excitabilité des neurones en entrant en compétition avec l'histamine pour la régulation du cycle veille-sommeil, la perception de l'inconfort respiratoire ou la perception de la douleur. (105) Cette action pourrait permettre d'améliorer la qualité du sommeil (66) ou la dyspnée réfractaire (106) comme le supportent des données récentes.

C'est ce profil pharmacologique particulier qui explique que la mirtazapine ait été proposée à visée de palliation multiple. (106)

Par ailleurs, ce traitement est presque entièrement métabolisé par le foie, permettant son utilisation à des stades avancés d'insuffisance rénale (46) et malgré une augmentation des taux sériques lors des insuffisance hépatiques sévères, une introduction progressive permet d'en contrôler la toxicité potentielle.

La mirtazapine présente également peu d'interactions médicamenteuses permettant son utilisation dans les situations de poly médication. (107)

Par ailleurs, notre étude précédente a mis en évidence le potentiel d'efficacité de la mirtazapine dans la palliation multiples de trois clusters de symptômes fréquemment rencontrés dans les situations de cancers avancés. (108)

Nous émettons l'hypothèse que la mirtazapine présente une supériorité par rapport à l'escitalopram dans l'amélioration de la qualité de vie reliée à la santé chez les patients polysymptomatologiques atteints de cancers avancés présentant un épisode dépressif caractérisé.

3.2. Matériel et méthodes

Conception générale :

Type d'étude :

Essai multicentrique contrôlé et randomisé de phase III en méthodologie mixte mené en France, en ouvert, qui a pour objectif d'inclure 418 patients présentant un épisode dépressif caractérisé et atteints de cancers avancés présentant une poly-symptomatologie, répartis en 2 groupes parallèles :

- Groupe intervention : mirtazapine en comprimés pelliculés.
- Groupe contrôle : escitalopram en comprimés pelliculés.

La durée de suivi et de traitement de chaque patient sera de 56 jours.

Le choix d'un essai contrôlé randomisé, se justifie devant la nécessité d'un haut niveau de preuve, absent actuellement de la littérature scientifique.

Par ailleurs, la comparaison par rapport à l'escitalopram permettra de s'affranchir d'un effet confondant antidépresseur. (109) Ce comparateur, fréquemment utilisé en pratique clinique courante, a été choisi car il présente un profil de tolérance similaire à celui de la mirtazapine. Ainsi la tolérance biologique des traitements et la compliance par rapport à leur prise sont attendues similaires entre les deux groupes. Par contre, aucun effet palliatif multiple n'est attendu de la part de cette molécule, l'escitalopram n'ayant pas ou peu d'affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, α ₁, α ₂ et β -adrénergiques, histaminergiques H₁, cholinergiques (muscariniques) et pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés. L'inhibition des transporteurs de sérotonine est le seul mécanisme d'action expliquant les propriétés pharmacologiques et cliniques de l'escitalopram.

Les échelles utilisées abordent la question de recherche sur un mode hypothético-déductif en vérifiant des hypothèses pré-énoncées (ici : « la mirtazapine améliore les scores d'évaluation de la qualité de vie liée à la santé »). Elles permettent donc de vérifier notre hypothèse mais n'en expliquent pas les raisons et n'explorent pas le vécu du patient. Pour répondre à cette

limitation dans l'exploration de la qualité de vie telle que réellement vécue par le patient, l'utilisation d'une méthodologie quantitative seule ne répondrait que partiellement à notre objectif. C'est pourquoi, une approche complémentaire inductive va nous permettre de préciser et compléter les données quantitatives. Ceci, en explorant en profondeur l'expérience personnelle du patient par une méthode qualitative.(110) L'articulation des deux approches va nous permettre de vérifier notre hypothèse d'efficacité et de comprendre en quoi cela fait sens dans le vécu du patient.(110,111)

Population cible:

La population cible est la population des patients adultes atteints de tumeurs solides à un stade avancé et présentant un épisode dépressif caractérisé.

La population des patients atteints de tumeurs avancées répondait à la définition énoncée en 1.1.

La population des patients atteints de pathologie onco-hématologique est exclue de cette étude du fait d'une importante variabilité des trajectoires des maladies, de la difficulté à identifier un passage clair à la phase palliative et du fait de la réticence documentée des hémato-oncologues à envisager la mise en place de soins de supports dans ces populations.(112,113)

Seront considérés comme ayant un épisode dépressif caractérisé les patients dont le score à l'*Hospital Anxiety and Depression Scale-D (HADS-D)* est supérieur ou égal à 11,(114) et pour lesquels l'évaluation clinique, aidée par l'échelle de dépression de Montgomery et Åsberg (MADRS) confirme le diagnostic. (115)

Critères d'inclusion (Table 9) :

| | |
|----|--|
| 1 | Patients âgés de 18 ans et plus. |
| 2 | Atteints de cancers solides avancés. |
| 3 | Ayant une espérance de vie estimée cliniquement par un médecin supérieure à 3 mois. |
| 4 | Diagnostiqué comme atteint d'un syndrome dépressif par un score supérieur ou égal à 11 sur l' <i>Hospital Anxiety and Depression Scale - D</i> (HADS-D). |
| 5 | Nécessitant l'introduction d'un traitement antidépresseur pour le traitement de son syndrome dépressif (diagnostic clinique d'épisode dépressif caractérisé). |
| 6 | Présentant un symptôme insuffisamment contrôlé (évalué comme d'intensité supérieure ou égale à 3 sur les sous-échelles de l' <i>Edmonton Symptom Assessment Scale 12F</i>) parmi les symptômes suivants : la douleur, les nausées, les vomissements, le manque d'appétit, l'essoufflement les troubles du sommeil et l'anxiété. |
| 7 | Ayant ou non un traitement spécifique du cancer en cours. |
| 8 | En capacité de comprendre les documents liés à l'étude et de signer un consentement éclairé écrit. |
| 9 | Ayant accepté de participer à l'étude et ayant signé le formulaire de consentement |
| 10 | En capacité de remplir les questionnaires. |
| 11 | Joignable par téléphone à J7 et J14. |
| 12 | Affilié à un régime de sécurité sociale |

Table 9 : critères d'inclusion de l'étude MIR-P.

Critères de non-inclusion (Table 10):

| | |
|---|---|
| 1 | Patient en cours de traitement par un antidépresseur ou traité par un antidépresseur durant les 4 semaines précédant d'inclusion dans l'étude. |
| 2 | Ayant présenté une hypersensibilité antérieure à la mirtazapine ou à l'escitalopram ou à l'un de leurs excipients. |
| 3 | Ayant été antérieurement traité par escitalopram ou mirtazapine pour un syndrome dépressif et de manière inefficace. |
| 4 | Présentant une hypotension artérielle avec PAS < 90 mmHg mesurée selon les recommandations de l'European Society of Cardiology ou ayant une hypotension artérielle orthostatique. |
| 5 | Présentant un intervalle QT calculé à plus de 420 ms. |
| 6 | Présentant un trouble non contrôlé du rythme ou de la conduction cardiaque. |

| | |
|----|---|
| 7 | Atteint ou ayant un antécédent documenté de trouble bipolaire ou de trouble psychotique. |
| 8 | Atteint d'une épilepsie non-contrôlée. En cas d'épilepsie simple, un avis neurologique sera requis pour envisager l'inclusion du patient. |
| 9 | Atteint d'un glaucome à angle fermé ou patient avec antécédent de glaucome. |
| 10 | Aplasie médullaire |
| 11 | Allaitante ou enceinte |
| 12 | Femme en capacité de procréer n'utilisant pas un moyen de contraception efficace |
| 13 | <p>Patient ayant un traitement en cours ou envisagé par</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazide, Nialamide, Phénelzine, Tranylcypromine, Iproniazide, Iproclozide, Toloxatone, Linézolide, Safinamide, Rasagiline) ; - Les anti-arythmiques suivants : flécaïne, le propafénone et les anti-arythmiques de classe IA et III (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, procainamide, sparteine, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosilate, bunaftine, dofetilide, ibutilide, tedisamil, dronedarone) ; - Antipsychotiques (dérivés de phénotiazine, pimozide, halopéridol) ; - Les agents antimicrobiens suivants : linézolide, sparfloxacine, moxifloxacine, macrolides (érythromycine IV, josamycine, clarythromycine, télichromycine), pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine, antiprotéases du VIH (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir), et antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole) ; - Anti-histaminique (mizolastine et cimétidine) ; - La ticlopidine ; - Le tamoxifène - Le métoprolol - Méthadone ; - Kétamine ; - Les triptans ; - La dapoxétine ; - Millepertuis ; - Tout médicament antidépresseur. - Tout autre traitement connu pour induire un allongement de l'intervalle QT. |

| | |
|----|---|
| 14 | Atteint d'une intolérance héréditaire au galactose ou d'une malabsorption du glucose-galactose. |
| 15 | Atteint d'une insuffisance rénale terminale avec une clairance de la créatinine calculée par la méthode de Cockcroft inférieur à 15 mL/min. |
| 16 | Anomalies électrolytiques suivantes connues antérieurement et non corrigées avant inclusion : hyponatrémie, dyskaliémie et dysmagnésémie. |
| 17 | Atteint d'une insuffisance hépato-cellulaire. |
| 18 | Placé sous mesure de protection juridique |

Table 10 : Critères de non-inclusion de l'étude MIR-P

Le critère de non-inclusion n° 13 a été modifié suite à un premier avis de l'Agence National de Sécurité du Médicament et suite à une demande de modification des critères de non-inclusion par l'investigateur coordonnateur du fait d'un taux de recrutement insuffisant sur critères trop restrictifs (Annexes 5 et 6).

L'insuffisance rénale de stade inférieure ou égale à 4 (évaluée par une clairance de la créatinine calculée par la méthode de Cockcroft (eGFR) supérieure à 15 mL/min) n'est pas un critère de non-inclusion. De même les patients atteints de pathologies cardiaques telles que l'angor, une cardiomyopathie ischémique, un infarctus du myocarde récent, une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque non équilibrée ne sont pas exclus de l'étude. Chez ces sujets fragiles, une vigilance accrue des effets indésirable des traitements sera demandée aux investigateurs. Par ailleurs, un risque majoré de trouble hémorragiques cutanés est décrit pour les ISRS, la mirtazapine étant un apparenté, il est demandé une vigilance accrue des effets indésirable hémorragiques cutanés.

Les ISRS et apparentés (escitalopram et mirtazapine) sont à risque d'hyponatrémie potentiellement responsables de troubles neurologiques graves, de dyskaliémie et dysmagnésémies qui peuvent être responsables de troubles cardiaques graves. Il convient de dépister les situations à risque (personnes âgées, antécédent connu de trouble ionique, comorbidités, traitements concomitants à risque etc...) afin de décider de manière raisonnée et en se basant sur la situation clinique du patient de l'opportunité de faire réaliser avant l'inclusion les dosages biologiques adéquats. De même, si l'investigateur décide de l'opportunité de réaliser un suivi de ces paramètres, ceci devra être raisonné dans une démarche adaptée et individualisée.

Evaluation a priori du rapport bénéfiques/risques :

Les traitements à l'épreuve sont indiqués dans la prise en charge des états dépressifs et détiennent une AMM dans l'indication du traitement pharmacologique des épisodes dépressifs caractérisés. De ce fait le service médical rendu, dans l'indication retenue, est attendu plus important que les risques potentiels.

La participation à cette recherche n'entraînera pas d'inconvénient lié aux déplacements dans la mesure où, les visites d'évaluation sont liées au suivi normal et à l'adaptation du traitement antidépresseur initié dans les indications reconnues par les Autorisations de Mise sur le Marché (AMM).

Ainsi, la balance bénéfice-risque de cette étude apparaît favorable.

Objectifs de la recherche:

Objectif principal :

Evaluer l'efficacité, à 56 jours de traitement, de la mirtazapine en comprimés, comparativement à l'escitalopram en comprimés dans l'amélioration de la qualité de vie reliée à la santé des patients poly symptomatiques atteints de cancers avancés et présentant un épisode dépressif caractérisé.

Objectifs secondaires :

Evaluer, l'efficacité de la mirtazapine en comprimés comparativement à l'escitalopram en comprimés dans la population des patients poly symptomatiques atteints de cancers avancés et présentant un épisode dépressif caractérisé sur :

1. Le vécu du patient, rapporté par le patient et/ou sa famille, lié au poids des symptômes associés au cancer, à la poly médication et à la prise d'un traitement antidépresseur à J56.
2. L'amélioration individuelle des symptômes suivants: l'humeur dépressive, la douleur, les nausées, les vomissements, le manque d'appétit, l'essoufflement les troubles du sommeil, la sensation de bien-être et l'anxiété à J28 et J56.
3. L'amélioration des différentes capacités fonctionnelles des patients à J28 et J56.

4. L'amélioration du contrôle de la perte de poids des patients à J28 et J56.
5. Le recours aux traitements symptomatiques associés à J28 et J56.
6. Evaluer la sécurité d'usage de la mirtazapine en comprimés comparativement à l'escitalopram en comprimés dans la population des patients poly symptomatiques atteints de cancers avancés et présentant un épisode dépressif caractérisé, dès 7 jours de traitement et jusqu'à 8 semaines de traitement.
7. Evaluer l'observance des traitements à l'étude sur les 56 jours de traitement.

Randomisation :

La randomisation sera réalisée lors de la visite d'inclusion après recueil du consentement et des données cliniques. Elle sera réalisée de manière centralisée à l'aide de l'IWRS ENNOV Clinical. Celle-ci sera effectuée par minimisation.

En raison d'une variabilité de la qualité de vie reliée à la santé selon le *Performans Status* OMS (37), les facteurs pris en compte seront :

- Le site d'inclusion.
- Le *Performans Status* OMS en 3 strates 0-1, 2, et 3-4.(21)
- Le nombre de symptômes associés à la dépression dépistés par l'échelle *Edmonton Symptom Assessment Scale* 12-F (ESAS12-F) et d'intensité modérée à sévère définies par une auto-évaluation supérieure à 3,(116) en 3 strates : 1 symptôme, de 2 à 4 symptômes, plus de 4 symptômes d'intensité modéré à sévère.

Critères de jugement :

Critère de jugement principal :

Variation du score *Global Health Status* du questionnaire de qualité de vie spécifique du cancer QLQ-C30 entre l'inclusion (J0) et J56, comparée entre les deux groupes de traitement.

Le critère principal de notre étude est la qualité de vie, ce qui le distingue des autres études existantes. Le choix de ce critère s'appuie par le fait qu'il soit hautement significatif pour les patients et que la qualité de vie reliée à la santé est fortement influencée par la poly-symptomatologie. Nous supposons donc qu'une amélioration de la poly symptomatologie

sera reflétée par une amélioration de l'auto-évaluation de la qualité de vie reliée à la santé. Pour mesurer la qualité de vie, nous utiliserons des échelles d'auto-mesure quantitatives validées, reproductibles et fiables (la justification du choix des échelles est développée dans la partie « outils de l'étude »).

Le critère de jugement principal sera recueilli à 56 jours du début du traitement. En effet, les 14 premiers jours de l'étude permettent d'adapter la posologie minimale des traitements et les 42 jours suivants permettront aux deux traitements d'être pleinement efficaces dans leur indication de traitement de l'épisode dépressif caractérisé afin d'évaluer notre critère de jugement dans les conditions optimales d'utilisation des traitements comparés. Notre critère de jugement principal est ainsi évalué dès efficacité théorique des traitements afin de limiter le nombre de perdus de vue.

Ce critère est un auto-questionnaire. Il sera recueilli lors de la visite finale en face à face dans chaque centre participant par l'investigateur, ceci permettra de s'assurer de l'absence de données manquantes.

En termes d'interprétation des résultats, une différence de plus de 4 points sur le GHS sera considérée comme faible et de plus de 8 points sera considérée comme au moins modérée.(117,118)

Critères de jugement secondaires:

1. Amélioration, entre J0 et J56, du vécu négatif associé aux symptômes, rapporté par le patient ou sa famille lors des entretiens semi-dirigés, selon l'analyse thématique de contenu et l'analyse de polarisation des verbatim, en explorant trois grands axes : Le poids des symptômes, le poids de la poly-médication et celui de la prise spécifique d'un traitement antidépresseur.
2. L'amélioration des symptômes évaluée à l'aide de :
 - a. Proportion de symptômes, par patient, dont le score des sous-échelles de l'Edmonton *Symptom Assessment Scale* a diminué d'au moins 1 point (différence minimale cliniquement significative) (119) entre l'inclusion (J0), J28 et J56 parmi les symptômes suivants s'ils étaient présents lors de l'évaluation initiale : l'humeur dépressive, la douleur, les nausées, les vomissements, le manque d'appétit, l'essoufflement les troubles du sommeil, la sensation de bien-être et l'anxiété

b. Amélioration des sous-échelles de l'*Edmonton Symptom Assessment Scale* d'au moins 1 point (différence minimale cliniquement significative), entre J0, J28 et J56 pour chacun des symptômes suivants s'ils étaient présents à l'inclusion : l'humeur dépressive, la douleur, les nausées, les vomissements, le manque d'appétit, l'essoufflement les troubles du sommeil, la sensation de bien-être et l'anxiété.(119)

c. Amélioration de l'auto-évaluation du syndrome dépressif évalué par l'échelle *Hospital Anxiety and Depression Scale-D* d'au moins 1.5 point en moyenne entre J0, J28 et J56. (120)

d. Amélioration de l'hétéro-évaluation du syndrome dépressif par l'échelle Montgomery-Åsberg d'évaluation de la dépression d'au moins 1.9 points en moyenne entre J0, J28 et J56.(121)

e. Amélioration simultanée du syndrome dépressif évalué par une amélioration d'au moins 1.5 points en moyenne de *Hospital Anxiety and Depression Scale-D* et d'au moins 1.9 points en moyenne de l'échelle de Montgomery-Åsberg entre J0, J28 et J56.(120,121)

3. La proportion des patients présentant une amélioration entre, J0, J28 et J56, des sous-échelles fonctionnelles de l'échelle QLQ-C30 de plus de 3 points pour la sous-échelle *Cognitive Functioning*, de plus de 2 points pour la sous-échelle *Physical Functioning*, et de plus de 6 points pour les sous-échelles *Emotional Functioning* et *Role Functioning* (les seuils ont été définis en fonction des différences minimales cliniquement significatives de chaque sous-échelle). (122,123)

4. L'amélioration du contrôle du poids, évaluée à l'aide de la variation en pourcentage du poids corporel par rapport au poids corporel à l'inclusion à J28 et J56.

5. Le recours aux traitements symptomatiques associés évaluée à l'aide de :

a. Proportion de patients ayant une stabilité ou diminution des posologies en équivalents morphine-orale des traitements antalgiques de palier 2 et 3 entre J0, J28 et J56.

b. Proportion de patients ayant une augmentation de dose par rapport à l'inclusion ou ajout d'un traitement à visée symptomatique (autre qu'antalgique) entre J0, J28 et J56.

6. La sécurité d'usage évaluée par :

a. le nombre d'effets indésirables attribuables au traitement, d'intensité modérée ou sévère expérimentés par patient dépistés par les sous échelles de l'*Antidepressant Side*

Effect Checklist et dont la causalité sera évaluée par l'investigateur principal à J7, J14, J28 et J56 par rapport à J0.

- b. L'aggravation des sous-échelles de l'Edmonton Symptom Assessment Scale 12-F d'au moins 1 point (différence minimale cliniquement significative), entre J0, J28 et J56 pour chacun des symptômes suivants : constipation, somnolence, fatigue.
7. L'observance du traitement de l'étude selon l'échelle *Medication Adherence Rating Scale* et le calcul du *Proportion of Days Covered* tout au long des 56 jours de traitement.(124)

L'ensemble des données sont recueillies lors des visites J28 et J56 en face à face (ou en téléconsultation dans les conditions dérogatoires prévues au présent protocole) dans les centres participants par l'investigateur en charge du patient. Les auto-questionnaires seront remplis par le patient en amont de la visite et les hétéro-questionnaires seront remplis lors d'un entretien standardisé mené par l'investigateur ou son délégué (préalablement formés à l'utilisation des outils et questionnaires de l'étude).

Outils et instruments de mesure:

Cette étude utilise principalement des critères de jugements rapportés par les patients (PROMs : *Patients Reported Outcomes Measurements*). En effet, dans ces populations pour lesquelles l'objectif thérapeutique n'est plus curatif, une attention particulière doit être portée sur le ressenti individuel des symptômes et de l'altération de la qualité de vie, ceci sera complété par un recueil de données qualitatives.

Pour des raisons de validité méthodologiques (propriétés intrinsèques de l'échelle d'hétéro-évaluation et qualité de l'auto-évaluation du syndrome dépressif altérée par l'apathie et les troubles cognitifs affectants les patients dépressifs), l'évaluation de la dépression fera l'objet d'une double évaluation en auto et hétéro-évaluation.(125)

Pour les questionnaires dont l'usage est soumis à une autorisation des développeurs du questionnaire, celui-ci a été obtenu en amont de l'ouverture de l'étude.

- *Le questionnaire QLQ-C30 (également appelé EORTC QLQ-C30) :*

Le questionnaire QLQ-C30 est un auto-questionnaire validé dans la population des patients atteints de cancers avancés (126–128). Il possède une importante validité interne avec un coefficient de Cronbach supérieur à 0.7 (126). La traduction française du questionnaire QLQ-C30 a été validé dans cette population (129,130). Cet auto-questionnaire est composé de 30 questions sous la forme d'échelles de Likert de 1 à 4 ou 1 à 7. Il explore six domaines de la qualité de vie reliée à la sante (physique, psychologique, social, cognitif, fonctionnement personnel, financier) et neuf symptômes (troubles digestifs, asthénie, troubles du sommeil dyspnée, nausées et vomissement, douleur).

Son utilisation est facilement acceptable par les populations atteintes de cancer (131).

La sous-échelle *Global Health Status* du QLQ-C30 (questions 29 et 30 du QLQ-C30) s'intéresse à la qualité de vie reliée la santé et nous permettra d'évaluer notre objectif principal.(132) Son évaluation se fait via les deux dernières questions du QLQ-C30 qui utilisent une échelle de Likert à 7 points pour évaluer la qualité de vie reliée à la santé.

Le Global Health Status est scoré en utilisant la formule suivante :

$$GHS = \left(\frac{\text{moyenne des reponses aux deux questions} - 1}{6} \right) * 100$$

Ceci permet d'obtenir un score oscillant entre 0 (pire qualité de vie reliée à la sante) et 100 (meilleure qualité de vie reliée à la sante).

La différence minimale cliniquement significative (MCID) est, pour le *Global Health Status* entre 4.6 et 10.7 selon les différentes études s'intéressant aux cancers à des stades avancés (7.3 pour les tumeurs cérébrales (132), 9.4-10.7 pour les tumeurs pulmonaires (122,134), 6.9 pour les cancers du sein (134), 7 pour les mélanomes métastatiques (135), 4.6 pour les métastases osseuses de tumeurs solides (123)).

Des guidelines européennes ont été publiées afin d'uniformiser l'interprétation des différences de scores obtenues par cet outil, elles recommandent de considérer une amélioration de plus de 4 points comme étant une amélioration faible du *Global Health Status* et de 8 points comme étant une amélioration moyenne du *Global Health Status* (117).

Cette échelle fait l'objet d'une obligation de demande d'autorisation d'utilisation. Cette autorisation a été demandée et obtenue le 06/08/2019.

- *L'entretien semi-dirigé:*

Méthode d'acquisition de données qualitatives issues du discours direct enregistré du patient (et/ou d'un membre de sa famille) et encadré par un guide d'entretien préétabli (136). Ils permettent, grâce à la combinaison avec les résultats quantitatifs, de conduire une étude mixte pour explorer de manière plus approfondie les représentations et ressentis des patients à l'aide des méthodes d'analyse qualitative des données (137).

- *L'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D):*

L'HADS est un auto-questionnaire de 14 questions dont la réponse est cotable entre 0 et 3 et qui permet d'évaluer la sévérité des symptômes dépressifs et anxieux via deux sous-échelles distinctes (HADS-D et HADS-A)(138). L'HADS a été validée dans les populations atteintes de cancers avancés mais présente une spécificité et une sensibilité insuffisantes pour être utilisée seule dans un but diagnostique. C'est pourquoi elle doit être combinée à une échelle d'hétéro-évaluation lors du diagnostic clinique (114,125). L'échelle est validée en français (139) et acceptable par les patients atteints de cancers (114). Sur la sous-échelle HADS-D, le seuil de 11 est le seuil retenu pour objectiver un trouble thymique (138). L'échelle HADS-D est également validée pour l'évaluation et le suivi (comparaisons d'évaluations répétés) des troubles thymiques (140) et sa différence minimale cliniquement significative est estimée à 1.5 (120). Ce MCID a été estimé dans les populations atteintes de pathologies pulmonaires chroniques mais est également utilisé dans les études s'intéressant aux populations oncologiques (141).

Cette échelle a été choisie car elle est l'une des rares échelles acceptables dans les populations atteintes de cancers avancés, est facilement utilisable et permet un suivi pertinent du syndrome dépressif.

Par ailleurs cette échelle est d'utilisation courante en clinique pour le dépistage des troubles anxio dépressifs en soins de supports du cancer et soins palliatifs.

- *La Montgomery –Åsberg Depression Rating Scale (MADRS):*

L'échelle MADRS est une échelle d'hétéro-évaluation du syndrome dépressif comprenant 10 items cotables de 1 à 6 et utilisée en routine en psychiatrie spécialisée. Le score total est

considéré positif à partir de 20 et signe une dépression modérée. L'échelle MADRS n'est pas validée dans la population spécifique des patients atteints de cancers avancés, néanmoins, elle est couramment utilisée et recommandée dans cette population (142,143). L'échelle MADRS est validée en français (144) et sa différence minimale cliniquement significative est estimée entre 1.6 et 1.9 points (121). Pour notre étude, c'est sa sensibilité aux changements d'intensité de l'état thymique (115) qui présente un intérêt méthodologique, et, de fait, elle sera utilisée en vue d'évaluer une modification de l'intensité du syndrome dépressif.

- *L'Edmonton SymptomAssessmentScale (ESAS12-F):*

Le questionnaire ESAS est une échelle auto-administrée d'utilisation courante en clinique pour le dépistage des symptômes d'inconfort en soins de supports du cancer et soins palliatifs. Cette échelle est validée en français (145) et chez les populations de patients atteints de cancers avancés (146).

Une échelle modifiée a été proposée et validée (ESAS12-F), elle intègre l'évaluation des 12 symptômes suivants : douleur, fatigue, somnolence, nausées, vomissements, constipation, manque d'appétit, essoufflement, déprime, anxiété, troubles du sommeil et sensation de bien être, via des échelles numériques allant de 0 à 10

L'ESAS est facilement réalisable par les patient atteints de cancers avancés (145).

Les différences minimales cliniquement significatives (MCID) montrant une amélioration sont de -1 à -1.4 selon les sous-échelles et les études (119,147).

Plus la valeur attribuée à une des sous échelle est élevée plus l'intensité du symptôme est importante.

- *L'antidepressant Side-effect Checklist (ASEC):*

L'Antidepressant Side-effect Checklist est un outil d'auto-évaluation des effets secondaires des traitements antidépresseurs. Il a été développé dans un objectif de recherche clinique. Il liste 21 symptômes auto-évalués par le patient, cotés de 0 (absent) à 3 (sévère). Il comporte également trois questions additionnelles pour préciser l'influence des symptômes sur la poursuite du traitement (148). L'ASEC évalue une très importante variété de symptômes dont certains peuvent être liés à l'évolution de la pathologie tumorale ou aux traitements du

cancer. Pour cette raison, l'investigateur principal évaluera la causalité des effets indésirables dépistés par l'ASEC.

- *La Medication Adherence Rating Scale (MARS):*

L'échelle MARS est une échelle générique d'auto-évaluation de l'observance d'un traitement. Cette échelle est composée de 10 items évaluant la prise du traitement et les raisons potentielles de la non-observance. L'échelle a été validée, y compris dans l'évaluation de l'observance de traitements psychotropes (149,150).

Il a été avancé que l'échelle MARS peut être divisée en trois facteurs : 1 « attitude d'observance du traitement » 2 « attitude par rapport à la prise de traitement » et 3 « effets secondaires négatifs et attitude par rapport aux psychotropes ». Les études suggèrent que le facteur 1 est bien corrélé aux résultats obtenus par des échelles plus longues (Comme l'échelle de Morisky (151)) et que le résultat uniquement du facteur 1 de l'échelle est utilisé dans l'évaluation des attitudes d'observances du médicament au lieu du score total de l'échelle(150). Pour cette raison nous n'évaluerons dans cette étude que le facteur 1 constitué de 4 items et dont la consistance interne a un coefficient alpha de Crohnbach $\alpha=0.80$ (152), plus élevé que l'échelle globale (α évalué entre 0.60 et 0.75) (153). L'échelle a été traduite (154) et validée en français (155).

- *Le compte des comprimés restant :*

Le compte des comprimés restants lors des visites à J28 et J56 est une observation directe qui constitue le standard en matière d'évaluation de l'observance d'un traitement et est largement recommandé dans l'évaluation de l'observance lors des essais cliniques (156). Son évaluation permet le calcul de l'indice de *Proportion of Day Covered*, qui reflète de manière précise l'observance sur une période donnée (124).

Modalités de recrutement:

En utilisant l'HADS-D comme questionnaire de dépistage, environ 29% de la population atteinte de cancers avancés présentent un syndrome dépressif. (114)

En France, les motifs d'appel des équipes mobiles de soins palliatifs sont majoritairement associés à des problématiques de poly symptomatologie (psychologique et physique) réfractaire dans des contextes oncologiques. De plus, le nombre d'essais cliniques en soins palliatifs est extrêmement faible et il n'existe donc pas, ou peu, de concurrence de recrutement entre les études. De ce fait presque un tiers des patients vus par les équipes mobiles de soins palliatifs sont potentiellement éligibles, ce d'autant plus que les recommandations et pratiques tendent de plus en plus vers une prise en charge palliative précoce des patients atteints de pathologies tumorales avancées. De plus chacune des équipes effectue également des consultations de soins de support du cancer, élargissant leur recrutement potentiel. A cela s'ajoute le peu de critères de non-inclusion de l'étude (liés au faible nombre de contre-indication des traitements étudiés).

Par ailleurs, dans les pathologies cancéreuses avancées telles que le cancer du sein ou de la prostate, les patients peuvent présenter une évolution lente de la pathologie parallèlement à une poly symptomatologie réfractaire sans nécessiter de soins palliatifs spécialisés. Or, les centres d'inclusion sont tous des Centres Hospitaliers (ou Centres de Lutte Contre le Cancer) habilités à prendre en charge les pathologies cancéreuses et ils possèdent des équipes complètes d'oncologie. Il est prévu de dédommager ces équipes lorsqu'elles participent à l'identification des patients éligibles.

Au total, au sein des 11 sites d'inclusion, et, devant la cinétique d'inclusion nécessaire, les objectifs en matière de recrutement devraient être atteints dans la durée prévue de l'étude.

Stratégie expérimentale:

Traitement à l'étude:

Le traitement à l'étude est la mirtazapine 15 mg en comprimés pelliculés sécables.

Pour notre étude, le groupe expérimental reçoit un traitement quotidien le soir par mirtazapine en comprimés pelliculés à la dose de départ de 15 mg, avec des adaptations possibles de la posologie égales à 30 mg à J14 et 45 mg maximum à J28. Le traitement dure 56 jours. Le traitement est pris quotidiennement le soir, de préférence à heure fixe (une flexibilité de 3 h peut être permise). Le comprimé doit être pris par voie orale, avec du liquide, et être avalé sans être mâché.

La mirtazapine est contre-indiquée en cas d'antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents, d'association d'un inhibiteur de la monoamine oxydase, d'intolérance au galactose, de syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose, de déficit en lactase et lors de l'allaitement.

Sa prescription fait l'objet de recommandations de prudence principalement dans le cadre des troubles cardiaques, rénaux et hépatiques, chez les personnes âgées, en cas d'antécédent de trouble bipolaire, d'idées suicidaires, d'épilepsie, de rétention aiguë d'urine, de psychose, en cas de susceptibilité au glaucome à angle fermé, d'aplasie médullaire, d'ictère, d'hyponatrémie, de diabète, de syndrome sérotoninergique et d'akathisie.

Pour notre étude, il sera demandé une vigilance accrue des effets indésirables chez les patients insuffisants rénaux ou atteints de pathologies cardiaques telles que l'angor, une cardiomyopathie ischémique, un infarctus du myocarde récent, une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque non équilibrée ou une tendance hémorragique connue.

Traitement de comparaison :

Le traitement comparateur est l'escitalopram 10 mg en comprimés pelliculés.

Ce comparateur a été choisi car l'escitalopram a un profil de tolérance très similaire à celui de la mirtazapine. De plus il est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés. Nous pourrions ainsi comparer l'efficacité de la mirtazapine indépendamment de son effet confondant antidépresseur. L'escitalopram est un inhibiteur sélectif de la recapture de la

sérotonine (5-HT) ayant une haute affinité pour le site de liaison principal. L'escitalopram n'a pas ou peu d'affinité pour un certain nombre de récepteurs incluant les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergiques D1 et D2, α ₁, α ₂ et β -adrénergiques, histaminergiques H₁, cholinergiques (muscariniques) et pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés.

L'inhibition de la recapture de la 5-HT est le seul mécanisme d'action probable expliquant les propriétés pharmacologiques et cliniques de l'escitalopram.

La dose usuelle recommandée est de 10 mg par jour durant 2 à 4 semaines au moment du lever avec adaptation de doses entre 2 et 4 semaines selon la réponse thérapeutique. La dose maximale conseillée est de 20 mg.

Le groupe contrôle recevra un traitement quotidien le matin par escitalopram comprimés pelliculés à la dose de départ de 10 mg, avec des adaptations possibles de la posologie égales à 15 mg à J14 et 20 mg maximum à J28 (voir section 6.3). Le traitement durera 56 jours. Le traitement est pris quotidiennement pendant ou en dehors des repas, de préférence à heure fixe (une flexibilité de 3h peut être permise).

L'escitalopram est contre-indiqué en cas d'antécédent d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents, en cas d'allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT ou en cas d'association à d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT ou en cas de traitement associé à un inhibiteur de la monoamine oxydase.

Sa prescription fait l'objet de recommandations de prudence principalement dans le cadre d'anxiété paradoxale, d'épilepsie et convulsions, d'antécédent d'épisode maniaque, de diabète, d'idées suicidaires ou d'acte suicidaire, d'akatisie, d'hyponatrémie, de traitement par anticoagulant ou par médicament connu pour altérer la fonction plaquettaire, d'antécédent de syndrome sérotoninergique ou d'association à des médicaments sérotoninergiques, d'antécédent de coronaropathie ou de glaucome à angle fermé.

Les patients âgés de 65 ans ou plus recevront un traitement quotidien le matin par escitalopram en comprimé pelliculés à la dose de départ de 5 mg, avec des adaptations possibles de la posologie égales à 10 mg à J14 et 15 mg maximum à J28. Le traitement durera 56 jours.

Une attention particulière sera portée à J7 chez les populations âgées fragiles.

Règles d'adaptation des doses :

A J7 (Figure 5) :

Un effet indésirable est considéré comme dose limitant s'il est attribuable au traitement et nécessite une diminution de la posologie du traitement ou un arrêt complet de sa prise. En pratique un évènement indésirable de grade CTCAE 2 ou d'intensité modérée sur l'échelle ASEC pourra être considéré comme effet indésirable dose-limitant par l'investigateur s'il est attribuable au traitement.

En se basant sur les réponses apportées par le patient aux questionnaires d'efficacité et de tolérance du traitement, l'investigateur prescrira :

i - Pour les patients de moins de 65 ans du bras escitalopram - Une diminution des doses avec passage à 5 mg si le patient présente une somnolence excessive (évaluée comme légère ou modérée par l'échelle ASEC ou de grade CTCAE 1-2). En effet, il est attendu une somnolence excessive dans les cinq premiers jours du traitement, mais cette somnolence doit faire reconsidérer la posologie à la baisse en cas de persistance au-delà de 5 jours ou que le patient présente un effet indésirable dose limitant selon l'investigateur (évalué comme modéré sur l'échelle ASEC (hors somnolence) ou de grade 2 sur l'échelle CTCAE).

ii- Un arrêt de la prise du traitement si le patient présente un effet indésirable dose limitant selon l'investigateur (évalué comme modéré sur l'échelle ASEC (hors somnolence) ou de grade 2 sur l'échelle CTCAE) pour les patients de 65 ans ou plus dans le bras escitalopram ou que le patient présente un effet indésirable grave ou évalué comme sévère sur l'échelle ASEC ou de grade CTCAE supérieure ou égal à 3 quel que soit son âge et son bras de randomisation.

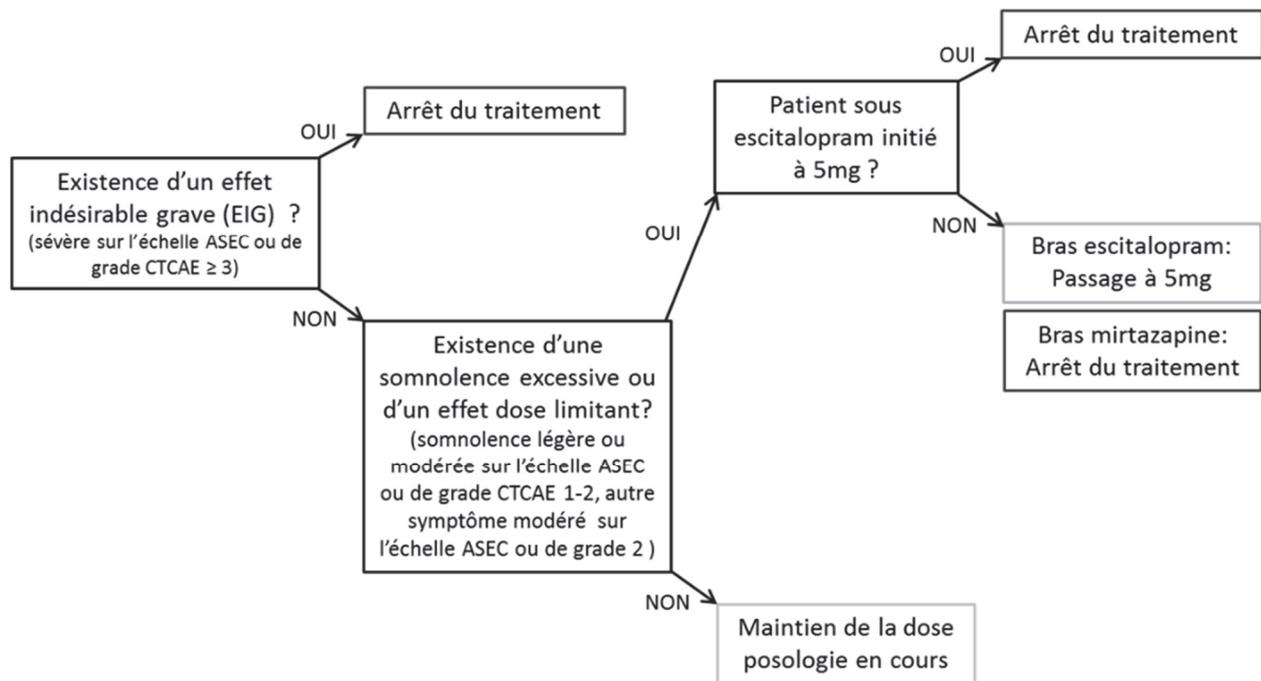


Figure 5 : Arbre décisionnel relatif à l’adaptation du traitement à J7.

A J14 et J28 (Figure 6):

En se basant sur les réponses apportées par le patient aux questionnaires d’efficacité (ESAS-12-F, MADRS, HADS-D) et de tolérance (ASEC) du traitement, l’investigateur prescrira :

i- Une augmentation des doses à J14/J28 si le contrôle symptomatique reste insuffisant pour la prise en charge d’un des symptômes associés à la dépression (évalué par un score strictement supérieur à 3 sur la sous-échelle correspondante de l’échelle ESAS12-F) et que le patient ne présente aucun effet indésirable.

ii- Un maintien des doses à J14/J28 si le patient présente un effet indésirable dépisté par l’échelle ASEC, évalué comme étant d’intensité légère ou de grade 1 sur l’échelle CTCAE ou si le contrôle symptomatique est suffisant pour tous les symptômes associés à la dépression (évalué par un score inférieur ou égal à 3 sur la sous-échelle correspondante de l’échelle ESAS12-F) et aucun effet indésirable chez le patient

iii- Une diminution de la dose à J14/J28 si le patient présente un effet indésirable dose limitant selon l'investigateur (évalué comme modéré sur l'échelle ASEC (hors somnolence) ou de grade 2 sur l'échelle CTCAE).

iv- Un arrêt de la prise du traitement à J14/J28 si le patient présente un effet indésirable évalué comme sévère sur l'échelle ASEC (hors somnolence) ou de grade ≥ 3 sur l'échelle CTCAE .

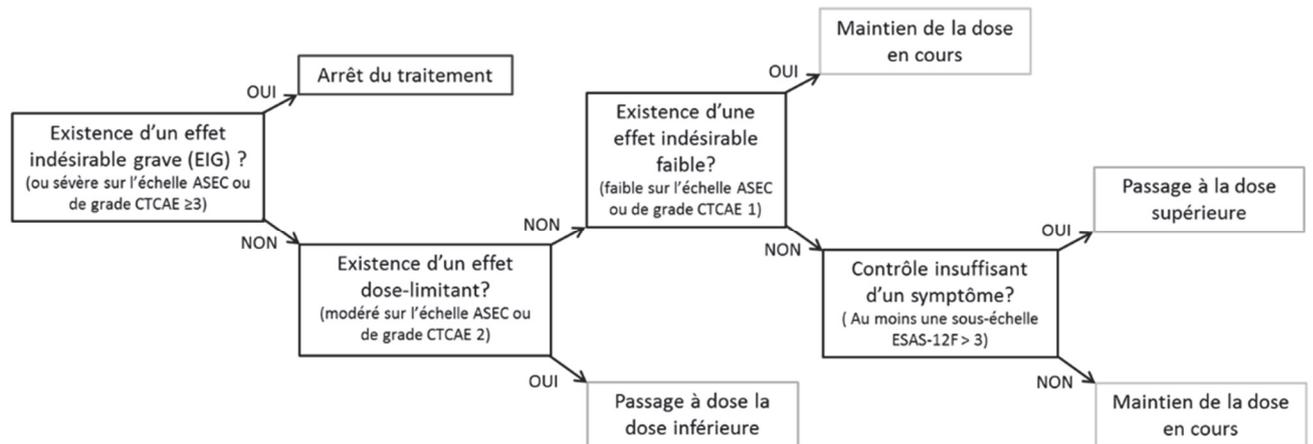


Figure 6 : Arbre décisionnel relatif à l'adaptation du traitement à J14 et J28

A la sortie de l'étude (J56):

L'investigateur prends contact avec le médecin traitant du patient et conseille le patient sur la poursuite ou non du traitement après l'étude.

Il informe le médecin traitant de la décision et mets en place, au besoin, un protocole de réduction des doses. Ce protocole devra être adapté au cas par cas.

Si le patient souhaite poursuivre le traitement, l'investigateur prévient le médecin traitant et mets en œuvre les mesures adéquates pour éviter une discontinuité de traitement.

Traitements associés autorisés et interdits :

Considérant que, dans cette population fragile, l'évolution clinique peut être très rapide et nécessiter une modification des traitements de confort, il ne serait pas éthique d'empêcher une adaptation des traitements. De ce fait, il ne sera pas interdit de modifier les traitements ou d'associer de nouveaux traitements au traitement antérieur du patient. Cependant, toute modification de posologie ou ajout d'un traitement devront être consignés à chaque visite

dans l'eCRF et la modification de traitement sera prise en compte lors des analyses statistiques.

Seuls font exception à cette autorisation, et seront donc interdits dans cette étude, les traitements contre-indiqués en association à l'un des traitements à l'essai :

- Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazide, Nialamide, Phenzamine, Tranylcypromine, Iproniazide, Iproclozide, Toloxatone, Linézolide, Safinamide, Rasagiline) ;
- Les anti-arythmiques suivants : flécaïne, le propafenone et les anti-arythmiques de classe IA et III (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, procainamide, sparteine, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosilate, bunaftine, dofetilide, ibutilide, tedisamil, dronedarone) ;
- Antipsychotiques (dérivés de phénotiazine, pimozide, halopéridol) ;
- Les agents antimicrobiens suivants : linézolide, sparfloxacine, moxifloxacine, macrolides (érythromycine IV, josamycine, clarythromycine, télichromycine), pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine, antiprotéases du VIH (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir), et antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole) ;
- Anti-histaminique (mizolastine et cimétidine) ;
- La ticlopidine ;
- Le tamoxifène
- Le métoprolol
- Méthadone ;
- Kétamine ;
- Les triptans ;
- La dapoxétine ;
- Millepertuis ;
- Tout médicament antidépresseur.
- Tout autre traitement connu pour induire un allongement de l'intervalle QT.

En l'absence de données suffisantes, la participation concomitante aux essais d'utilisation sous ATU des différentes formes de cannabis thérapeutique est également interdite.

Déroulement de l'étude:

Screening– Pré-inclusion

Le screening est effectué par les équipes soignantes, au sein des services d'hospitalisation, de consultation ou lors des avis en équipes mobiles de soins palliatifs pour identifier les patients potentiellement éligibles.

Ils s'assurent que le patient répond aux critères suivants :

- Patient âgé de plus de 18 ans
- Atteint d'un cancer avancé
- Ayant une espérance de vie estimée cliniquement par un médecin supérieure à 3 mois
- Diagnostiqué comme ayant un syndrome dépressif clinique
- Présentant un symptôme insuffisamment contrôlé parmi les symptômes suivants : la douleur, les nausées, les vomissements, le manque d'appétit, essoufflement les troubles du sommeil, la sensation de bien-être et l'anxiété

Les patients identifiés pour l'étude se voient proposé de rencontrer un investigateur de l'équipe du centre d'inclusion.

Si le patient l'accepte, un membre de l'équipe du centre d'inclusion rencontre le patient pour l'informer en détail de l'objectif et de la méthodologie de l'étude. Il lui remet une notice d'information. Si le patient l'accepte, l'investigateur principal ou son délégué (l'investigateur principal ou son délégué seront ci-après nommés indifféremment « investigateur ») évalue l'ensemble des critères d'inclusion et de non-inclusion du patient. Il s'assure que le patient a réalisé une *Hospital Anxiety and Depression Scale-D* dont le score est supérieur à 11 et que le patient a bénéficié d'un électrocardiogramme excluant un allongement de l'intervalle QT.

L'investigateur évalue également l'existence d'un épisode dépressif caractérisé en se basant sur l'échelle MADRS et effectue un test d'hypotension orthostatique.

Si le patient est éligible, un délai minimal de 48h de réflexion est appliqué avant la visite d'inclusion.

Visite d'inclusion et Randomisation

Lors de la visite d'inclusion, l'investigateur réponds aux questions éventuelles du patient et s'assure que celui-ci a bien compris la notice d'information qui lui a été remise.

Il vérifie en particulier que le patient a pu exprimer ses questions relatives à l'étude, qu'il est satisfait des réponses apportées et a compris que sa participation est strictement libre et ne peut en aucun cas conditionner la suite de sa prise en charge.

Si le patient est satisfait des réponses apportées à ses questionnements et s'il souhaite prendre part à l'étude, l'investigateur revérifie que l'ensemble des critères d'inclusion sont remplis et qu'aucun critère de non-inclusion n'est identifiable.

Si l'ensemble des critères est rempli, il fait signer au participant et contresigne le formulaire de consentement en 3 exemplaires.

Par la suite, il fait remplir au patient les questionnaires QLQ-C30, HADS-D (si le questionnaire n'a pas été documenté lors du screening et réalisé moins de 7j auparavant), ESAS12-F et ASEC.

Si le patient fait partie également du versant qualitatif de l'étude, l'investigateur lui fait signer (le patient/ou le patient et le membre de sa famille /ou le membre de la famille uniquement) et contresigne le formulaire de consentement « étude qualitative ».

L'investigateur remplit lui-même le questionnaire MADRS (s'il ne l'a pas fait lors du screening) et évaluera le *Performans Status* OMS du patient.

Il recueille également les données médico-administratives du patient décrites dans la section dédiée du présent protocole.

Selon le score HADS-D, celui de l'échelle MADRS et l'avis clinique de l'investigateur, un avis psychiatrique peut être sollicité. En cas de caractère sévère de l'épisode dépressif caractérisé, un avis psychiatrique est conseillé (Ce qui correspond aux pratiques cliniques habituelles dans ces circonstances).

Une femme est considérée en capacité de procréer si elle est réglée et jusqu'à sa ménopause ou jusqu'à stérilisation permanente (hystérectomie, salpingectomie bilatérale et ovariectomie bilatérale). Une femme est considérée comme ménopausée après 12 mois d'absence de menstruation et en l'absence de cause médicale autre. Un taux élevé de FSH peut être utilisé

pour confirmer le diagnostic chez une patiente n'utilisant pas de contraception hormonale ou hormonothérapie substitutive.

Si une patiente correspond à la définition d'une femme en capacité de procréer, il est alors réalisé un test urinaire de grossesse afin d'exclure une grossesse en cours. Si la patiente n'a pas de contraception, une contraception devra être proposée.

A la suite de cet examen, l'investigateur effectue la randomisation du patient via l'IWRS du logiciel ENNOV Clinical et remet l'ordonnance correspondante au patient. Le carnet de suivi des délivrances et des prises est également remis au patient. Le patient a pour consigne de débiter immédiatement le traitement, de garder tous les blisters (vides ou partiellement utilisés) et de les ramener aux évaluations présentielles.

S'il est hospitalisé lors de l'inclusion, le traitement lui est remis avec ses traitements quotidiens et une ordonnance lui sera remise pour se procurer le traitement à sa pharmacie de ville après son retour dans le secteur ambulatoire.

Suivis téléphoniques

Un suivi téléphonique est effectué aux jours 7 et 14 par l'investigateur ou son délégué (une flexibilité de 1 jour sera permise pour ces évaluations). Si le suivi est réalisé par l'attaché de recherche clinique, celui-ci contactera par téléphone et par courriel l'investigateur pour lui demander la conduite à tenir pour l'adaptation de dose en fonction de l'efficacité et de la tolérance du traitement. La présence d'effets indésirables dépistés, justifie l'avis systématique d'un investigateur pour évaluer la causalité de l'effet indésirable

A J7 et J14, un dépistage des effets indésirables liés au traitement est effectué via l'échelle ASEC.

La présence d'effets indésirables dépistés, justifie l'avis systématique d'un investigateur pour évaluer la causalité de l'effet indésirable. Des effets indésirables sont normaux dans les 5 premiers jours des traitements antidépresseurs, au-delà de 5 jours, leur persistance signe une intolérance des traitements antidépresseurs, leur persistance à J7 justifiera donc l'arrêt du traitement. Ceci, à l'exception d'une somnolence excessive (modérée ou sévère) qui justifie une diminution des doses avec passage à demi-dose. Ces décisions ne sont prises que par un

investigateur en capacité de prescription. Le suivi des patients au sein de l'étude est poursuivi pour la réalisation de l'analyse en intention de traiter.

Au jour 14, la dose du traitement peut être augmentée en cas de contrôle insuffisant des symptômes et d'absence d'effet dose-limitant selon l'investigateur ou indésirables (ASEC). Cette décision ne peut être prise que par un investigateur en capacité de prescription.

L'ordonnance adaptée pourra être communiquée à la pharmacie du patient par fax si besoin.

Visite de suivi

Une visite de suivi a lieu au jour 28. Une flexibilité de +/- 3 jours sera permise.

L'investigateur fait alors remplir au patient les questionnaires QLQ-C30, HADS-D, ESAS12-F, et ASEC. Il recueille l'ensemble des traitements actuellement reçus par le patient. L'investigateur remplit lui-même l'échelle MADRS et évaluera le *Performans Status OMS*.

L'investigateur recueille les blisters vides et partiellement utilisés, et il compte le nombre de traitements restants à disposition du patient. Les traitements restants sont restitués au patient.

En fonction de la tolérance et des effets indésirables du traitement et de l'intensité des symptômes d'inconfort évalué par l'échelle ESAS-12F (un symptôme sera considéré comme contrôlé si le score à la sous-échelle du symptôme est inférieur ou égal à trois), l'investigateur peut décider d'augmenter, de diminuer ou de rester à la dose actuelle de traitement. L'ordonnance est remise au patient et pourra être communiquée à la pharmacie du patient par fax si besoin.

S'il le juge nécessaire, il peut demander l'arrêt du traitement.

Visite de fin de la recherche

Lors de la visite de fin de recherche à J56 (une flexibilité de +/- 3 jours sera permise), l'investigateur fait remplir au patient les questionnaires QLQ-C30, HADS-D, ESAS12-F, facteur 1 de l'échelle MARS et ASEC. Il recueille l'ensemble des traitements actuellement reçus par le patient.

Si le patient fait partie également du versant qualitatif de l'étude (uniquement les patients inclus aux HCL), l'entretien semi-dirigé à lieu et est mené par un chercheur formé à ces techniques.

L'investigateur remplit lui-même le questionnaire MADRS et évaluera le *Performance Status* OMS.

L'investigateur évalue également l'observance et comptera le nombre de comprimés restants aux patients.

Lors de la visite de fin de recherche, si le patient souhaite arrêter le traitement il est alors établi un protocole de diminution des doses (passage à la dose inférieure tous les 5j soit une décroissance de 15j maximum).

Aspects statistiques :

Nombre de sujets nécessaires :

Le critère de jugement principal est la variation entre J0 et J56 du score global de qualité de vie à la sous-échelle *Global Health Status* du questionnaire QLQ-C30 entre les deux groupes. La puissance est calculée pour un test de comparaison de la moyenne de variation du score global entre les 2 groupes, même si l'analyse sera effectuée avec une approche plus fine exposée dans le paragraphe dédié.

Selon les données de la littérature sur le Global Health Status (GHS), le GHS moyen au questionnaire QLQ-C30 est estimé à 37.5 ± 10.4 (157) ou 39 ± 26 (158) dans codes populations de patients atteints de cancer avancé. En considérant que l'écart-type du score QLQ-C30 est égal à 26 et en faisant les hypothèses que la variance du score à 8 semaines (J56) est égale à celle à l'inclusion (J0), et que la corrélation entre le score à J0 et J56 est égale à 0.5, nous fixons à 26 l'écart-type de la variation du QLQ-C30 entre J0 et J56. Sous ces hypothèses et pour un ratio 1 :1 entre les 2 groupes, il faudrait un total de 167 patients par groupe pour montrer une différence de variation du score statistiquement significative entre les deux groupes avec une puissance de 80 %, en supposant une différence de variation du score QLQ-C30 de 8 points (différence considérée comme étant cliniquement modérée) pour un test bilatéral avec un risque alpha de 5 %.(159) Après majoration de 20 % pour anticiper le biais d'attrition

important dans cette population fragile, le nombre total de patients à inclure est de 418 (209 par groupe).

Population d'analyse :

La population en intention de traiter (ITT) est définie comme l'ensemble des patients inclus dans l'étude selon le bras alloué lors de la randomisation, quels que soient les critères d'éligibilité et le fait que les patients du groupe intervention et contrôle aient eu respectivement leur traitement par mirtazapine et escitalopram, qu'ils soient évaluables ou non évaluables pour les critères de jugement.

La population en intention de traiter modifiée (m-ITT) est définie comme la population ITT dont seront exclus les patients décédés ou avec une donnée manquante sur le critère de jugement principal (QLQ-C30).

La population per protocole est définie comme la population ITT dont seront exclus les patients avec déviation(s) majeure(s) au protocole. Dans le groupe intervention, les patients n'ayant pas bénéficié de 7 semaines de traitement seront exclus de la population per protocole. Les cas de déviation majeure seront revus lors de la blind review précédant le gel de base, au cours de laquelle d'autres cas pourront être identifiés.

La population de sécurité (safety population) est définie comme la population de patients ayant reçu au moins 1 semaine de traitement selon le bras thérapeutique réellement administré. Les critères de sécurité et tolérance seront évalués selon cette population.

Le critère de jugement principal sera analysé en ITT. Une analyse secondaire du critère de jugement principal sera effectuée en ITT modifiée puis per-protocole. Les critères de jugement secondaire seront analysés sur les données complètes.

Méthodes statistiques :

Les analyses seront effectuées avec le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) et les tests seront interprétés au seuil de 5 %.

Analyse descriptive :

Les données quantitatives seront décrites pour l'ensemble de la population, à l'aide des statistiques descriptives suivantes : l'effectif, le nombre de valeurs manquantes, la moyenne, l'écart type, la médiane, le premier et le troisième quartile ainsi que le minimum et le maximum. Les variables quantitatives pourront être catégorisées en utilisant leur médiane ou un cut-off (seuil) connu de la littérature médicale.

Les variables qualitatives seront résumées pour l'ensemble de la population, à l'aide des statistiques descriptives suivantes : les effectifs et les pourcentages pour chaque niveau de la variable et les valeurs manquantes (les valeurs manquantes seront dénombrées mais ne seront pas incluses dans le dénominateur du calcul des fréquences).

Une analyse descriptive sera réalisée dans chacun des 2 bras. Conformément aux recommandations CONSORT, la comparabilité des bras ne sera pas testée sur les caractéristiques à l'inclusion (88).

Analyse du critère de jugement principal :

La variation du score QLQ-C30 entre J0 et J56 sera estimée dans chacun des 2 groupes par une valeur moyenne assortie d'un intervalle de confiance à 95 % et sera comparée entre les deux groupes à partir d'un modèle linéaire à effets mixtes dans lequel les variables groupe d'étude (mirtazapine ou escitalopram), temps de mesure (J0 ou J56) et l'interaction entre ces 2 variables seront introduites en effet fixe, et l'effet patient en effet aléatoire sur l'intercept. Le modèle sera ajusté sur les 3 critères de stratification (centre, Performance Status OMS, nombre de symptômes associés à la dépression). Une éventuelle transformation du critère de jugement sera effectuée pour satisfaire les conditions de normalité.

L'analyse du critère de jugement principal sera réalisée en intention de traiter. Une analyse de sensibilité sera ensuite réalisée en excluant les patients avec une donnée manquante sur le critère de jugement principal (m-ITT). Une analyse secondaire du critère de jugement principal sera effectuée en per-protocole.

Analyse des critères de jugement secondaires :

- Le nombre de symptômes présents à l'inclusion parmi la liste prédéfinie (dépression, douleur, nausées, vomissements, dyspnée, troubles du sommeil et anxiété) et dont le score aux sous-échelles de l'ESAS12-F a diminué d'au moins 1 point entre J0 et J56 sera comparé entre les 2 groupes dans un modèle de Poisson ajusté sur le groupe d'étude et les critères de stratification. Le nombre de symptômes présents à l'inclusion parmi la liste prédéfinie sera introduit en variable offset. Les résultats seront exprimés en risque relatif assorti d'un intervalle de confiance à 95%.
- Les analyses concernant l'amélioration à J56 de chacun des symptômes présents à l'inclusion parmi la liste prédéfinie (dépression, douleur, nausées, vomissements, dyspnée, troubles du sommeil et anxiété) feront l'objet d'une analyse descriptive. Les effectifs et pourcentage de patients ayant diminué d'au moins 1 point leur score aux sous-échelles de l'ESAS12-F entre J0 et J56 seront calculés dans les 2 groupes d'étude pour chacun des symptômes parmi les patients présentant le symptôme à l'inclusion.
- La proportion de patients avec une amélioration d'au moins 1,5 points de l'auto-évaluation du syndrome dépressif évalué par l'outil HADS-D entre J0 et J56 sera comparée entre les 2 groupes dans un modèle de régression logistique simple tenant compte comme variables explicatives du groupe et des critères de stratification. L'analyse de l'amélioration d'au moins 1.9 points de l'hétéro-évaluation du syndrome dépressif évalué par l'outil MADRS entre J0 et J56, ainsi que celle de l'amélioration conjointe de l'auto- et hétéro-évaluation du syndrome dépressif entre J0 et J56 seront effectuées de la même façon. Les résultats seront exprimés en *Odds Ratio* assorti d'un intervalle de confiance à 95 %. La correction de Holm (procédure séquentielle descendante) sera appliquée pour gérer les tests multiples et l'inflation du risque alpha.
- Les analyses de l'amélioration entre J0 et J56 des sous-échelles fonctionnelles du QLQ-C30 (Cognitive Functioning, Physical Functioning, Role Functioning) seront effectuées de la même façon que celles du syndrome dépressif (cf. supra).
- La moyenne de la variation en pourcentage du poids corporel par rapport au poids corporel à l'inclusion à J28 et J56 sera calculée dans les deux groupes. Ces moyennes seront comparées par l'utilisation d'un test du Chi².

La proportion de patients ne présentant pas de perte de poids de plus de 10% à J56 sera comparée entre les 2 groupes dans un modèle de régression logistique simple tenant compte comme variables explicatrices du groupe et des critères de stratification. Les résultats seront exprimés en odds ratio assorti d'un intervalle de confiance à 95%.

- La stabilité ou la diminution des posologies en équivalents morphine-orale des traitements antalgiques de palier 2 et 3, et l'augmentation de dose ou ajout d'un traitement à visée symptomatique entre J0 et J56 seront analysés de la même façon que les variations de poids (cf. supra).
- Le nombre de nouveaux symptômes reliés au traitement, d'intensité modérée ou sévère expérimentés par patient dépistés par les sous échelles de l'Antidepressant Side Effect Checklist et dont la causalité sera évaluée par l'investigateur principal à J7, J14, J28 et J56 par rapport à J0 sera décrit dans chacun des groupes par la moyenne et sera comparé à chaque temps par le test non paramétrique de Wilcoxon. Aucun ajustement n'est prévu pour prendre en compte la multiplicité des tests s'agissant ici d'un critère de sécurité.
- Les analyses concernant la dégradation à J56 de chacun des symptômes constipation, somnolence et fatigue feront l'objet d'une analyse descriptive. Les effectifs et pourcentage de patients ayant augmenté d'au moins 1 point leur score aux sous-échelles de l'ESAS12-F entre J0 et J56 seront calculés dans les 2 groupes d'étude pour chacun des symptômes parmi les patients présentant le symptôme à l'inclusion.
- Les effectifs et proportions de patients ayant répondu Oui pour chacun des 4 items du facteur 1 de l'échelle MARS seront décrits dans les 2 groupes à J56. Le PDC sera décrit par la moyenne et intervalle de confiance à 95% dans les 2 groupes à J56.

Méthode de prise en compte des données manquantes :

Compte tenu de l'attrition importante dans cette population fragile, une majoration de 20% a été appliquée dans le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Pour les patients non évaluables sur le critère de jugement principal, deux approches de gestion des données manquantes seront envisagées pour analyser les données en intention de traiter. Dans un premier temps, les valeurs manquantes seront remplacées par une technique d'imputation multiple. Dans ce cas, les valeurs de QLQ-C30 manquantes à J56

seront imputées selon un modèle de régression simple à partir des 2 variables que sont le groupe d'étude et le score QLQ-C30 à l'inclusion. Dans un deuxième temps, la pire valeur du score QLQ-C30 (soit la plus grande diminution de score QLQ-C30 observée) sera imputée aux patients avec donnée manquante sur le score QLQ-C30 à J56. Une analyse de sensibilité sera réalisée en excluant les patients avec une donnée manquante sur le critère de jugement principal (ITT modifiée).

Pour l'analyse des critères secondaires, aucune méthode de gestion des données manquantes n'est prévue. Les analyses seront réalisées seulement sur les patients dont le critère est disponible.

Méthode de prise en compte de la multiplicité des tests :

Les différents critères de jugement de l'étude seront évalués à J28 en plus des visites à J0 et J56. Une description des différents critères de jugement sera effectuée à J28 en plus de celle à J56. Concernant l'analyse inférentielle, une stratégie séquentielle est envisagée. Les modèles ou tests statistiques pour les critères évalués à J28 ne seront réalisés que si ceux réalisés pour les critères à J56 montrent des résultats significatifs au risque de 5 %. Cette stratégie permet, pour chaque critère, de maintenir le risque α global à 5 % sur l'ensemble des deux temps d'évaluation.

Approche qualitative :

Problématisation :

L'emploi de la méthode quantitative nous permettra d'analyser l'efficacité des traitements de manière pragmatique mais elle se heurte aux limites de ses outils d'étude : ils n'explorent pas le ressenti des patients. Or, s'agissant d'une étude sur la qualité de vie des patients, il apparaît réducteur de ne proposer qu'une analyse chiffrée de leur qualité de vie alors que des outils de recherche existent pour approfondir cet objectif de recherche.

Des lors, il apparaît important de se demander quel est le vécu des patients vis-à-vis de leurs symptômes, de leurs traitements et de l'évolution de ceux-ci au cours de l'étude.

Choix de la méthode qualitative :

S'agissant de vouloir explorer les représentations et le ressenti des patients concernant l'impact de leurs symptômes et de la poly médication, l'interprétation structurée des paroles des patients est l'approche la plus adaptée.(160)

Elle permettra d'explorer en détails ces deux éléments et offrira au patient un espace d'expression libre qui enrichira les résultats de l'analyse quantitative. Ceci s'inscrit dans une démarche inductive complémentaire de la démarche déductive classiquement utilisée dans les études contrôlées randomisées. Une analyse thématique des données retranscrites sera réalisée. (161)

Collecte des données et déroulement des entretiens :

Les patients et leurs familles inclus au sein du Centre Hospitalier Lyon Sud des Hospices Civils de Lyon se voient proposé de participer au versant qualitatif de l'étude. Celui-ci comporte deux entretiens semi-dirigés, qui peuvent être effectués seul ou en dyade avec un membre de la famille du patient.

Les entretiens ont lieu, l'un au moment de l'inclusion et l'autre à l'issue de la période de suivi à J56. Ils sont réalisés par l'investigateur coordonnateur ou une personne à qui il les aura délégués.

Les entretiens se déroulent à l'hôpital dans un local adapté, au calme, les patients et leurs familles sont tout d'abord informés des objectifs de ces entretiens et une notice d'information leur est remise au moment du screening. Un temps est alloué pour répondre à leurs questions sur l'étude. Il est rappelé au patient et à sa famille la stricte anonymisation des propos échangés lors de ces entretiens. Si le patient ou un membre de sa famille (après accord du patient) souhaite participer à ce versant de l'étude, il est alors remis un formulaire de consentement éclairé spécifique de cette étude qualitative.

Les entretiens sont effectués en face-à-face ; ils sont enregistrés sur dictaphone si le participant est d'accord, l'anonymat étant conservé. Dans ce cas le patient confirme sa non-opposition et son accord pour l'enregistrement audio de l'entretien sur le formulaire de droit à la voix. Le chercheur n'est pas en aveugle du bras de randomisation du malade. Une grille

d'entretien a été élaboré pour prévenir un biais de méthode liée à cette absence d'aveugle. Ce chercheur ne prendra pas part à l'analyse des résultats.

Les entretiens sont limités à environ 20 minutes pour limiter l'impact sur l'agenda-participant ; ils peuvent durer plus longtemps si le participant se sent à l'aise avec cette méthodologie et cette discussion.

Les participants sont interrogés en suivant un guide d'entretien qui explorera trois grands axes : Le poids des symptômes, le poids de la poly-médication et celui de la prise spécifique d'un traitement antidépresseur. Un axe supplémentaire s'intéressera au ressenti d'une modification du poids des symptômes au cours des huit semaines de l'étude.

Des relances sont possibles afin d'inviter le participant à préciser ses propos ou à les reformuler au besoin.

Le guide d'entretien a été élaboré par trois co-investigateurs et soumis à l'avis et approbation du représentant des usagers. Le représentant des usagers a eu pour rôle de contrôler la pertinence des questions, leur compréhensibilité et acceptabilité.

Tous les entretiens sont retranscrits au fur et à mesure par un personnel ne prenant pas part à l'analyse des résultats. Toute référence au bras de randomisation est mise en aveugle afin que les chercheurs codants les verbatim ne soient pas biaisés par la connaissance du bras de randomisation. Les verbatims sont transcrits sous format word.

Si le participant est un membre de la famille du patient, sera alors recueilli son lien de parenté avec le patient, s'il vit dans le même domicile que le patient et s'il est ou non son aidant principal.

Analyse des données :

Afin de coder les entretiens, une approche inductive sera adoptée et cherchera à mettre en évidence les catégories conceptuelles identifiables dans les verbatim des entretiens. Le logiciel N-Vivo sera utilisé à cette fin. L'analyse fera l'objet d'aller-retours permanent entre la liste de code et les *verbatim* des entretiens. Seront dans un premier temps définis des codes décrivant les propos des *verbatim*, puis des thèmes regroupant les codes par groupe sémantique et enfin des catégories conceptuelles (selon le niveau d'inférence des concepts) permettant

l'articulation et l'interprétation des catégories conceptuelles dans un ensemble de données cohérent.

Une analyse en creux sera également effectuée pour analyser ce qui n'est pas évoqué lors des entretiens.

Trois entretiens feront l'objet d'une triangulation des codages pour assurer la reproductibilité et la qualité méthodologique des codages.(162)

Les analyses seront effectuées en aveugle du bras de randomisation (qui seront aléatoirement annotés Y et Z dans les verbatim) et s'efforceront de comparer ces derniers pour rechercher une différence dans le vécu de la poly-symptomatologie et de la poly médication et une modification du vécu de ces derniers au cours de l'étude.

Une exploration additionnelle des données relatives au poids des symptômes sera effectuée en analyse de polarisation via l'utilisation du pack sentimentR pour le logiciel R et comparera les données avant et après traitement.(163)

Enfin, une fois l'analyse des données terminée, l'insu sera levé afin d'interpréter les données en regard du traitement administré et des résultats de l'étude quantitative.

Une fois analysées, le résultat des données sera proposé à relecture à trois participants sélectionnés au hasard. Il leur sera demandé de donner leur avis pour savoir si les résultats reflètent leurs expériences et vécues.(162)

Saturation des données :

L'investigateur analysant les données préviendra l'investigateur coordonnateur ou son délégué lorsqu'aucun thème nouveau ne sera mis en évidence dans les verbatim des patients inclus (saturation des données contrôlée sur deux entretiens successifs) afin de stopper le recrutement. La saturation des données sera évaluée séparément pour chaque bras de traitement. La saturation des données dans un bras entrainera l'arrêt de recrutement de participants de ce bras de traitement. Il a été estimé que 6 participants par groupe de traitement devraient permettre d'atteindre une saturation des données, soit douze entretiens environ.

L'échantillonnage sera effectué de manière pragmatique pour permettre une variation maximale des caractéristiques sociodémographiques des patients, il cherchera à refléter la variété des profils des patients atteints de cancers avancés mais en aucun cas ne cherchera à être représentatif d'une population. Ceci, afin de satisfaire aux critères de qualité des méthodologies qualitatives.(162)

Recueil de la non-opposition :

Lors du screening, les patients sont informés de l'existence d'un versant qualitatif de l'étude, de son objectif et de sa méthodologie. Si le patient émet un intérêt pour cette partie de l'étude il lui est remis une information complète sur cette étude. Lors de la visite d'inclusion, si le patient et/ou un membre de sa famille souhaite toujours participer au versant qualitatif de l'étude, leur non-opposition est recueillie (note d'information et formulaire d'accord pour enregistrement audio)

Information du patient et formulaire de consentement :

Les participants recevront une information orale et écrite (Notice d'information) complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment délivrée par l'investigateur ou un médecin faisant partie de l'équipe de recherche à qui il aura délégué cette tâche.

Le consentement libre, éclairé et écrit du patient sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties sera remise au patient, une autre sera conservée par le promoteur dans une enveloppe scellée, l'investigateur en conservera l'original.

Pour s'assurer de la compréhensibilité du document, l'avis du représentant des usagers a été sollicité à son étape d'élaboration. De plus, l'outil internet Scolarius (www.scolarius.com) a été utilisé pour calculer le score de compréhensibilité de la notice d'information. Ce score est de 125, confirmant sa lisibilité par des participants de niveau collège. Le document a finalement été testé sur un panel de 3 volontaires étrangers au domaine de la santé et de la recherche pour en attester la compréhensibilité.

Considérations éthiques et amélioration de la qualité des données :

Le protocole, les notices d'information, les formulaires de consentement de l'étude et le carnet de suivi pour le patient ont été soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes (Annexe 7).

La notification de l'avis favorable du CPP a été transmise au promoteur de l'étude et à l'ANSM. Une demande d'autorisation d'étude a également adressé par le promoteur à l'ANSM et acceptée après amendements. (Annexe 5).

Dès la première inclusion, le promoteur doit informer sans délai le CPP et l'ANSM de la date effective de démarrage de l'étude (la date effective de démarrage correspondant à la date de signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche).

La date de fin d'étude sera transmise par le promoteur au CPP et à l'ANSM dans un délai de 90 jours. La date de fin de la recherche correspond au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche, ou le cas échéant, au terme défini dans le protocole.

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006 et modifiée le 21 juillet 2016. Les Hospices Civils de Lyon, promoteur de l'étude, ont signé un engagement de conformité à cette Méthodologie de Référence.

Le comité de la recherche des HCL a été sollicité pour évaluer ce projet et y apporter des corrections.

Le protocole ci-décrit a été enregistré sur la base ClinicalTrial sous l'identifiant NCT04763135.

Financements :

Cette étude est financée au titre du Programme Hospitalier de Recherche Clinique- Interrégional 2019 projet N° PHRCI-19-073 à hauteur de 213 891 euros. Le candidat à la thèse était le porteur du projet.

3.3. Discussion et perspectives :

Si la mirtazapine montrait une efficacité dans l'amélioration de la qualité de vie et la palliation multiple chez les patients poly-symptomatiques atteints de cancers avancés, cela pourrait permettre de limiter la poly-médication en proposant une molécule unique agissant sur un ensemble de symptômes, donc permettant de s'affranchir des traitements additionnels. Ceci permettrait de limiter également les risques d'interactions médicamenteuses dans cette population. Ceci étant particulièrement intéressant du fait que cette population est fragile et présente fréquemment des défaillances d'organes et représenterait une avancée majeure en termes de sécurité des patients du fait de la limitation de la poly médication et du risque d'effet indésirable associé.

En pratique clinique, nos résultats, s'ils s'avèrent positifs, permettront d'orienter le choix d'une molécule d'antidépresseur dans le traitement des patients présentant une poly symptomatologie associée au cancer. Ils permettront également d'envisager la mise en place d'un traitement unique à visée poly-palliative, facilitant ainsi la gestion symptomatique de ces patients.

Par ailleurs, il n'existe que très peu de médicaments, ayant une AMM dans le traitement de certains symptômes évalués dans notre étude. En particulier la dyspnée (aucun traitement n'a d'AMM pour le traitement de la dyspnée en Europe), la perte de poids ou l'anorexie. Ainsi, un bénéfice démontré pourrait permettre d'envisager l'utilisation de la mirtazapine pour traiter ces symptômes, éventuellement en remplacement des autres traitements. Ainsi, les effets potentiels de la mirtazapine sur l'anorexie cancéreuse sont un espoir thérapeutique majeur. Très peu de traitement existent pour l'anorexie cancéreuse et leurs effets indésirables majeurs limitent leur utilisation. Ainsi, si la mirtazapine était efficace dans la gestion de ce symptôme, et devant une très bonne tolérance de celle-ci, cela pourrait représenter un renforcement très positif de l'arsenal thérapeutique. Concernant la dyspnée, outre l'utilisation de la morphine qui n'est autorisée dans cette indication qu'en Australie, la mirtazapine pourrait constituer une innovation thérapeutique majeure. Son utilisation est actuellement testée par le King's College London dans le cadre de l'étude internationale

BETTER-B financée par la commission européenne au titre de l'appel à projet Horizon 2020. Malheureusement le rythme lent des inclusions ne permet pas de fournir à ce jour de résultat à ce projet toujours en cours de recrutement.(164)

Les résultats issus de cette étude pourraient permettre de reconsidérer l'indication et l'autorisation de mise sur le marché de la mirtazapine dans le cadre des traitements des dyspnées réfractaires.

Par ailleurs, la mirtazapine est un traitement pour lequel une galénique orodispersible est disponible et pour lequel une assimilation transmuqueuse est possible. Ainsi, ce traitement pourrait être poursuivi chez les patients atteints de cancers ORL et ceux atteints d'occlusions digestives.

Par ailleurs, la mise en évidence d'une efficacité de la mirtazapine dans la poly-palliation présenterait un intérêt économique du fait que la mirtazapine est génériquée, très peu onéreuse et permettrait potentiellement de limiter le recours à des traitements plus coûteux (par exemple en limitant le recours aux sétrons pour les chimiothérapies peu émétisantes).

Au-delà des bénéfices directs pour les patients et indirects pour la santé publique et la pratique, notre étude pourra également informer de futures recherches, ceci en particulier en produisant des informations sur la qualité de vie des patients atteints de cancers avancés, leur vécu des symptômes et de la poly médication. Elle permettra éventuellement d'informer des études ultérieures s'intéressant à l'efficacité de la mirtazapine sur un symptôme particulier ou sur la poly-symptomatologie du cancer (pour le calcul du nombre de sujet nécessaire par exemple).

Limites :

Pour des raisons pratiques, l'étude est une étude en ouvert. Une récente modification des grades de preuve ne considère néanmoins plus les études en ouvert comme nécessairement affligées d'un niveau de preuve faible. Pour autant, une étude en aveugle serait certainement préférable. Pour autant et afin de réduire le biais lié au caractère ouvert de l'étude, l'analyse sera réalisée par une équipe indépendante et en aveugle des résultats.(165)

PARTIE 2 :

La carcinose péritonéale comme modèle de prise en charge des cancers avancés

Outre l'approche médicamenteuse de la poly-symptomatologie associée aux cancers avancés, il peut également être intéressant de prévenir cette poly-symptomatologie lorsque celle-ci est anticipable et ciblable par une intervention adaptée.

Le modèle de la prise en charge de la carcinose péritonéale est intéressant car il soulève l'importance de la co-concideration de la survie sans progression et de la qualité de vie reliée à la santé comme étant tout deux des éléments fondamentaux de l'objectif de soin en situation de cancer avancé.(93) En effet, les situations de carcinose péritonéales peuvent à présent bénéficier de chirurgies à visée curative consistants en une cytoréduction complète de la maladie macroscopiquement visible associée ou non à la réalisation d'une chimiohyperthermie intrapéritonéale ayant pour objectif de traiter la maladie microscopique non résécable chirurgicalement.

Pour autant, si cette chirurgie poursuit un but curatif, elle est également potentiellement pourvoyeuse d'une morbidité importante susceptible d'altérer la qualité de vie reliée à la santé des patients en bénéficiant.(43)

Il apparait ainsi intéressant d'évaluer dans cette population de patients atteints de cancers avancés mais pris en charge à visée curative, de rechercher l'influence des traitements curateurs dans la symptomatologie et la qualité de vie reliée à la santé des patients.

Dans un objectif de rationalisation de l'approche, une approche par cluster de symptôme semble intéressante. Or, dans cette situation, après avoir recueilli l'avis d'experts médicaux et de représentants des patients, le cluster neuropsychologique semble être potentiellement le plus signifiant.

4. Epidémiologie du cluster neuropsychologique chez les patients atteints d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale et pris en charge par chirurgie de cytoréduction avec ou sans chimiohyperthermie intrapéritonéale.

L'article soumis relatif à cette section est disponible en Annexe 8.

4.1. Contexte

La carcinose péritonéale est une forme d'évolution des cancers correspondant à l'atteinte métastatique de la séreuse péritonéale par certains cancers.(19) Les cancers primitifs du péritoine sont rares et les tumeurs primitives responsable de cette évolution métastatique sont principalement les cancers colorectaux, gastriques et ovariens.(166,167) Globalement, cette pathologie est grevée d'une survie à 10 ans inférieure à 20% toutes causes confondues.(37,38) Pour autant, le développement de stratégies de traitement locorégionale innovantes, basées sur une chirurgie de cytoréduction associée ou non à une chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP), a permis de transformer le pronostic de certains patients sélectionnés. (19)

Parallèlement, les comorbidités psychiatriques sont très fréquentes chez les patients atteints de cancers. En effet, les patients atteints de cancers ont 3.41 fois plus de risque de développer des troubles dépressifs ou anxieux que les patients indemnes.(170) En s'intéressant plus spécifiquement aux patients atteints de cancers à risques de progression métastatique péritonéale, on retrouve jusqu'à 33% des patients porteurs de cancers colorectaux ayants des troubles psychiatriques,(168)et 74% des patientes atteintes de cancers ovariens. (169)

Or, les troubles psychiatriques ont démontré leur impact négatif en termes de qualité de vie, de pronostic et d'impact fonctionnel chez les patients atteints de cancers. (171,172) Des cohortes prospectives ont d'ailleurs mis en évidence une mortalité supérieure des patients atteints de cancers et présentant un niveau de détresse psychologique élevé comparativement à ceux ne présentant pas de détresse.(173) Ces derniers sont également responsables d'une augmentation des coûts de santé en entraînant des durées de séjour plus

longues et une récupération moindre. (174,175) Plus spécifiquement aux situations de chirurgie oncologique, les troubles neuropsychologiques ont été montrés comme responsables de douleurs post-opératoires majorées et de troubles de la cicatrisations.(176) C'est pourquoi le dépistage, la prévention et la prise en charge des comorbidités mentales représente un enjeu important de l'amélioration des prises en charges des patients en oncologie.(177)

Malheureusement, des données récentes dans les populations atteintes de cancers gastriques opérés tendent à montrer un impact négatif des prises en charge chirurgicales en termes de comorbidités psychiatriques.(178) Ces résultats sont également retrouvés dans des études relatives aux prises en charges de cancers colorectaux.(179)

Ainsi, il semble légitime d'évaluer l'impact neuropsychologique des chirurgies de cytoréduction avec ou sans CHIP chez les patients atteints de carcinose péritonéale pour lesquels une prise en charge préventive ou un suivi rapproché pourrait être proposé.

4.2. Matériel et méthode

Nous avons réalisé une analyse secondaire d'une cohorte prospective chez tous les patients pris en charge dans le cadre d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale ou ovarienne et pris en charge sur l'Hôpital Lyon Sud pour la réalisation d'une chirurgie de cytoréduction avec chimio hyperthermie intrapéritonéale entre décembre 2016 et décembre 2019.

Objectifs :

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'épidémiologie des symptômes dépressifs au cours d'un suivi de six mois suivant la prise en charge chirurgicale par chirurgie de cytoréduction avec chimio hyperthermie intrapéritonéale.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'épidémiologie des troubles anxieux et de la santé mentale globale au cours des six mois suivant la prise en charge chirurgicale par chirurgie de cytoréduction avec chimio hyperthermie intrapéritonéale et d'évaluer l'association entre l'intensité de troubles dépressifs ou anxieux et la qualité de vie liée à la santé des patients

ainsi que l'association entre l'intensité des troubles dépressifs ou anxieux et la survenue de complications chirurgicales de grade 3 ou 4.

Un dernier objectif exploratoire était l'évaluation de l'intensité des troubles neuropsychologiques dans les 6 mois post-opératoires. Cet objectif exploratoire a été poursuivi devant la littérature de plus en plus abondante relative aux phénomènes inflammatoires précurseurs des troubles dépressifs et justifié par l'hypothèse que les procédures de cytoréduction sont susceptibles de provoquer un orage inflammatoire précurseur de ce type de trouble.

Population d'étude :

Tous les patients inclus dans la base de données étaient des patients adultes, atteints d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale ou ovarienne prouvée histologiquement et pour lesquels une prise en charge par chirurgie de cytoréduction avec chimio hyperthermie intrapéritonéale était programmée.

Ces patients étaient inclus au sein de la cohorte prospective RENAPE.

Procédure :

Nous avons extrait de la base de données RENAPE l'ensemble des patients inclus atteints d'une carcinose péritonéale d'origine colorectale ou ovarienne et pris en charge de décembre 2016 à décembre 2019.

L'évaluation des symptômes neuropsychologiques dépression et anxiété était recueilli par l'utilisation d'un PROM validé dans la population des patients atteints de cancers avancés. Ce questionnaire, l'HADS est validé dans cette population et des seuils ont été définis pour l'échelle globale et pour ses deux sous échelles dépression (HADS-D) et anxiété (HADS-A) pour le diagnostic de ces troubles neuropsychologiques. Les seuils de 7 pour le diagnostic de dépression et de 9 pour celui de troubles anxieux ont été choisis car ces seuils maximisent la sensibilité et la spécificité du diagnostic.(180)

La qualité de vie reliée à la santé était évaluée en utilisant le score Global Health Status (GHS) calculable via les réponses des patients aux deux derniers items du questionnaire de qualité de vie développé par l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30).

Les données sociodémographiques et médicales étaient recherchées dans les dossiers informatisés des patients. Parmi ces données médicales figuraient la survenue dans la période des 6 mois de complications de grade 3 ou 4 et le taux maximal de protéine C-réactive (CRP) dans la semaine post-opératoire.

Les questionnaires étaient remplis par les patients avant la réalisation de la chirurgie et à chaque visite sur le site de l'Hôpital Lyon Sud durant six mois.

Analyses :

Seuls les patients pour lesquels un score de l'HADS-D était disponible dans les 6 mois suivant la chirurgie étaient analysés (critère de jugement principal).

Des statistiques descriptives ont été réalisées et reposaient sur le calcul de moyennes et de déviations standards pour les variables numériques et sur le calcul de pourcentages pour les variables catégorielles.

Après vérification des conditions de réalisation, des statistiques analytiques ont été réalisées et reposaient sur la réalisation de test T de Student pour les variables dépendantes afin de tester la différence entre les scores à l'inclusion et au cours des 6 mois post-opératoires. Des tests du Khi 2 ont été utilisés pour tester la différence entre le nombre de sous-échelles HADS-D et HADS-A au-delà des seuils définis entre l'inclusion et au cours des 6 mois post-opératoires. L'association et la corrélation entre les scores de l'HADS, de l'HADS-A et de l'HADS-D et les scores de qualité de vie reliée à la santé (GHS) étaient calculées via un test de du Khi 2 et de corrélation de Pearson.

Le test de corrélation de Pearson était également utilisé pour évaluer une possible corrélation entre des taux de CRP et les scores des sous-échelles HADS-D et HADS-A dans les six mois post-opératoires.

Toutes les analyses ont été réalisées via le logiciel IBM SPSS Statistics 21 en utilisant un risque de première espère de 0.05.

4.3. Résultats

Sur la période considérée, 305 entrées étaient enregistrées dans la base de données. Cent quinze entrées comportaient l'évaluation d'une HADS-D dans les 6 mois ayant suivi la prise en charge chirurgicale.

Les patients avaient en moyenne 59 ans (écart-type = 9.4), étaient principalement de sexe masculin (N=62, 54.6%). Soixante-neuf virgule six pourcent des diagnostics anatomopathologiques correspondaient à des adénocarcinomes, 21.7% à des adénocarcinomes mucineux, 1.7% à des limites et 0.87% à des adénocarcinomes à cellules cribliformes. Le score du Peritoneal Carcinomatosis Index (score d'extension tumorale intra-péritonéale et de résecabilité chirurgicale de la maladie macroscopique) étaient en moyenne de 6.9 (écart-type= 5.8), la durée opératoire en moyenne de 343.5 minutes (écart-type=104.5) (**Table 11**).

| Variable | Moy (Ecart-type) ou N (%) |
|--|--------------------------------------|
| Age au diagnostic (en années) | 59 (ET= 9.4) |
| Sexe (assigné à la naissance) | |
| Femelle | 51 (45.1%) |
| Male | 62 (54.9%) |
| Age au moment de la chirurgie (en années) | 60 (ET= 9.4) |
| Histologie (OMS 4th edition 2010) (N=115): | |
| Adenocarcinome | 80 (69.6%) |
| Adénocarcinome mucineux | 25 (21.7%) |
| Linitie | 2 (1.7%) |
| Adénocarcinome à cellules cribliformes | 1 (0.87%) |
| Autres histologies | 7 (6.1%) |
| Peritoneal Carcinomatosis Index (N=98) | 6.9 (ET=5.8) |
| Durée de la chirurgie (en minutes) | 343,5 (ET=104.5) |
| Complications post-operatives de grade CTCAE III ou IV (N=115) | 51 (44.3%) |

Table 11: Caractéristiques de l'échantillon

Critère de jugement principal :

Le score moyen de l'HADS-D au cours des six mois post-opératoires était de 7.8 (écart-type= 4.8) dont 37 patients (32%) avaient un score supérieur à 7. L'incidence d'un score HADS-D supérieur à 7 dans les six mois post-opératoire était de 0.05 patient-mois.

Critères de jugement secondaire (Table 12):

La moyenne des HADS dans les six mois post-opératoires était de 13.3 (écart-type = 7.5) avec une augmentation statistiquement significative des scores de l'HADS entre la période préopératoire et le score dans les 6 mois post-opératoires ($p < 0.005$).

Le score de l'HADS-D augmentait significativement entre la période préopératoire et dans les six mois post-opératoires (HADS-D moyenne préopératoire = 5.1, écart-type = 4.5 et HADS-D moyenne dans les six mois post-opératoires = 7.8, écart type = 4.8, $p < 0.005$).

Les scores de l'HADS-D supérieurs à 7 augmentaient significativement entre la période préopératoire et les six mois de suivi ($\chi^2=9.25$, (ddl=2) $p=0.01$).

Il n'était pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les scores de l'HADS-A préopératoires et dans les six mois post-opératoires. Les scores de l'HADS-A supérieurs à 7 augmentaient significativement entre la période préopératoire et dans les six mois du suivi (correction de Yates appliquée, $\chi^2= 7.36$, (ddl=2), $p= 0.007$).

Le score de qualité de vie reliée à la santé diminuait significativement entre la période préopératoire (GHS moyen = 67.1, écart type=23) et dans les six mois après l'opération (GHS moyenne dans les six mois post-opératoires = 54.4, écart type= 22) ($p=0.038$).

Il n'était pas retrouvé de corrélation statistique entre les scores de l'HADS-D et du GHS ou de l'HADS et du GHS au cours du suivi (respectivement $r= -0.28$, $p=0.084$ et $r=-0.23$, $p=0.15$).

| | Moyenne préopératoire (écart-type)) | Moyenne dans les six mois post-opératoires (écart type)) | Résultats des tests-T de Student |
|----------------------|-------------------------------------|--|----------------------------------|
| HADS | 5.6 (7.8) | 13.2 (7.5) | t(112)= -9.3, $p<0.005$ |
| HADS-D | 5.1 (4.5) | 7.8 (4.8) | t(49)= -4.36, $p<0.005$ |
| HADS-A | 7.6 (3.7) | 6.6 (3.7) | t(49)= 2.37, $p=0.024$ |
| Global Health Status | 67.1 (23.3) | 54.4 (22.0) | t(16)= 2.26, $p= 0.038$ |

Table 12 : Comparaison des scores de troubles neuropsychologiques, de dépression, d'anxiété et de qualité de vie reliée à la santé entre la période préopératoire et dans les six mois suivant la chirurgie.

Concernant l'inflammation systémique traduite par les taux de C-Reactive protein (CRP), celle-ci était majorée entre la période préopératoire, au 7ème jour après la charge et au mois 1 (CRP moyenne préopératoire = 8.6 mg/L, CRP moyenne J7= 69.5 mg/L, CRP moyenne M1= 65.4 mg/L, $p < 0.005$). Les taux de CRP après la chirurgie n'étaient pas corrélés avec l'intensité des scores de l'HADS durant le suivi ($r=0.15$, $p= 0.19$) les scores de l'HADS-D ($r=0.2$, $p=0.11$) ou l'HADS-A ($r=0.0048$, $p= 0.68$). Les taux de CRP à un mois n'étaient pas corrélés avec l'intensité

des scores de l'HADS durant le suivi ($r = -0.059$, $p = 0.73$) les scores de l'HADS-D ($r = 0.034$, $p = 0.85$) ou l'HADS-A ($r = -0.076$, $p = 0.66$).

4.4. Discussion

Nous avons réalisé l'analyse d'une base de données épidémiologique prospective pour évaluer les modifications des scores d'intensité de troubles neuropsychologiques au cours des six mois suivant une chirurgie de cytoréduction avec ou sans CHIP.

Nos résultats montrent une majoration significative de l'incidence des troubles dépressifs dans les six mois post-opératoires. En parallèle, ces résultats montrent une augmentation de l'intensité de ces troubles et de l'intensité des troubles anxieux et des troubles de la santé mentale en général entre la période préopératoire et post-opératoire alors même qu'on pourrait s'attendre à ce que la période préopératoire constitue une période de stress pour les individus. Ceci était accompagné, mais non corrélé, à une baisse significative de la qualité de vie reliée à la santé des patients.

Les troubles de la santé mentale ont pour longtemps été peu considérés dans les prises en charges des carcinose péritonéales et très peu de données sont disponibles dans la littérature.(181). Ceci peut s'expliquer par deux éléments, le premier est la course rapide au développement de traitements à visée curatives qu'a connu cette pathologie dans les deux dernières décennies, laissant peu de place aux recherches en soins de support et palliatifs, l'autre est l'absence de données épidémiologiques mettant en évidence une association entre la santé mentale des individus et les résultats chirurgicaux contrairement aux troubles nutritionnels et physiques qui eux, ont fait l'objet de nombreux travaux mettant en évidence ces liens.(182–184) De ce fait, dans ces deux derniers domaines, des interventions complexes ont été développées et ont mené au développement du concept de pré habilitation nutritionnelle et physique intégrés au sein des parcours de réhabilitation améliorée après chirurgie.(185,186)

Globalement, nos résultats sont en faveur d'une majoration des troubles de la santé mentale en période postopératoire d'une chirurgie de cytoréduction. Ils ne permettent néanmoins pas de tirer de conclusion causale directe entre la chirurgie et ces troubles, en effet, l'admission

quasi-systématique en réanimation durant la période post-opératoire immédiate peut également être une source de stress post-traumatique influençant largement les résultats psychiatriques par la suite. Nos résultats viennent en revanche compléter ceux de Oswald et al.(181) Cette équipe s'est intéressée récemment aux mêmes troubles mentaux que nous sur la même population. Dans cette cohorte prospective incluant 169 patients, les auteurs n'identifiaient pas de majoration des scores des troubles dépressifs, anxieux et de santé mentale en générale au moment de la sortie d'hospitalisation en médecine aigue (incluant les soins critiques). Nos résultats n'entrent pas en conflit avec ceux de Oswald premièrement car nous n'avons pas utilisé les mêmes tests pour diagnostiquer l'état de santé mentale des sujets, secondairement parce que la période d'évaluation n'était pas la même. On peut émettre l'hypothèse que ces troubles de la santé mentale surviennent après un intervalle libre plus long que le simple séjour hospitalier post-opératoire.

Limites:

Nos résultats sont limités par notre méthode de définition des cas. En effet, les épisodes dépressifs majeurs sont définis par le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5ème édition (DSM-V) comme l'association de cinq symptômes durant une période de deux semaines parmi une liste de neuf symptômes en plus d'un retentissement significatif et de l'absence d'autre cause de l'état, d'une explication scientifique autre ou d'antécédents hypomanes ou maniaques. De plus, le DSM-V recommande que les troubles mentaux soient diagnostiqués par un psychiatre via des entretiens semi-structurés.(187) Pour autant, l'utilisation d'auto-questionnaires d'évaluation des troubles de la santé mentale reste intéressante pour le dépistage de ces troubles, et ce, plus particulièrement lors de la conception de projets en cours de développement pour apporter les éléments fondamentaux du développement de travaux futurs. Par ailleurs, comme cela est souligné par Gelenber, l'utilisation de questionnaires de dépistage et de diagnostic des épisodes dépressifs est une stratégie pertinente pour favoriser le diagnostic et la prise en charge des épisodes dépressifs dans les populations de patients atteints de cancers.(188)

De plus, du fait de l'utilisation d'une base de données, nous n'avons pu explorer que les outcomes qui avaient été anticipés lors de la construction de la base. Or, des discussions informelles avec des professionnels de la santé mentale (psychologues et psychiatres) ont permis de mettre en lumière le rôle potentiel du stress post-traumatique lié au passage en

réanimation après le geste chirurgical. Aucun questionnaire d'évaluation n'avait été intégré à la base de données pour faire ce dépistage là où, il existe des questionnaires validés dont les données psychométriques sont excellentes. Il pourrait, à l'avenir sembler intéressant d'ajouter cet outcome à ceux déjà intégrés dans la base de données.

Enfin, nos résultats rapportent les données issues d'une petite cohorte sans groupe contrôle, ce qui nous empêche de tirer des conclusions solides et causales.

4.5. Conclusions:

De manière globale et comme suggéré par Oswald, nos résultats plaident pour le développement de futurs travaux de recherche visant à évaluer les effets des prises en charges de cytoréduction sur les résultats psychiatriques et leur impact sur la morbi-mortalité globale post-opératoire afin de développer de futures interventions pertinentes dans ces populations.

PARTIE 3 :

Synthèse et perspectives

5. Synthèse :

Ce travail supporte des possibilités thérapeutiques pour prendre en charge la poly-symptomatologie associée aux cancers avancés pour traiter trois clusters de symptômes - les clusters neuro-psychologiques (anxiété, dépression, troubles du sommeil, douleur), anorexie-cachexie (perte de poids, anorexie) et nausées-vomissement - via une approche médicamenteuse par l'utilisation de mirtazapine. Il met aussi en lumière l'existence d'une épidémiologie inquiétante du cluster de symptômes neuro-psychologiques dans le cadre de la prise en charge d'un cancer avancé challengeant la définition même des cancers avancés : la prise en charge des carcinose péritonéales par chirurgie de cytoréduction avec ou sans chimiohyperthermie intrapéritonéale.

6. Perspectives :

6.1. Contexte d'élaboration des perspectives :

Le modèle pathologique des carcinoses péritonéales, de leur prise en charge et de leur parcours de soins est intéressant car il est à la frontière entre les prises en charges de soins de support et les prises en charges thérapeutiques à visée curatives qui challenge notre conception habituelle des cancers avancés. En effet, malgré un bénéfice certain d'une prise en charge chirurgicale par cytoréduction (avec ou sans CHIP) en population générale, cette prise en charge est également grèvée d'un nombre non négligeable d'échecs et d'une morbidité importante. Pour reconnaître à la fois l'espoir curatif apporté et le risque d'échec, une optimisation des soins de support concomitamment à la prise en charge à visée curative semble raisonnable. Or, l'axe de prise en charge neuropsychologique semble, aux vues des travaux présentés dans cette thèse, un axe d'intérêt.

Sur le modèle de ce qui a pu être développé dans le cadre de la préhabilitation physique et de l'immun nutrition préopératoire qui s'intègrent maintenant à la réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC), il pourrait être intéressant de poursuivre les investigations dans le domaine de la prise en charge psychologique afin de proposer et de tester une intervention de préhabilitation visant à optimiser les résultats médicaux et en termes de qualité de vie.

Pour ce faire, il apparaît que la création d'une intervention complexe semble souhaitable. En effet, la prise en charge des troubles neuropsychologique fait intervenir de multiples acteurs de santé mais aussi l'entourage du patient et le patient lui-même à différents moments du parcours de soin. De plus, comme développé plus bas, la personnalisation d'une intervention neuropsychologique semble une stratégie intéressante.

6.2. Cadre méthodologique :

Pour ce faire, le Medical Research Council a proposé en 2000 un premier guide sur le développement et l'évaluation des intervention complexes, réactualisé en 2006 et 2021 (**Figure 7**). (189,190) Ce guide propose quatre étapes pour le développement et l'évaluation d'une intervention complexe: i- un développement basé sur les connaissances actuelles et un cadre théorique identifié, ii- une étape d'évaluation de faisabilité, iii- une étape d'évaluation de l'efficacité intégrant une évaluation médical-économique, et iv- une étape d'évaluation de l'implémentation.



Figure 7: Schéma du cadre théorique proposé par le Medical Research Council pour le développement et l'évaluation des intervention complexes.(189)

Or, il est de plus en plus proposé des approches visant à optimiser l'implémentation des interventions complexes dès l'étape de développement de l'intervention. En effet, cette approche non séquentielle permet un gain financier et de temps important et optimise le processus de développement et d'évaluation.(191)

Nous proposons que ce travail de thèse puisse ouvrir au développement d'une intervention complexe sur ce modèle (**Figure 8**). Pour ce faire, nous proposons que soient poursuivies les étapes suivantes **(i)** une revue narrative de la littérature pour proposer une intervention initiale basée sur les données de la littérature puis **(ii)** un programme d'évaluation des besoins, des attentes et des expériences des patients pris en charge pour une chirurgie de cytoréduction avec ou sans CHIP et des acteurs du soin prenant part à ces prises en charge. Cette seconde étape permettra de construire un cadre théorique pour comparer

l'intervention initiale aux besoins et attentes des patients et des professionnels pour l'affiner, en optimiser l'impact et l'implémentation. Ces éléments seront complétés par (iii) une synthèse réaliste des éléments contribuant à l'efficacité d'une intervention neuropsychologique en milieu chirurgical oncologique. Enfin, à chaque étape ci-dessus décrite, nous intégrerons des représentant des patients pour en optimiser la qualité et la pertinence en population cible (**Figure 8**). Une fois l'intervention consolidée, sa faisabilité sera testée via une méthode de (iv) rapid cycle évaluation qui contribuera à optimiser l'implémentabilité de l'intervention avant de tester l'intervention via une (v) étude hybride de type 1.(192,193)

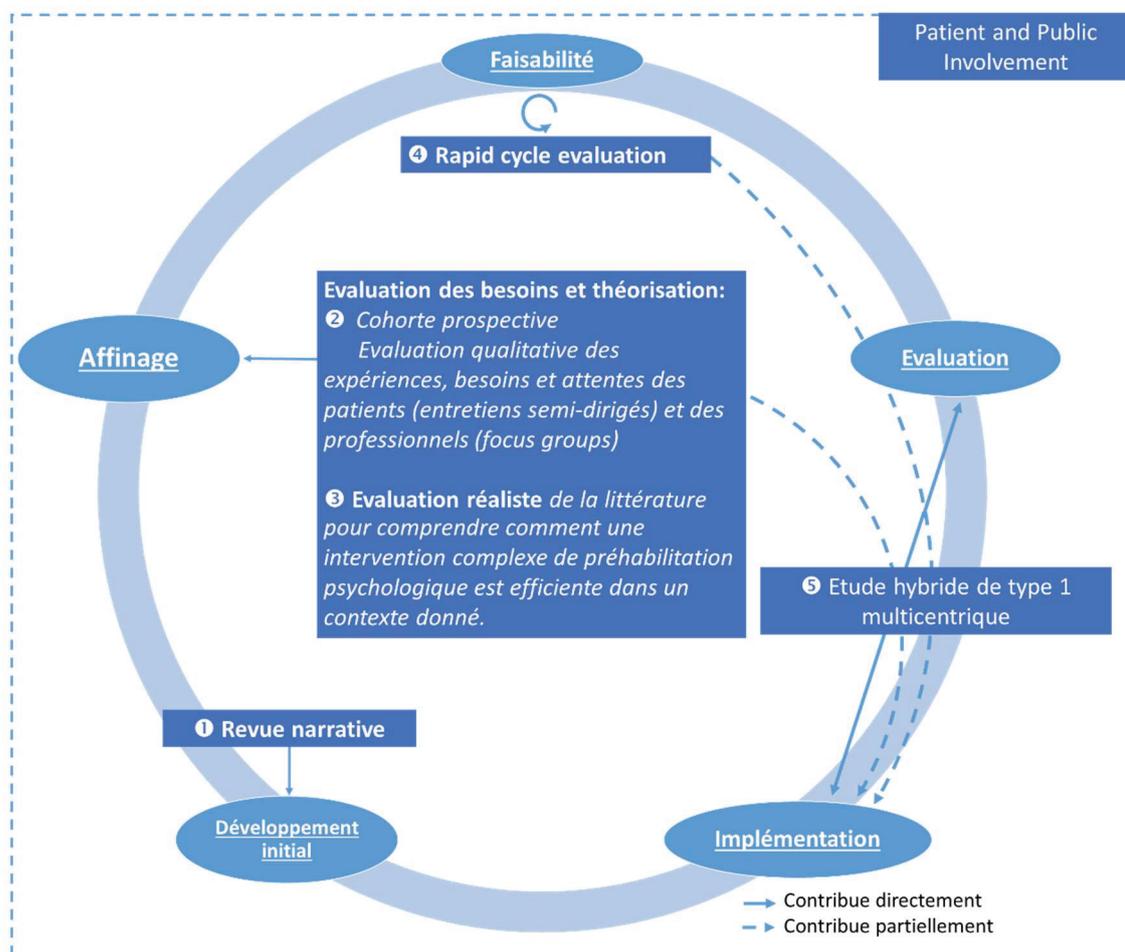


Figure 8: Schéma des étapes envisagées du développement d'une intervention complexe de préhabilitation psychologique dans les chirurgies de cytoréduction d'après une adaptation du cadre théorique du Médical Research Council pour optimiser l'implémentation de l'intervention.

6.3. Revue narrative de la littérature :

Pour contribuer à cette étape nous avons effectué une revue narrative de la littérature en recherchant la littérature sur la base de donnée MEDLINE identifiés via la requête : ("prehabilitative"[All Fields] OR "preoperative exercise"[MeSH Terms] OR ("preoperative"[All Fields] AND "exercise"[All Fields]) OR "preoperative exercise"[All Fields] OR "prehabilitation"[All Fields]) AND ("psychologic"[All Fields] OR "psychological"[All Fields] OR "psychologically"[All Fields] OR "psychologization"[All Fields] OR "psychologized"[All Fields] OR "psychologizing"[All Fields]) AND ("cancer s"[All Fields] OR "cancerated"[All Fields] OR "canceration"[All Fields] OR "cancerization"[All Fields] OR "cancerized"[All Fields] OR "cancerous"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields] OR "cancers"[All Fields]) AND ("surgery"[MeSH Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields] OR "surgery s"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields] OR "surgeries"[All Fields]).

La requête a été effectuée le 01/05/2023.

Toutes les formes d'articles étaient considérées, en langue anglaise ou française quel que soit leur année de publication.

Les articles étaient inclus selon leur pertinence pour contribuer à l'objectif de la revue qui était d'identifier les éléments pertinents à considérer lors de la construction d'une intervention de préhabilitation psychologique dans la prise en charge des cancers colorectaux avec carcinose péritonéale.

Cent-vingt-cinq articles ont été identifiés. Les références des articles inclus étaient également analysées pour leur contribution à l'objectif de la revue et inclus selon leur pertinence.

Pour autant, la littérature abonde dans différentes situations assimilables à notre projet et pouvant contribuer à sa construction. Pour en rapporter les principaux éléments, nous nous appuyerons sur la liste d'items TIDieR (Template for Intervention Description and Replication).(194)

Pour quelles raisons cette intervention est-elle développée ou délivrée ?

Les prises en charges chirurgicales sont des événements de vie considérés comme stressants et ayant un impact psychologique reconnu. Cet impact psychologique est plus spécifiquement fort lors de chirurgies carcinologiques. Ceci étant partiellement dû à la peur de la récurrence oncologique, aux modifications de l'image corporelle et à leurs morbi-mortalité. (195) Il apparaît intuitivement que ces éléments peuvent être applicables aux chirurgies de cytoréduction avec ou sans CHIP.

De plus, dans les situations oncologiques il est démontré que les patients présentant des troubles neuropsychologiques, ont une mauvaise compliance aux traitements, une moindre qualité de vie et espérance de vie. Ceci amène actuellement les sociétés savantes à proposer que la prise en charge et le dépistage des troubles neuropsychologiques intègre les recommandations de bonne pratique.(196)

L'effet des interventions de préhabilitation psychologique sur les résultats chirurgicaux reste néanmoins incertain.(197)

Quel type d'intervention privilégier ? Quel matériel est utilisé ? Quelle procédure est mise en œuvre ?

Concernant les éléments à intégrer dans l'intervention pour que celle-ci soit efficace, très peu de littérature s'intéresse spécifiquement à la prise en charge de pré-réhabilitation neuropsychologique des patients en chirurgie digestive, encore moins lors de situations de carcinoses péritonéales.

Par ailleurs, il apparaît que les interventions combinant différents types d'interventions à visée de réduction du stress préopératoire seraient plus efficaces qu'un type isolé d'intervention pour améliorer le niveau de détresse psychologique, l'état thymique pré et post-opératoire et le recours aux soins psychiatriques spécialisés.(195)

Mise en place d'un dépistage systématique :

L'impact négatif majeur des troubles neuropsychologiques associés au cancer a mené à une reconnaissance du dépistage de la détresse psychologique en tant que 6^{ème} signe vital.(198–200) Des guidelines ont été éditées proposant que tous les patients bénéficient d'une évaluation psychologique menant au besoin à une orientation vers un professionnel de santé.(196)

Une revue de revue de 2022 relative aux interventions psychologiques précédents les prises en charges chirurgicales de cancers a mis en évidence l'importance d'un dépistage des troubles neuropsychologiques préopératoires et leur impact en termes de qualité de vie et résultats médicaux (177,197).

De nombreux outils différents sont proposés pour effectuer ce screening. Le distress barometer, le PHQ-9, le distress and impact barometer, le NCCN distress thermometer, le GAD-7 et l'Hospital Anxiety and depression Scale sont les plus couramment utilisés. Certains outils proposés intégraient des versions modifiées de différents outils de dépistage dont le NCCN Distress Thermometer était presque systématiquement un élément.(201) Il n'existe pas de donnée relative à l'efficacité, l'acceptabilité, la faisabilité et la pertinence d'un outil de dépistage par rapport à un autre dans les mêmes conditions d'évaluation.

Une étude implémentant un dépistage systématique de la détresse psychologique chez les patients atteints de cancers de la tête et du cou et utilisant un outil hybrid (NCCN Distress Thermometer, une version modifiée de la liste des items de la Problem List et le questionnaire PHQ-4) a montré que l'utilisation d'une méthode de dépistage basée exclusivement sur des questionnaire ou une méthode basée exclusivement sur l'avis des cliniciens étaient insuffisante et qu'une méthode combinées pourraient présenter de meilleures performances. Dans les deux cas la méthode semblait acceptable permettant avec une bonne acceptabilité de l'adressage qui découlait des dépistages positifs.(201,202)

Globalement la plupart des stratégies de dépistage testées étaient accompagnées d'un programme minimal de psychoéducation.(201)

Méthodes de gestion du stress:

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) représentent le type de thérapies les plus utilisées dans les interventions de préhabilitation préopératoire.(177) Ces interventions se

basent essentiellement sur l'administration de conseils de gestion du stress et d'exercices respiratoires.

Une étude rapporte une intervention de préhabilitation basée sur des TCC en période préopératoire de chirurgie électorive avec réalisation d'une stomie digestive.(203) L'objectif était d'évaluer si une intervention brève enregistrée sur une bande sonores de 12 minutes (deux versions : imagerie mentale et décontraction musculaire) permettait de réduire le stress préopératoire et d'améliorer la prise en charge post-opératoire. Il est notable que ces enregistrements n'intégraient pas d'éléments spirituels ou religieux du fait d'une étude pilote ayant mis en évidence une mauvaise acceptabilité de ce type d'intervention. Les patients pouvaient réécouter autant qu'ils le souhaitaient les bandes sonores. Il a été montré une bonne acceptabilité de ce type d'intervention (90% des patients trouvaient l'intervention agréable) avec une utilisation importante des enregistrement (5 fois en période préopératoire et 10 fois en post-opératoire). Les deux stratégies n'ont pas montré de différence en termes de douleur post-opératoire (hypothèse principale de l'étude) mais 79% des patients rapportaient une efficacité subjective des enregistrements.

Deux études rapportent des interventions multimodales intégrant une interventions psychologique basée sur des TCC et visant à réduire l'anxiété du patient.(204,205) Dans l'une des études, l'intervention consistait en l'apprentissage par un psychologue des techniques de relaxation lors d'une séances unique de 60 minutes en préopératoire en plus des éléments relatifs à l'exercice et à la nutrition.(205) De plus un enregistrement audio était remis au patient pour effectuer ces exercices deux à trois fois par semaines. L'étude montrait une amélioration des capacités fonctionnelles du groupe interventionnel dans la période post-opératoire sans que ceci ne puisse être imputé exclusivement à la partie psychologique de l'intervention. L'intervention proposée dans la seconde étude était similaire à celle de la première étude à ceci-près que l'intervention par le psychologue durait 90 minutes.(204) De manière similaire à l'étude précédente, les résultats fonctionnels post-opératoires étaient positifs sans que ceci ne soit directement imputable aux autres éléments de l'intervention. Ce d'autant plus que les données relatives aux effets bénéfiques psychologiques de l'exercice physique sont maintenant largement documentés dans les populations atteintes de cancers et chez les patients guéris, laissant supposer également un impact en situation préopératoire de l'exercice physique sur la santé mentale des patients.(177)

Psychoéducation :

Une étude a évalué l'impact d'une intervention de psychoéducation à l'utilisation des stomies en période préopératoire comparativement à la période post-opératoire chez les patients pris en charge pour la réalisation d'une chirurgie électorive avec réalisation d'une stomie.(206) L'intervention préopératoire consistait en la réalisation de deux visites au domicile par une infirmière spécialisée pour délivrer des conseils de gestion de la stomie et éduquer le patient à la réalisation des soins. Les visites duraient 45 minutes en moyenne. Dans cette étude, le groupe intervention a montré de meilleurs résultats en termes de troubles neuropsychologiques post-opératoires, de récupération postopératoire, de durée de séjour et de coûts de santé.

Une étude confirme par ailleurs que les interventions de psychoéducation permettent une meilleure assimilation de l'information préopératoire, améliorant l'anxiété des patients en chirurgie digestive.(207) Dans cette étude, un groupe recevait des informations uniquement de la part de son chirurgie référent lors de la consultation et le groupe intervention recevait en plus un appel téléphonique une semaine avant la chirurgie réalisée par un autre médecin. L'étude montrait une meilleure assimilation des informations dans le groupe interventionnel et une anxiété significativement inférieure.

Ces approches de psychoéducation préopératoire dans les situations de chirurgies avec réalisation de stomies digestive ont été confirmés comme efficaces dans l'amélioration des troubles neuropsychologiques et la qualité de vie dans la période post-opératoire, y compris lorsque l'intervention est basée sur un manuel remis au patient ou sur des enregistrements audio-visuels.(208) Pour autant les interventions en face à face avec un professionnel de santé semblent plus efficaces pour réduire le stress préopératoire.(195)

Pour autant, certaines études semblent montrer que l'information préopératoire puisse, chez certains patients, entraîner une détresse additionnelle. Il semblerait que ce soit la personnalité des patients qui influence cet évènement nous souhaitable et que les patients évitant soient plus à risque de développer un stress additionnel après les interventions de psychoéducation.(195)

Qui a réalisé cette intervention ?

Dans une revue de la littérature identifiant les interventions visant à promouvoir le dépistage et l'adressage approprié des troubles neuropsychologiques des patients atteints de cancers, la réalisation des tests de dépistages des troubles neuropsychologiques était effectuée principalement par les professionnels de santé n'appartenant pas aux soins psychiatriques (infirmière, médecins oncologues et médecins radiothérapeutes).(201)

Les thérapies basées sur des modèles psychologiques sont principalement délivrées par des psychologues, psychiatres, médecins formés et infirmières spécialisées. Peu de données existent sur les différences existantes entre ces différents professionnels dans la délivrance de l'intervention.(177)

En général les interventions de psychoéducation étaient délivrées par de infirmières spécialisées et les interventions basées sur des TCC par des psychologues.(177)

Comment est réalisée cette intervention ?

La plupart des interventions sont réalisées en face-à-face avec un professionnel de santé et beaucoup d'interventions intègrent la remise d'un matériel (note d'information lors des interventions de psychoéducation ou enregistrement audio lors des interventions intégrant des TCC) pour faciliter l'appropriation et l'utilisation des apprentissages réalisés lors des séances.(177)

La revue de la littérature par Tsimopoulou suggère que les interventions réalisées en face à face seraient plus efficaces que des interventions en autonomie au domicile basées sur des médias développés à cet effet.(197) Pour autant, l'implémentabilité des interventions en face à face est souvent inférieure à celle des interventions au domicile. Cette limite peut éventuellement être levée par l'utilisation d'interventions en visio-conférence.(209) Ceci permettrait pour un centre de recours d'assurer la continuité de cette intervention y compris pour les patients résidants à distance du centre de prise en charge.

Où est délivrée l'intervention ?

Certaines interventions sont délivrées au domicile ou en établissement de santé sans qu'une différence d'efficacité ne soit notable.(177)

Quand, à raison de combien de séances et à quelle fréquence ?

Les interventions de thérapies cognitive-comportementales décrites dans la littérature proposent des prises en charges dès le diagnostic ou le jour précédent l'admission et souvent à raison d'une session hebdomadaire de 10 à 90 minutes. Les sessions étaient proposées en pré et post-opératoire.(177) Parfois un support audio était remis au patient pour qu'une utilisation autonome soit possible.

Globalement les effets des interventions de psychoéducation destinées aux patients pris en charge pour la réalisation de stomies digestives ont été montrés comme plus bénéfiques lorsque celles-ci sont délivrées en période préopératoire.(208)

Concernant le nombre et la fréquence des interventions intégrant des TCC, ces éléments semblent influencer les résultats de l'intervention dans d'autres situations que celles des cancers digestifs (prostate, sein et cancer buccaux).(210) Sur les trois études intégrant une interventions de préhabilitation psychologique, seule celle consistant en deux sessions d'éducation à la gestion du stress de 45-60 minutes avant la chirurgie (J-5 et J-1) et deux sessions de 45-60 minutes à J7 et à un mois de la chirurgie montraient une efficacité en terme de fatigue et dépression dans la période post-opératoire immédiate. Les patientes recevaient également un enregistrement pour effectuer des exercices seules.(211) Les patientes incluses dans cette étude étaient des femmes atteintes de cancers du sein, et, si on peut effectivement supposer que l'atteinte de l'image corporelle puisse être similaire lors de la réalisation de cytoréductions + CHIP avec réalisation d'une stomie, la complexité de la chirurgie et des suites opératoires n'est pas comparable entre les deux populations. Particulièrement concernant la période post-opératoire immédiate en unité de soins intensif qui pourrait justifier une intensification de l'intervention durant cette période.

L'intervention est-elle personnalisée ?

Outre l'importance d'interventions de psychoéducation non ciblées, il apparaît que l'importance du dépistage est majeure et que c'est le résultat de ce dépistage qui va imposer une personnalisation de la suite des interventions.(196,200)

De plus une étude internationale s'intéressant aux patients bénéficiant d'une résection colique élective a démontré qu'une intervention personnalisée intégrant une intervention de base pour tous les patients (intervention de TCC avec délivrance de conseils de relaxation et d'exercices respiratoires) et une intervention ciblée pour les patients ayant un dépistage positif en faveur d'une dépression était une stratégie pertinente pour maximiser l'efficacité de l'intervention dans un contexte de moyens restreints.(212)

Enfin, des approches graduées selon le résultat du dépistage et les demandes du patient ont été formulées par divers auteurs. L'une d'elles, le Tired Intervention Model for psychological interventions propose 5 niveaux d'interventions différents adaptés aux besoins des patients. Elle suppose l'existence d'une intervention de base (niveau 1) pour délivrer au patient des informations génériques, un niveau 2 dédié aux situations de détresse psychologique légères à modérées (intégrant notamment des éléments de psychoéducation et de gestion du stress, un niveau 3 correspondant à un complément du niveau 2 dans les situations de détresse psychologique modérée et intégrant une intervention de thérapie en plusieurs sessions dont l'étalement dans le temps est limité à quelques sessions, un niveau 4 correspondant à des soins spécialisés pour la détresse modérée à sévère et correspondant à des thérapies spécialisées et un niveau 5 nécessitant l'adressage du patient dans la filière de soins psychiatriques ou de psycho-oncologie si elle existe. (213)

6.4. Proposition d'intervention résultant du travail de thèse (Figure 9):

En intégrant l'ensemble des éléments identifiés ci-avant, on peut proposer une trame d'intervention complexe initiale intégrant un dépistage systématique de la détresse psychologique via un outil rapide et acceptable tel que le Distress Thermometer. Ce dépistage permettrait alors d'adresser le patient vers des programmes adaptés au niveau de stress identifié.

Un niveau de base (Niveau 1) consisterait en la délivrance à tous les patients d'informations relatives à la chirurgie et ses conséquences (psychoéducation) fractionnée avec une première étape d'information par le chirurgien en charge du patient et une seconde lors de la consultation avec l'IDE de réhabilitation améliorée après chirurgie (RAAC) avec remise de documents d'information. En cas de dépistage d'un besoin supplémentaire selon le résultat au Distress Thermometer, à la demande du patient ou sur avis d'un clinicien en charge du patient, celui-ci bénéficierait alors d'une intervention adaptée à la détresse du patient avec intensité et fréquence croissante de l'interventions selon les besoins.

Ce modèle proposé pourra, selon le plan proposé ci-avant faire l'objet d'un affinage avant d'en évaluer la faisabilité, l'efficacité et l'implémentabilité.

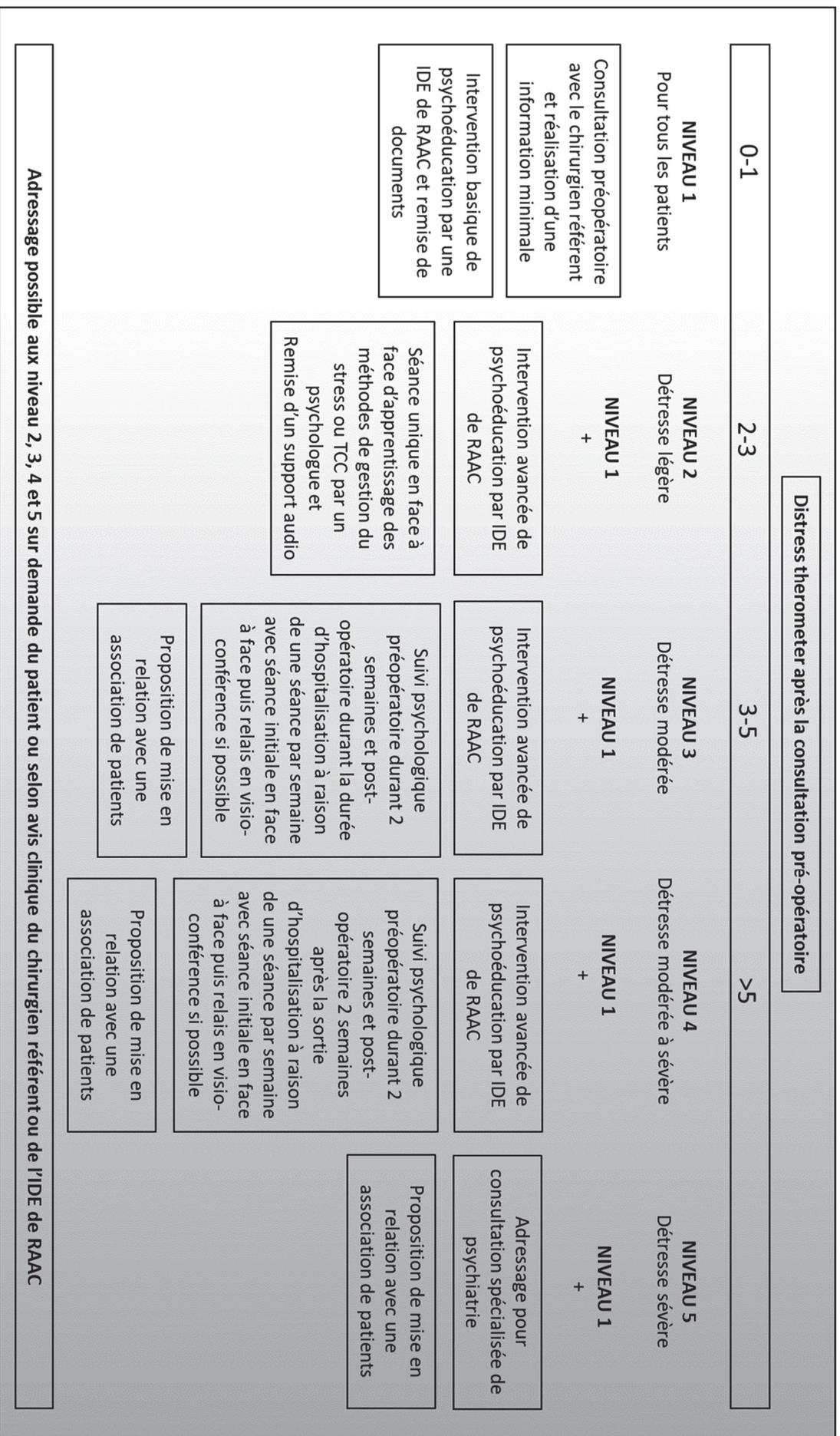


Figure 9 : Schéma de l'intervention complexe proposée.

Références:

1. OECD, European Observatory on Health Systems and Policies. France: Country Health Profile 2017 [Internet]. OECD; 2017 [cited 2023 Apr 1]. (State of Health in the EU). Available from: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/france-country-health-profile-2017_9789264283374-en
2. Defossez G, Uhry Z, Delafosse P, Dantony E, d'Almeida T, Plouvier S, et al. Cancer incidence and mortality trends in France over 1990–2018 for solid tumors: the sex gap is narrowing. *BMC Cancer*. 2021 Dec;21(1):726.
3. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Causes de décès selon le sexe. Données annuelles de 1990 à 2017. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2385258>
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
5. Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2019 Dec;12(1):33.
6. van den Berg JH, Heemskerk B, van Rooij N, Gomez-Eerland R, Michels S, van Zon M, et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up. *J Immunother Cancer*. 2020 Aug;8(2):e000848.
7. Creelan BC, Wang C, Teer JK, Toloza EM, Yao J, Kim S, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. *Nat Med*. 2021 Aug;27(8):1410–8.
8. Sant M, Allemani C, Capocaccia R, Hakulinen T, Aareleid T, Coebergh JW, et al. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer*. 2003 Sep 1;106(3):416–22.
9. National Cancer Institute, National Institutes of Health US Department of Health and Human Services. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov). 2004.
10. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. *Thorax*. 2013 Jun;68(6):551–64.
11. Pujol JL, Thomas PA, Giraud P, Denis MG, Tretarre B, Roch B, et al. Lung Cancer in France. *Journal of Thoracic Oncology*. 2021 Jan;16(1):21–9.
12. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Annals of Global Health*. 2019 Jan 22;85(1):8.
13. Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021 Mar 9;325(10):971.

14. Haute Autorité de Santé. Cancer du poumon : conditions non réunies pour un dépistage chez les fumeurs [Internet]. 2016 [cited 2023 May 24]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2632491/fr/cancer-du-poumon-conditions-non-reunies-pour-un-depistage-chez-les-fumeurs
15. Young A. ABC of colorectal cancer: Treatment of advanced disease. *BMJ*. 2000 Nov 18;321(7271):1278–81.
16. Bouvier AM, Trétarre B, Delafosse P, Grosclaude P, Jehannin-Ligier K, Marrer E, et al. Stade au diagnostic des cancers du sein, du côlon et du rectum - Étude réalisée à partir des registres des cancers du réseau FRANCIM. *Santé Publique France*; 2018.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Relative Survival by Stage at Diagnosis for Common Cancers. USCS Data Brief, no. 25. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2021.
18. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *The Lancet Oncology*. 2016 Dec;17(12):1709–19.
19. Cortés-Guiral D, Hübner M, Alyami M, Bhatt A, Ceelen W, Glehen O, et al. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Dec;7(1):91.
20. Anwar A, Kasi A. Peritoneal Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 1]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562138/>
21. Kaasa S, Loge JH, Aapro M, Albrecht T, Anderson R, Bruera E, et al. Integration of oncology and palliative care: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):e588–653.
22. Deshields TL, Potter P, Olsen S, Liu J. The persistence of symptom burden: symptom experience and quality of life of cancer patients across one year. *Support Care Cancer*. 2014 Apr;22(4):1089–96.
23. Kirkova J, Walsh D, Rybicki L, Davis MP, Aktas A, Tao Jin, et al. Symptom severity and distress in advanced cancer. *Palliat Med*. 2010 Apr;24(3):330–9.
24. Vogt J, Beyer F, Sistermanns J, Kuon J, Kahl C, Alt-Epping B, et al. Symptom Burden and Palliative Care Needs of Patients with Incurable Cancer at Diagnosis and During the Disease Course. *The Oncologist*. 2021 Jun 1;26(6):e1058–65.
25. Lelond S, Ward J, Lambert PJ, Kim CA. Symptom Burden of Patients with Advanced Pancreas Cancer (APC): A Provincial Cancer Institute Observational Study. *Current Oncology*. 2021 Jul 22;28(4):2789–800.
26. Goto H, Yoshikawa S, Otsuka M, Omodaka T, Yoshimi K, Yoshida Y, et al. Symptom prevalence in patients with advanced skin cancer. *J Dermatol*. 2017 Feb;44(2):123–6.
27. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2007 Jul;34(1):94–104.

28. Elliott RA. Geriatric medicine and pharmacy practice: a historical perspective. *J Pharm Pract Res*. 2016 Jun;46(2):169–77.
29. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *The Lancet Oncology*. 2015 Jul;16(7):e333–41.
30. Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen Ø, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in Patients With Advanced Cancer and Pain: A European Cross-Sectional Study of 2282 Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014 Dec;48(6):1145–59.
31. McNeil MJ, Kamal A, Ritchie C, Kutner J, Abernethy AP. A prospective assessment of polypharmacy in the palliative care setting. *JCO*. 2014 Nov 1;32(31_suppl):112–112.
32. Fede A, Miranda M, Antonangelo D, Trevizan L, Schaffhausser H, Hamermesz B, et al. Use of unnecessary medications by patients with advanced cancer: cross-sectional survey. *Support Care Cancer*. 2011 Sep;19(9):1313–8.
33. Ramsdale E, Mohamed M, Yu V, Otto E, Juba K, Awad H, et al. Polypharmacy, Potentially Inappropriate Medications, and Drug-Drug Interactions in Vulnerable Older Adults With Advanced Cancer Initiating Cancer Treatment. *The Oncologist*. 2022 Jul 5;27(7):e580–8.
34. Gonçalves F. Deprescription in Advanced Cancer Patients. *Pharmacy*. 2018 Aug 21;6(3):88.
35. Oliveira L, Ferreira MO, Rola A, Magalhães M, Ferraz Gonçalves J. Deprescription in Advanced Cancer Patients Referred to Palliative Care. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2016 Jul 2;30(3):201–5.
36. Antonio AP, Silva MB, Souza MF, Barbosa MF. Deprescription on oncological palliative care: an integrating review. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2020 Mar 17;10(2):412.
37. Quere P, Facy O, Manfredi S, Jooste V, Faivre J, Lepage C, et al. Epidemiology, Management, and Survival of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Population-Based Study. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2015 Aug;58(8):743–52.
38. Privalov A, Vazenin A, Chernova L, Taratonov A, Gubaydulina T. Ovarian cancer with peritoneal carcinomatosis: Comparing of photodynamic treatment and HIPEC. *JCO*. 2017 May 20;35(15_suppl):e17040–e17040.
39. Hotouras A, Desai D, Bhan C, Murphy J, Lampe B, Sugarbaker PH. Heated IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer: A Systematic Literature Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 May;26(4):661–70.
40. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, Guaglio M, Niger M, Deraco M. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010–2015. A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016 Apr;100:209–22.
41. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, Marcus RK, Larrieux G, Jayakrishnan TT, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1686–93.
42. French National cancer Institute. Initial management of epithelial ovarian cancer cases [Internet]. 2019. Available from: <https://www.e->

cancer.fr/content/download/282562/4016189/file/Summary_initial_management_of_epithelial_ovarian_cancer_cases_mel_20200128.pdf

43. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, et al. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Netw Open*. 2019 Jan 11;2(1):e186847.
44. Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *The Lancet*. 2000 Mar;355(9207):911–8.
45. European Medical Agency. Remeron - Annexe 1 - Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments, les voies d'administration, les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans les états membres [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/remeron-article-30-referral-annex-i-ii-iii_fr.pdf
46. Anttila SAK, Leinonen EVJ. A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. *CNS Drug Reviews*. 2006 Jun 7;7(3):249–64.
47. Al-Majed A, Bakheit AH, Alharbi RM, Abdel Aziz HA. Mirtazapine. In: *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2023 May 24]. p. 209–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871512518300025>
48. Richelson E. Pharmacokinetic Drug Interactions of New Antidepressants: A Review of the Effects on the Metabolism of Other Drugs. *Mayo Clinic Proceedings*. 1997 Sep;72(9):835–47.
49. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85(5):270–88.
50. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW. The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13 554 patients in England. *J Psychopharmacol*. 2003 Jan;17(1):121–6.
51. Union Register of veterinary medicinal products - Product information - Mirataz [Internet]. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/v247.htm>
52. Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021 Jul;109:110266.
53. Gandotra K, Chen P, Jaskiw GE, Konicki PE, Strohl KP. Effective Treatment of Insomnia With Mirtazapine Attenuates Concomitant Suicidal Ideation. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018 May 15;14(05):901–2.
54. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, Madruga M, Quevedo J, Busnello EAD, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res*. 2001 Oct;34(10):1303–7.

55. Schutters SIJ, Van Megen HJGM, Van Veen JF, Denys DAJP, Westenberg HGM. Mirtazapine in generalized social anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study: *International Clinical Psychopharmacology*. 2010 Sep;25(5):302–4.
56. Davis MP, Khawam E, Pozuelo L, Lagman R. Management of symptoms associated with advanced cancer: olanzapine and mirtazapine. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2002 Aug;2(4):365–76.
57. Zaini S, Guan NC, Sulaiman AH, Zainal NZ, Huri HZ, Shamsudin SH. The Use of Antidepressants for Physical and Psychological Symptoms in Cancer. *CDT*. 2018 Aug 13;19(12):1431–55.
58. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An Open-Label, Crossover Trial of Mirtazapine (15 and 30 mg) in Cancer Patients with Pain and Other Distressing Symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2002 May;23(5):442–7.
59. Higgins JPT, Cochrane Collaboration, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Second edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2020. (Cochrane book series).
60. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021 Dec;10(1):89.
61. Webber K, Davies AN, Leach C, Waghorn M. Symptom prevalence and severity in palliative cancer medicine. *BMJ Support Palliat Care*. 2021 Jun 15;bmjspcare-2020-002357.
62. Vainio A, Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: An international collaborative study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1996 Jul;12(1):3–10.
63. Van Lancker A, Velghe A, Van Hecke A, Verbrugghe M, Van Den Noortgate N, Grypdonck M, et al. Prevalence of Symptoms in Older Cancer Patients Receiving Palliative Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014 Jan;47(1):90–104.
64. Bramer WM, Rethlefsen ML, Kleijnen J, Franco OH. Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: a prospective exploratory study. *Syst Rev*. 2017 Dec;6(1):245.
65. Jalali S, Wohlin C. Systematic literature studies: database searches vs. backward snowballing. In: *Proceedings of the ACM-IEEE international symposium on Empirical software engineering and measurement [Internet]*. Lund Sweden: ACM; 2012 [cited 2023 May 24]. p. 29–38. Available from: <https://dl.acm.org/doi/10.1145/2372251.2372257>
66. Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Akbiyik DI, Turhan L, Alkis N. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine. *Support Care Cancer*. 2008 Nov;16(11):1291–8.
67. Nishihara M, Arai YCP, Yamamoto Y, Nishida K, Arakawa M, Ushida T, et al. Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. *Pain Physician*. 2013;16(5):E547-552.
68. Cao J, Wang B, Wang Z, Zhang J, Wang L, Cao E, et al. Efficacy of mirtazapine in preventing delayed nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy: An open-label, randomized, multicenter phase III trial. *JCO*. 2018 May 20;36(15_suppl):1078–1078.

69. Ersoy MA, Noyan AM, Elbi H. An Open-Label Long-Term Naturalistic Study of Mirtazapine Treatment for Depression in Cancer Patients: Clinical Drug Investigation. 2008;28(2):113–20.
70. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II Trial of Mirtazapine for Cancer-Related Cachexia and Anorexia. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010 Mar;27(2):106–10.
71. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Kim YC, Kim KS, Kim KM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008 Feb;62(1):75–83.
72. Ozsoy S, Besirli A, Unal D, Abdulrezzak U, Orhan O. The association between depression, weight loss and leptin/ghrelin levels in male patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *General Hospital Psychiatry*. 2015 Jan;37(1):31–5.
73. Raddin RS, Park EM, Hamer RM, Nelson KM, Mayer DK, Rosenstein DL, et al. A Pilot Study To Evaluate Symptom-Oriented Selection of Antidepressants in Patients with Cancer. *Journal of Palliative Medicine*. 2014 Feb;17(2):167–75.
74. Van Gool AR, Bannink M, Stronks DL, Vos MS. Re: Mirtazapine in cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003 Jan;25(1):7–8.
75. Kumar N, Barai S, Gambhir S, Rastogi N. Effect of mirtazapine on gastric emptying in patients with cancer-associated anorexia. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(3):335.
76. Davis MP, Kirkova J, Lagman R, Walsh D, Karafa M. Intolerance to Mirtazapine in Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2011 Sep;42(3):e4–7.
77. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2007 Dec;5(4):345–51.
78. Wehling M. Guideline-driven polypharmacy in elderly, multimorbid patients is basically flawed: there are almost no guidelines for these patients: letters to the editor. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011 Feb;59(2):376–7.
79. Rosini M. Polypharmacology: the rise of multitarget drugs over combination therapies. *Future Medicinal Chemistry*. 2014 Apr;6(5):485–7.
80. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Cannabis à visée thérapeutique en France : l'ANSM souscrit au cadre de la phase expérimentale de mise à disposition proposé par le Comité d'experts - Point d'information [Internet]. 2019. Available from: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Cannabis-a-visee-therapeutique-en-France-l-ANSM-souscrit-au-cadre-de-la-phase-experimentale-de-mise-a-disposition-propose-par-le-Comite-d-experts-Point-d-information>
81. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentation du cannabis médical [Internet]. 2021. Available from: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oevre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical#:~:text=Le%2025%20octobre%202019%2C%20l,la%20S%C3%A9curit%C3%A9%20sociale%20pour%202020>.
82. Theobald DE. Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clinical Cornerstone*. 2004 Jan;6(1):S15–21.

83. Enomoto T, Yamashita A, Torigoe K, Horiuchi H, Hirayama S, Nakahara K, et al. Effects of mirtazapine on sleep disturbance under neuropathic pain-like state. *Synapse*. 2012 Jun;66(6):483–8.
84. Marks D, Shah M, Patkar A, Masand P, Park GY, Pae CU. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Pain Control: Premise and Promise. *CN*. 2009 Dec 1;7(4):331–6.
85. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *IJMS*. 2017 Nov 21;18(11):2483.
86. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *JCO*. 2020 Jul 20;38(21):2438–53.
87. Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic Review of the Treatment of Cancer-Associated Anorexia and Weight Loss. *JCO*. 2005 Nov 20;23(33):8500–11.
88. Advani SM, Advani PG, VonVille HM, Jafri SH. Pharmacological management of cachexia in adult cancer patients: a systematic review of clinical trials. *BMC Cancer*. 2018 Dec;18(1):1174.
89. Simon L, Baldwin C, Kalea AZ, Slee A. Cannabinoid interventions for improving cachexia outcomes in cancer: a systematic review and meta-analysis. *J cachexia sarcopenia muscle*. 2022 Feb;13(1):23–41.
90. Jiménez A, Madero R, Alonso A, Martínez-Marín V, Vilches Y, Martínez B, et al. Symptom Clusters in Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2011 Jul;42(1):24–31.
91. Leone L, Voirin N, Roche L, Binder-Foucaud F, Woronoff A. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015. Rapport technique [Internet]. Institut de veille sanitaire; 2019. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-en-2015.-rapport-technique>
92. Haun MW, Estel S, Rücker G, Friederich HC, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Jun 12 [cited 2019 Feb 21]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011129.pub2>
93. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, Ripamonti CI, Scotté F, Strasser F, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Annals of Oncology*. 2018 Jan;29(1):36–43.
94. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2018 [Internet]. American Cancer Society; 2018. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
95. Li CI, Malone KE, Daling JR. Differences in Breast Cancer Stage, Treatment, and Survival by Race and Ethnicity. *Arch Intern Med*. 2003 Jan 13;163(1):49.
96. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008 May;83(5):584–94.
97. Giammalva G, Iacopino D, Azzarello G, Gaggiotti C, Graziano F, Gulì C, et al. End-of-Life Care in High-Grade Glioma Patients. The Palliative and Supportive Perspective. *Brain Sciences*. 2018 Jun 30;8(7):125.

98. Cheung WY, Le LW, Zimmermann C. Symptom clusters in patients with advanced cancers. *Support Care Cancer*. 2009 Sep;17(9):1223–30.
99. Kierner KA, Weixler D, Masel EK, Gartner V, Watzke HH. Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support Care Cancer*. 2016 May;24(5):2067–74.
100. Nightingale G, Skonecki E, Boparai MK. The Impact of Polypharmacy on Patient Outcomes in Older Adults With Cancer: *The Cancer Journal*. 2017;23(4):211–8.
101. Lovell N, Ward J. The role of mirtazapine in treating multiple symptoms in patients with cancer. *Focus on Cancer Medicine*. 2011 Jan;2(2):60–3.
102. Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, Slusher BS. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK1 receptor antagonists in prevention of emesis. *European Journal of Pharmacology*. 2014 Jan;722:26–37.
103. Cao J, Ouyang Q, Wang S, Ragaz J, Wang X, Teng Y, et al. Mirtazapine, a dopamine receptor inhibitor, as a secondary prophylactic for delayed nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: an open label, randomized, multicenter phase III trial. *Invest New Drugs*. 2020 Apr;38(2):507–14.
104. Sato H, Ito C, Hiraoka K, Tashiro M, Shibuya K, Funaki Y, et al. Histamine H1 receptor occupancy by the new-generation antipsychotics olanzapine and quetiapine: a positron emission tomography study in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 2015 Oct;232(19):3497–505.
105. Hill SJ, Young M. Antagonism of central histamine H1 receptors by antipsychotic drugs. *European Journal of Pharmacology*. 1978 Dec;52(3–4):397–9.
106. Lovell N, Wilcock A, Bajwah S, Etkind SN, Jolley CJ, Maddocks M, et al. Mirtazapine for chronic breathlessness? A review of mechanistic insights and therapeutic potential. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2019 Feb;13(2):173–80.
107. Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically Significant Drug Interactions with Newer Antidepressants: *CNS Drugs*. 2012 Jan;26(1):39–67.
108. Economos G, Lovell N, Johnston A, Higginson IJ. What is the evidence for mirtazapine in treating cancer-related symptomatology? A systematic review. *Support Care Cancer*. 2020 Apr;28(4):1597–606.
109. Shelby-James TM, Hardy J, Agar M, Yates P, Mitchell G, Sanderson C, et al. Designing and conducting randomized controlled trials in palliative care: A summary of discussions from the 2010 clinical research forum of the Australian Palliative Care Clinical Studies Collaborative. *Palliat Med*. 2012 Dec;26(8):1042–7.
110. Klassen AC, Creswell J, Plano Clark VL, Smith KC, Meissner HI. Best practices in mixed methods for quality of life research. *Qual Life Res*. 2012 Apr;21(3):377–80.
111. White H. The Use of Mixed Methods in Randomized Control Trials. *New Directions for Evaluation*. 2013 Jun;2013(138):61–73.
112. Hui D, Park M, Liu D, Reddy A, Dalal S, Bruera E. Attitudes and Beliefs Toward Supportive and Palliative Care Referral Among Hematologic and Solid Tumor Oncology Specialists. *The Oncologist*. 2015 Nov 1;20(11):1326–32.

113. Tricou C, Munier S, Phan-Hoang N, Albarracin D, Perceau-Chambard É, Filbet M. Haematologists and palliative care: a multicentric qualitative study. *BMJ Support Palliat Care*. 2019 Feb 26;bmjspcare-2018-001714.
114. Mitchell AJ, Meader N, Symonds P. Diagnostic validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in cancer and palliative settings: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2010 Nov;126(3):335–48.
115. Fantino B, Moore N. The self-reported Montgomery-Åsberg depression rating scale is a useful evaluative tool in major depressive disorder. *BMC Psychiatry*. 2009 Dec;9(1):26.
116. Watanabe SM, Nekolaichuk CL, Beaumont C. The Edmonton Symptom Assessment System, a proposed tool for distress screening in cancer patients: development and refinement: ESAS development and refinement. *Psycho-Oncology*. 2012 Sep;21(9):977–85.
117. Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro G, Martyn St-James M, Fayers PM, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *European Journal of Cancer*. 2012 Jul;48(11):1713–21.
118. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-Based Guidelines for Determination of Sample Size and Interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Jan;29(1):89–96.
119. Hui D, Shamieh O, Paiva CE, Perez-Cruz PE, Kwon JH, Muckaden MA, et al. Minimal clinically important differences in the Edmonton Symptom Assessment Scale in cancer patients: A prospective, multicenter study: Symptom Response Determination. *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):3027–35.
120. Puhan MA, Frey M, Büchi S, Schünemann HJ. The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Jul 2;6:46.
121. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale using the minimum clinically important difference approach. *Current Medical Research and Opinion*. 2008 May;24(5):1329–35.
122. on behalf of the EORTC PROBE project and the Lung Cancer Group, Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. *Supportive Care in Cancer*. 2011 Nov;19(11):1753–60.
123. Zeng L, Chow E, Zhang L, Tseng LM, Hou MF, Fairchild A, et al. An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases. *Supportive Care in Cancer*. 2012 Dec;20(12):3307–13.
124. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research Employing Electronic Databases. *Medical Care*. 2013 Aug;51:S11–21.

125. Lloyd-Williams M, Friedman T, Rudd N. An analysis of the validity of the Hospital Anxiety and Depression scale as a screening tool in patients with advanced metastatic cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Dec;22(6):990–6.
126. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1993 Mar 3;85(5):365–76.
127. Coates A, Porzolt F, Osoba D. Quality of life in oncology practice: Prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy. *European Journal of Cancer*. 1997 Jun;33(7):1025–30.
128. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MAG, Aaronson NK. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997 Apr;50(4):441–50.
129. Perneger TV, Combescure C, Courvoisier DS. General Population Reference Values for the French Version of the EuroQol EQ-5D Health Utility Instrument. *Value in Health*. 2010 Jul;13(5):631–5.
130. Conroy T, Mercier M, Bonnetterre J, Luporsi E, Lefebvre JL, Lapeyre M, et al. French version of FACT-G: validation and comparison with other cancer-specific instruments. *European Journal of Cancer*. 2004 Oct;40(15):2243–52.
131. Poinot R, Altmeyer A, Savignoni A, Asselain B, Leonard I. Validation multicentrique d'un questionnaire de satisfaction des soins lors d'un traitement de chimiothérapie ou radiothérapie ambulatoire. *Bull Cancer*. 2006;93:315–27.
132. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer*. 2002 Mar;38:125–33.
133. Maringwa J, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al. Minimal clinically meaningful differences for the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BN20 scales in brain cancer patients. *Annals of Oncology*. 2011 Sep 1;22(9):2107–12.
134. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology*. 1998 Jan;16(1):139–44.
135. Musoro JZ, Bottomley A, Coens C, Eggermont AMM, King MT, Cocks K, et al. Interpreting European Organisation for Research and Treatment for Cancer Quality of life Questionnaire core 30 scores as minimally importantly different for patients with malignant melanoma. *European Journal of Cancer*. 2018 Nov;104:169–81.
136. Jamshed S. Qualitative research method-interviewing and observation. *J Basic Clin Pharma*. 2014;5(4):87.
137. Johnson RB, Onwuegbuzie AJ, Turner LA. Toward a Definition of Mixed Methods Research. *Journal of Mixed Methods Research*. 2007 Apr;1(2):112–33.
138. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Journal of Psychosomatic Research*. 2002 Feb;52(2):69–77.

139. Bocéréan C, Dupret E. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a large sample of French employees. *BMC Psychiatry*. 2014 Dec;14(1):354.
140. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70.
141. Riedl D, Giesinger JM, Wintner LM, Loth FL, Rumpold G, Greil R, et al. Improvement of quality of life and psychological distress after inpatient cancer rehabilitation: Results of a longitudinal observational study. *Wien Klin Wochenschr*. 2017 Oct;129(19–20):692–701.
142. Néron S, Correa JA, Dajczman E, Kasymjanova G, Kreisman H, Small D. Screening for depressive symptoms in patients with unresectable lung cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2007 Sep 18;15(10):1207–12.
143. Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, Robaye E. Screening for Adjustment Disorders and Major Depressive Disorders in Cancer In-Patients. *Br J Psychiatry*. 1990 Jan;156(01):79–83.
144. Peyre F, Martinez R, Calache M, Verdoux H, Bourgeois M. [New validation of the Montgomery and Asberg Depression Scale (MADRS) on a sample of 147 hospitalized depressed patients]. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1989 Sep;147(7):762–7.
145. Pautex S, Vayne-Bossert P, Bernard M, Beauverd M, Cantin B, Mazzocato C, et al. Validation of the French Version of the Edmonton Symptom Assessment System. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017 Nov;54(5):721-726.e1.
146. Richardson LA, Jones GW. A review of the reliability and validity of the Edmonton Symptom Assessment System. *Curr Oncol*. 2009 Jan;16(1):55.
147. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal Clinically Important Differences in the Edmonton Symptom Assessment System in Patients With Advanced Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2013 Aug;46(2):192–200.
148. Uher R, Farmer A, Henigsberg N, Rietschel M, Mors O, Maier W, et al. Adverse reactions to antidepressants. *British Journal of Psychiatry*. 2009 Sep;195(03):202–10.
149. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000 May 5;42(3):241–7.
150. Fialko L, Garety PA, Kuipers E, Dunn G, Bebbington PE, Fowler D, et al. A large-scale validation study of the Medication Adherence Rating Scale (MARS). *Schizophrenia Research*. 2008 Mar;100(1–3):53–9.
151. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986 Jan;24(1):67–74.
152. Owie GO, Olotu SO, James BO. Reliability and validity of the Medication Adherence Rating Scale in a cohort of patients with schizophrenia from Nigeria. *Trends Psychiatry Psychother*. 2018 May 14;40(2):85–92.
153. Sajatovic M, Velligan DI, Weiden PJ, Valenstein MA, Ogedegbe G. Measurement of psychiatric treatment adherence. *Journal of Psychosomatic Research*. 2010 Dec;69(6):591–9.

154. Misdrahi D, Verdoux H, Llorca PM, Baylé FJ. [Therapeutic adherence and schizophrenia: the interest of the validation of the French translation of Medication Adherence Rating Scale (MARS)]. *Encephale*. 2004 Aug;30(4):409–10.
155. French Housing First Study Group, Zemmour K, Tinland A, Boucekine M, Girard V, Loubière S, et al. Validation of the Medication Adherence Rating Scale in homeless patients with schizophrenia: Results from the French Housing First experience. *Sci Rep*. 2016 Aug;6(1):31598.
156. Lee JK, Grace KA, Foster TG, Crawley MJ, Erowele GI, Sun HJ, et al. How should we measure medication adherence in clinical trials and practice? *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Aug;3(4):685–90.
157. Leppert W, Zdun-Ryzewska A, Forycka M, Mess E, Majkowicz M. Quality of life assessment in advanced cancer patients treated at home, an inpatient unit, and a day care center. *OncoTargets and Therapy*. 2014 May;687.
158. Jordhøy MS, Fayers P, Loge JH, Saltnes T, Ahlner-Elmqvist M, Kaasa S. Quality of life in advanced cancer patients: the impact of sociodemographic and medical characteristics. *British Journal of Cancer*. 2001 Nov;85(10):1478–85.
159. Dixon WJ, Brown MB. *BMDP Statistical Software*. University of California Press; 1983. 748 p.
160. Chenail R. How to conduct Qualitative Research on the Patient's Experience. *The qualitative report*. 2011;16(4):1172–89.
161. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology*. 2006 Jan;3(2):77–101.
162. Barbour RS. Checklists for improving rigour in qualitative research: a case of the tail wagging the dog? *BMJ*. 2001 May 5;322(7294):1115–7.
163. Khajehei M, Etemady F. Data Mining and Medical Research Studies. In: 2010 Second International Conference on Computational Intelligence, Modelling and Simulation [Internet]. Bali, Indonesia: IEEE; 2010 [cited 2019 May 30]. p. 119–22. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/5701832/>
164. Cook H. Better treatments for refractory breathlessness [Internet]. ISRCTN; [cited 2021 Feb 19]. Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN32236160>
165. Kahan BC, Cro S, Doré CJ, Bratton DJ, Rehal S, Maskell NA, et al. Reducing bias in open-label trials where blinded outcome assessment is not feasible: strategies from two randomised trials. *Trials*. 2014 Dec;15(1):456.
166. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2012 Apr 4;99(5):699–705.
167. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018: Ovarian Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Jul;68(4):284–96.
168. Maguire P, Walsh S, Jeacock J, Kingston R. Physical and psychological needs of patients dying from colo-rectal cancer. *Palliat Med*. 1999 Jan;13(1):45–50.

169. Mielcarek P, Nowicka-Sauer K, Kozaka J. Anxiety and depression in patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. 2016 Apr 2;37(2):57–67.
170. Shang X, Hodge AM, Peng W, He M, Zhang L. Are Leading Risk Factors for Cancer and Mental Disorders Multimorbidity Shared by These Two Individual Conditions in Community-Dwelling Middle-Aged Adults? *Cancers*. 2020 Jun 26;12(6):1700.
171. Pinquart M, Koch A, Eberhardt B, Brix C, Wedding U, Röhrig B. Associations of Functional Status and Depressive Symptoms with Health-related Quality of Life in Cancer Patients. *Qual Life Res*. 2006 Nov 21;15(10):1565–70.
172. Wang YH, Li JQ, Shi JF, Que JY, Liu JJ, Lappin JM, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry*. 2020 Jul;25(7):1487–99.
173. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ*. 2017 Jan 25;j108.
174. Mausbach BT, Yeung P, Bos T, Irwin SA. Health care costs of depression in patients diagnosed with cancer. *Psycho-Oncology*. 2018 Jul;27(7):1735–41.
175. Balentine CJ, Hermsillo-Rodriguez J, Robinson CN, Berger DH, Naik AD. Depression Is Associated with Prolonged and Complicated Recovery Following Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2011 Oct;15(10):1712–7.
176. Levett DZH, Grimmett C. Psychological factors, prehabilitation and surgical outcomes: evidence and future directions. *Anaesthesia*. 2019 Jan;74:36–42.
177. Grimmett C, Heneka N, Chambers S. Psychological Interventions Prior to Cancer Surgery: a Review of Reviews. *Curr Anesthesiol Rep*. 2022 Mar;12(1):78–87.
178. Han L. Prevalence, risk factors and prognostic role of anxiety and depression in surgical gastric cancer patients. *Transl Cancer Res TCR*. 2020 Mar;9(3):1371–83.
179. Peng YN, Huang ML, Kao CH. Prevalence of Depression and Anxiety in Colorectal Cancer Patients: A Literature Review. *IJERPH*. 2019 Jan 31;16(3):411.
180. Wu Y, Levis B, Sun Y, He C, Krishnan A, Neupane D, et al. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: systematic review and individual participant data meta-analysis. *BMJ*. 2021 May 10;n972.
181. Oswald A, McBride K, Seif S, Koh C, Ansari N, Steffens D. Depression, Anxiety, Stress and Distress Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Results of a Prospective Cohort Study. *J Clin Psychol Med Settings [Internet]*. 2022 Nov 7 [cited 2023 Jan 28]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10880-022-09918-0>
182. Strijker D, Meijerink WJHJ, Bremers AJA, de Reuver P, van Laarhoven CJHM, van den Heuvel B. Prehabilitation to improve postoperative outcomes in patients with peritoneal carcinomatosis undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A scoping review. *European Journal of Surgical Oncology*. 2022 Mar;48(3):657–65.

183. Fernández-Candela A, Calero A, Sánchez-Guillén L, Escrig-Sos J, Barreras J, López-Rodríguez-Arias F, et al. Effect of Preoperative Immunonutrition on Postoperative Major Morbidity after Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients with Peritoneal Metastasis. *Nutrients*. 2021 Jun 23;13(7):2147.
184. García-Malpartida K, Aragón-Valera C, Botella-Romero F, Ocón-Bretón MJ, López-Gómez JJ. Effects of Immunonutrition on Cancer Patients Undergoing Surgery: A Scoping Review. *Nutrients*. 2023 Apr 5;15(7):1776.
185. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations — Part I: Preoperative and intraoperative management. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 Dec;46(12):2292–310.
186. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations — Part II: Postoperative management and special considerations. *European Journal of Surgical Oncology*. 2020 Dec;46(12):2311–23.
187. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
188. Gelenberg AJ. Using Assessment Tools to Screen for, Diagnose, and Treat Major Depressive Disorder in Clinical Practice. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar [cited 2023 Jan 28];71(suppl E1). Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10006797>
189. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: Following considerable development in the field since 2006, MRC and NIHR have jointly commissioned an update of this guidance to be published in 2019. [Internet]. Medical Research Council; 2019. Available from: <https://mrc.ukri.org/documents/pdf/complex-interventions-guidance/>
190. Skivington K, Matthews L, Simpson SA, Craig P, Baird J, Blazeby JM, et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2021 Sep 30;n2061.
191. Bleijenberg N, de Man-van Ginkel JM, Trappenburg JCA, Ettema RGA, Sino CG, Heim N, et al. Increasing value and reducing waste by optimizing the development of complex interventions: Enriching the development phase of the Medical Research Council (MRC) Framework. *International Journal of Nursing Studies*. 2018 Mar;79:86–93.
192. DHOVE. Rapid cycle Evaluation at a Glance [Internet]. 2020. Available from: https://www.acf.hhs.gov/sites/default/files/documents/opre/Rapid-Cycle-Evaluation_508.pdf
193. Curran GM, Bauer M, Mittman B, Pyne JM, Stetler C. Effectiveness-implementation Hybrid Designs: Combining Elements of Clinical Effectiveness and Implementation Research to Enhance Public Health Impact. *Medical Care*. 2012 Mar;50(3):217–26.

194. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ*. 2014 Mar 7;348(mar07 3):g1687–g1687.
195. Hanalis-Miller T, Nudelman G, Ben-Eliyahu S, Jacoby R. The Effect of Pre-operative Psychological Interventions on Psychological, Physiological, and Immunological Indices in Oncology Patients: A Scoping Review. *Front Psychol*. 2022 Apr 14;13:839065.
196. Holland J, Watson M, Dunn J. The IPOS New International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care: Editorial. *Psycho-Oncology*. 2011 Jul;20(7):677–80.
197. Tsimopoulou I, Pasquali S, Howard R, Desai A, Gourevitch D, Tolosa I, et al. Psychological Prehabilitation Before Cancer Surgery: A Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22(13):4117–23.
198. Bultz BD, Carlson LE. Emotional Distress: The Sixth Vital Sign in Cancer Care. *JCO*. 2005 Sep 10;23(26):6440–1.
199. Fradgley EA, Bultz BD, Kelly BJ, Loscalzo MJ, Grassi L, Sitaram B. Progress toward integrating Distress as the Sixth Vital Sign: a global snapshot of triumphs and tribulations in precision supportive care. *Journal of Psychosocial Oncology Research & Practice*. 2019 Jul;1(1):e2.
200. Bultz BD, Waller A, Cullum J, Jones P, Halland J, Groff SL, et al. Implementing routine screening for distress, the sixth vital sign, for patients with head and neck and neurologic cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Oct 1;11(10):1249–61.
201. McCarter K, Britton B, Baker AL, Halpin SA, Beck AK, Carter G, et al. Interventions to improve screening and appropriate referral of patients with cancer for psychosocial distress: systematic review. *BMJ Open*. 2018 Jan;8(1):e017959.
202. Brauer ER, Lazaro S, Williams CL, Rapkin DA, Madnick AB, Dafter R, et al. Implementing a Tailored Psychosocial Distress Screening Protocol in a Head and Neck Cancer Program. *The Laryngoscope*. 2022 Aug;132(8):1600–8.
203. Haase O, Schwenk W, Hermann C, Müller JM. Guided Imagery and Relaxation in Conventional Colorectal Resections: A Randomized, Controlled, Partially Blinded Trial. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2005 Oct;48(10):1955–63.
204. Li C, Carli F, Lee L, Charlebois P, Stein B, Liberman AS, et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: a pilot study. *Surg Endosc*. 2013 Apr;27(4):1072–82.
205. Gillis C, Li C, Lee L, Awasthi R, Augustin B, Gamsa A, et al. Prehabilitation versus rehabilitation: a randomized control trial in patients undergoing colorectal resection for cancer. *Anesthesiology*. 2014 Nov 1;121(5):937–47.
206. Chaudhri S, Brown L, Hassan I, Horgan AF. Preoperative Intensive, Community-Based vs. Traditional Stoma Education: A Randomized, Controlled Trial. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2005 Mar;48(3):504–9.

207. Bounif C, Ducos V, Appourchaux E, Ferrero PA, Roux A, Mathonnet M, et al. Does increased patient comprehension decrease preoperative anxiety before digestive surgery? *Journal of Visceral Surgery*. 2022 Apr;159(2):114–20.
208. Clark M, Chur-Hansen A, Mikocka-Walus A. Systematic review with meta-analysis: Current and emerging models of preoperative psychological preparation for individuals undergoing stoma surgery. *Journal of Psychosomatic Research*. 2023 May;168:111211.
209. Vassilev I, Rowsell A, Pope C, Kennedy A, O’Cathain A, Salisbury C, et al. Assessing the implementability of telehealth interventions for self-management support: a realist review. *Implementation Sci*. 2015 Dec;10(1):59.
210. Chou YJ, Kuo HJ, Shun SC. Cancer Prehabilitation Programs and Their Effects on Quality of Life. *ONF* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 May 28]; Available from: <https://onf.ons.org/onf/45/6/cancer-prehabilitation-programs-and-their-effects-quality-life>
211. Garszen B, Boomsma MF, de Jager Meezenbroek E, Porsild T, Berkhof J, Berbee M, et al. Stress management training for breast cancer surgery patients: SMT for breast cancer surgery patients. *Psycho-Oncology*. 2013 Mar;22(3):572–80.
212. van Rooijen S, Carli F, Dalton S, Thomas G, Bojesen R, Le Guen M, et al. Multimodal prehabilitation in colorectal cancer patients to improve functional capacity and reduce postoperative complications: the first international randomized controlled trial for multimodal prehabilitation. *BMC Cancer*. 2019 Dec;19(1):98.
213. Hutchison SD, Steginga SK, Dunn J. The tiered model of psychosocial intervention in cancer: a community based approach. *Psycho-Oncology*. 2006 Jun;15(6):541–6.

Annexes

6.1. Annexe 1 : What is the evidence for mirtazapine in treating cancer-related

Supportive Care in Cancer (2020) 28:1597–1606
<https://doi.org/10.1007/s00520-019-05229-7>

REVIEW ARTICLE



What is the evidence for mirtazapine in treating cancer-related symptomatology? A systematic review

Guillaume Economos^{1,2} · Natasha Lovell¹ · Anna Johnston¹ · Irene J. Higginson¹

Received: 17 July 2019 / Accepted: 5 December 2019 / Published online: 19 December 2019
© The Author(s) 2019

Abstract

Purpose Cancer patients often experience multiple distressing symptoms which are challenging to manage. It would therefore be helpful to find a treatment that alleviates more than one symptom, to avoid polypharmacy: mirtazapine has been used in several studies for this purpose. The objective of this study was to assess the effectiveness and safety of mirtazapine in alleviating one or more frequently encountered cancer-related symptoms.

Methods Systematic review of clinical trials in English or French. Eight databases were searched. Included studies assessed the effectiveness of mirtazapine in alleviating one or more frequently encountered cancer-related symptoms. Comparator and validated assessment tools were required. Studies were independently appraised by two investigators before data synthesis.

Results The search yielded 1898 references, from which we identified 12 relevant articles evaluating highly heterogeneous outcomes. These were two randomised-controlled (RCTs), three non-randomised controlled, and seven non-randomised non-controlled trials. In total, 392 participants were included and 185 were in RCTs. No study assessed the effectiveness of mirtazapine in alleviating symptoms at the same time, but some considered more than one symptom. Overall, the data was of poor quality, limited by small sample size and bias. However, mirtazapine showed effectiveness in treating depression, anxiety, sleep disorders, emesis and neuropathic pain. Across all studies, mirtazapine is safe to use, with drowsiness and dizziness the most common side-effects.

Conclusion Study design and small sample sizes limit the ability to interpret results. Trials to assess the impact of mirtazapine or other medicines in alleviating multiple symptoms would be valuable.

Keywords Mirtazapine · Neoplasms · Palliative care · Supportive care in cancer · Polysymptomatology

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00520-019-05229-7>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Guillaume Economos
economos.guillaume@gmail.com

Natasha Lovell
Natasha.lovell@kcl.ac.uk

Anna Johnston
Anna.johnston@kcl.ac.uk

Irene J. Higginson
Irene.higginson@kcl.ac.uk

¹ Cicely Saunders Institut, Departement Palliative Care Policy and Rehabilitation, King's College London, 10 Cutcombe Rd, Brixton, London SE5 9PJ, UK

² Hospices Civils de Lyon, Centre Hospitalier Lyon Sud, Palliative Care, 165 chemin du Grand Revoyet, 69310 Pierre-Bénite, France

Introduction

Cancer patients often experience multiple distressing symptoms simultaneously [1]. The experience of multiple symptoms at the same time is referred to as polysymptomatology and requires multiple medications to mitigate their effect [2]. The most burdensome includes fatigue, pain, lack of energy, weakness and loss of appetite, affecting more than half of patients with advanced cancer [1, 3]. These symptoms are a challenge to assess and treat, and very few drugs are licenced for this purpose [4, 5]. In this frail and multimorbid population, polymedication increases the risk of drug interactions and side effects [6, 7]. One approach to tackle this is identifying a single medication which can effectively treat multiple symptoms.

Mirtazapine [8], a noradrenergic and specific serotonergic antidepressant, has proved effective in the treatment of depression in the cancer population [9]. It has also been

Springer

symptomatology? A systematic review:

evaluated in several studies to alleviate other cancer-related symptoms. This pre-synaptic α_2 adrenoreceptor antagonist increases the central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. Whilst the cause of its effectiveness as an antidepressant remains unclear, it is hypothesised to be due to a blockage of pre-synaptic α_2 receptors leading to the release of norepinephrine, and a better availability of neurotransmitters in the synapse. It also antagonizes α_2 heteroreceptors leading to an increment of serotonin release. Besides these central noradrenergic and serotonergic effects, mirtazapine has an affinity to the anti-H1 receptor and is an 5-HT3 antagonist [10], which could be relevant in treating sleep disorders, appetite and breathlessness [11]. With this pharmacological profile, mirtazapine may be effective for the treatment of multiple symptoms, particularly those associated with cancer [5, 8, 12].

Mirtazapine is reported to be a safe antidepressant drug in the cancer population. It is almost completely metabolized by the liver and has a low-drug interaction risk, thus, allowing its use in advanced renal failure [10, 13]. However, some authors report drug-related symptoms such as dry-mouth, sedation, increased appetite and weight gain [14]. Sedation, increased appetite and weight gain are specific to mirtazapine, and could be useful in the cancer population who commonly experience poor sleep and a lack of appetite.

The effectiveness and safety of mirtazapine in alleviating multiple symptoms in cancer populations remain unclear. This review aims to address this question.

Material and methods

We performed a systematic review of the literature using eight different databases to identify studies relevant to our research question.

The full protocol is available in supplementary material 1.

Data sources

To identify relevant studies, we searched on Medline, Scopus, Web of Science, Central and EMBASE. We searched for grey literature on Clinical Trials, the WHO ICTRP and OpenGrey. Investigators were contacted by e-mail to request any unpublished study details identified using the clinical trial databases. Additional records were identified using related articles and references as well as by open searches. The inclusion time frame covered all databases until the 15th of January 2019.

Research algorithms were designed to fit with each database to improve the sensitivity of the search (supplementary material 2). The titles and abstracts (if available) of yielded records were screened for inclusion and

exclusion criteria to evaluate their eligibility. Full text articles were then read and non-relevant articles excluded.

Article selection

We included only primary literature: randomized controlled trials (RCTs), cohort studies, case-controlled and non-randomised experimental studies, reporting original studies written in English or French languages. Experimental studies were required to use a control.

Included studies concerned patients diagnosed with cancer, excluding cancer survivors, with one or more of the following symptoms: depression, anxiety, sleep disorders, nausea, anorexia, weight loss, breathlessness, pain, constipation, fatigue and drowsiness. These symptoms were chosen based on the fact that they are the most frequently encountered symptoms in cancer [3] and could potentially be addressed using mirtazapine given its pharmacological profile [8]. The primary outcome of studies was improvement of one of the listed symptoms.

Data extraction

Data was extracted independently by two authors (GE, NL) regarding the effectiveness of mirtazapine (primary or secondary outcome) and the safety of its use. Authors extracted data on the year of publication and country of the study, number of participants, doses and modes of administration of mirtazapine and the comparator, follow-up completion rate, assessed symptoms and the tools used for assessment, results of the analysis, reported toxicity, adverse events and reasons for withdrawals.

Data synthesis

Two authors (GE, NL) independently assessed the risk of bias and quality of studies using Cochrane Collaboration's tools for RCTs and crossover studies, and the checklist for non-randomised experimental studies provided by the Johanna Briggs Institute for non-randomised experimental studies (Table 1).

Data were summarized according to the level of evidence permitted within the study design (Table 2, supplementary material 3) and the risk of bias for each study (Table 1). Evidence for each symptom was assessed following the GRADE practice recommendations [15]. If the authors disagreed on data, an external opinion was sought.

Regarding the predictably high heterogeneity of studies, no meta-analysis has been planned.

Table 1 Assessment of the studies' risk of bias according to their designs

| | Item-1 | Item-2 | Item-3 | Item-4 | Item-5 | Item-6 | Item-7 | Item-8 | Item-9 |
|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Randomized controlled trials 1 | | | | | | | | | |
| Nishihara M, 2013 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Cao J, 2018 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Cross-over studies 2 | | | | | | | | | |
| Theobald AD, 2002 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Quasi-experimental studies 3 | | | | | | | | | |
| Cankurtaran ES, 2008 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Kim SW, 2008 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Riechelmann RP, 2010 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Ozsoy S, 2015 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Ersoy MA | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Davis MP, 2011 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Van Gool AR, 2003 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Raddin RS, 2014 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| Kumar N, 2017 | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

¹ Randomized controlled trials' risk of bias assessed using the Cochrane collaboration tool for assessing risk of bias: ● low risk of bias, ● unclear risk of bias, ● high risk of bias

Item 1 random sequence generation, *Item 2* allocation concealment, *Item 3* blinding participant and personnel, *Item 4* blinding outcome assessment, *Item 5* incomplete outcome data, *Item 6* selective reporting, *Item 7* other source of bias, *Items 8* and *Item 9* are not suitable for randomized controlled trials

² Cross-over trials' risk of bias assessed using the Cochrane collaboration tool for assessing risk of bias: ● low risk of bias, ● unclear risk of bias, ● high risk of bias

Item 1 appropriate crossover design, *Item 2* randomized treatment order, *Item 3* carry-over effect, *Item 4* unbiased data, *Item 5* allocation concealment, *Item 6* blinding, *Item 7* incomplete outcome data, *Item 8* selective outcome reporting, *Item 9* other bias

³ Quasi-experimental studies' risk of bias assessed using the Joanna Briggs Institute Checklist: ● adequate, ● unclear, ● inadequate

Item 1 causes and effects are clearly defined, *Item 2* similarity in participants, *Item 3* similarity in treatments, *Item 4* existing control group, *Item 5* multiple measurement, *Item 6* follow-up completion, *Item 7* outcome measurement comparable, *Item 8* outcome measurement reliable, *Item 9* appropriate statistics

Results

Search results

The electronic search yielded 1898 references overall, 582 from Medline, 477 from EMBASE, 293 from Central, 389 from Web of Science, 125 from Scopus, none from OpenGrey, 17 from Clinical Trials and 15 from the ICTRP. After this screening, 75 articles were identified as relevant. Of these, 50 were duplicates. From studies identified using clinical trials registries, five trials were ongoing, two had discontinued, six investigators did not answer our requests and one informed us that the study was currently under submission process. After this, 12

relevant studies remained with no additional records identified (Fig. 1). Three studies were presented as RCTs, including 53 [16], 25 [17] and 95 patients [18]. However, closer scrutiny of the designs revealed that, in one, the control group was made of people refusing to take antidepressant medications [16]. Therefore, this study has been considered a non-randomised experimental study for the purpose of this review.

One was a crossover trial [19], and nine were non-randomised experimental studies [5, 16, 20–25]. The longest duration of treatment was 6 months [20], and the shortest was 3 days [18]. All articles were in English.

Overall, the evidence was highly heterogeneous (Table 1 and supplementary material 3) and the quality of the studies'

Table 2 Summary of the main findings

| | GRADE's quality of evidence | Symptom | Data summary |
|-------------------|-----------------------------|------------------------|---|
| Targeted symptoms | Low | Nausea and vomiting | 6 studies (236 patients) of which 1 RCT (95 patients) ^{ESP} Could mitigate chemotherapy-induced emesis within 3 days of treatment in addition to other anti-emetic drugs. Has not been proven to mitigate radiotherapy induced emesis. No evidence available in other situations. |
| | | Pain | 4 studies (140 patients), of which 1 RCT (25 patients) ^{ESP} Was more effective to treat neuropathic pain from day 14 than pregabalin alone. |
| | Very low | Depression | 8 studies (249 patients) ^{ESP} Could be effective earlier than with compared antidepressants. |
| | | Anxiety | 6 studies (214 patients) ^{ESP} Could improve anxiety, could be effective from day 15. |
| | | Sleep disorders | 5 studies (155 patients) ^{ESP} Could improve every stage of sleep, and extend the length of sleep. Could be efficient from week 1. |
| | | Anorexia | 3 studies (113 patients) ^{ESP} Weak evidence in effectiveness of improving appetite. |
| | | Loss of weight | 4 studies (148 patients) ^{ESP} Weak evidence in the effectiveness of weight gain. |
| | | Not applicable | Breathlessness |
| Side effects | Very low | Drowsiness and fatigue | 2 studies (35 patients). ^{ESP} The studies did not report any changes in drowsiness and fatigue, however, these two are often reported as side effects. |
| | | Dizziness | No study available; however, dizziness is often reported as a side effect. |
| | Not applicable | Constipation | No study available in this specific population, but a well-known side effect in the general population. |

reported was poor, with important concerns about the risk of bias (Table 2).

Effectiveness of mirtazapine in cancer-related symptoms

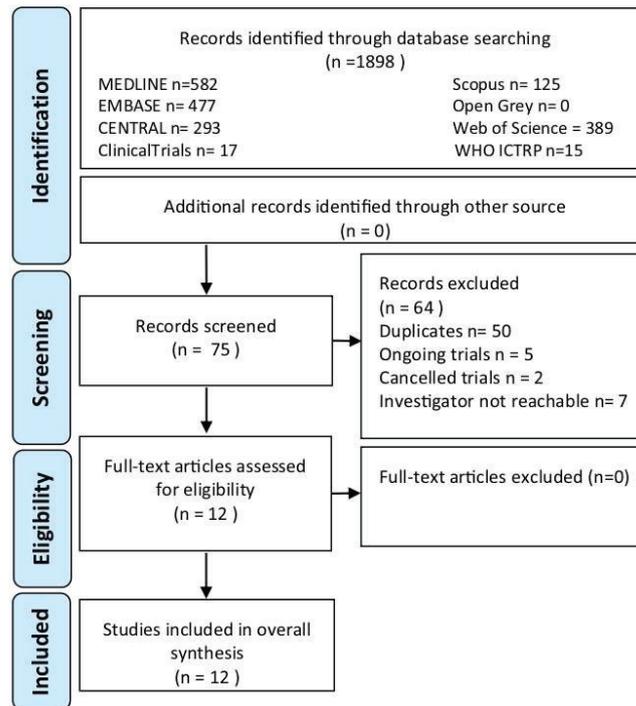
Evidence from randomised-controlled trials

Two studies used randomised-controlled designs, although mirtazapine was not compared with a placebo in either. The studies assessed the effectiveness of mirtazapine on two different symptoms: emesis [18] and pain [17].

Cao et al.'s study aimed to assess the effectiveness of mirtazapine in addition to usual anti-emetic therapies in the treatment of chemotherapy-induced emesis [18]. The study included 95 breast cancer patients undergoing cisplatin chemotherapy. The intervention group received mirtazapine in addition to aprepitant, a 5HT₃ receptor antagonist and dexamethasone 7.5 mg. The control group received the same medications except mirtazapine. Response was assessed as “complete response to vomiting” (no emesis and no rescue treatments) and “complete control” (defined as no emesis, no rescue treatment and no more than grade 1 nausea). In the first cycle,

delayed and overall complete response rates were significantly higher with mirtazapine (78.3 versus 49% $p = 0.003$, and 58.7 versus 34.7% $p = 0.019$). Similar results were observed in the 3rd cycle. The study closed early due to slow enrolment, and the interpretation of results is limited by a small sample size.

Nishihara et al.'s study compared antidepressant drugs used as adjuvants with pregabalin and opioids for intractable painful bone metastases in mixed cancer types [17]. The authors compared pregabalin 50 mg three times daily, pregabalin 25 mg three times daily combined with mirtazapine 7.5 mg twice daily and pregabalin 25 mg three times daily combined with imipramine 5 mg twice daily. Authors also recorded the average use of opioids in the three arms. The trial included 25 patients treated for 15 days; a numerical rating scale was used to evaluate average intensity of pain and intensity of paroxysmal pain over the past 24 h. The results found a clinically important difference over 2 [26, 27] in the total pain score intensity and in the paroxysmal pain intensity from the 1st day of use in all 3 arms of the trial. This decrease was significantly higher in the arm with mirtazapine and imipramine than in the arm with pregabalin only, and results were higher in the mirtazapine arm than the

Fig. 1 Flow-chart (based on the CONSORT statement)

imipramine arm during the first day of treatment. There was no difference in the daily opioid dose for any of the arms.

Evidence from non-randomised controlled trials

Three non-randomised controlled trials were identified [16, 23, 24]. Two compared mirtazapine with other antidepressant drugs, one with imipramine and a control group [16], and the second with citalopram [24]. The last one compared mirtazapine with a non-interventional control group. The studies attempted to assess a wide range of symptoms including depression, anxiety, pain, appetite, emesis, insomnia, weight loss and fatigue using validated tools. Overall, the sample sizes were small (43.7 participants on average) with a high risk of bias (Table 1).

Cankurtaran et al. report a randomised-controlled trial; however, in this study, the control group was participants who had refused the intervention (mirtazapine) [16]. We have therefore considered this to be a non-randomised controlled trial. The study included 53 patients over a 6-week period with a follow-up completion rate of 0.66. Participants were cancer patients with various

diagnoses. One arm received an unspecified dose of mirtazapine in addition to supportive therapy for 6 weeks, the second one received imipramine in addition to supportive therapy and the third (who had refused antidepressant treatment) received only supportive therapy. The evaluated outcomes were nausea, vomiting, reduced appetite, weight, sleep disorders, depression, anxiety and pain. Results did not show any difference in nausea or vomiting (using a single symptom scale). When assessing for pain, no difference was found between arms using a numerical rating scale. Anxiety and depression were assessed using a validated tool in cancer, the hospital anxiety and depression scale (HADS) [28, 29]. The study found a statistically and clinically significant difference [30] in anxiety (-3.7 points, $p=0.025$) and depression (-4.7 points, $p=0.003$) for patients taking mirtazapine, compared with imipramine and control. The effectiveness on sleep disorders was assessed using the Hamilton depression rating scale (HAM-D) which is validated in cancer [31]. For initial, middle and late insomnia, only the mirtazapine group showed improvement ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.003$). Using single symptom scales, no significant difference was found for appetite or

weight change in the mirtazapine group when compared with the other arms.

Raddin et al. report the results of a non-randomised controlled study including 18 patients over a 9-week period [24]. The follow-up completion rate was 0.86. Participants received mirtazapine (starting dose 7.5 mg, escalated to 15 and then 30 mg as appropriate) or citalopram (starting dose 10 mg, escalated to 20 and then 40 mg as appropriate). Allocation was not concealed and was decided by clinical experience. The authors assessed depression using the Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9) at baseline, weeks 1, 2, 3, 4, 6 and 9. In this study, depression did not significantly improve in the overall cancer sample when evaluated using the PHQ-9. However, a sub-analysis which excluded actively dying patients showed a significant and clinically important difference [32] of 7.6 (95% CI = [2.9–12.2]) after 9 weeks of treatment. The quality of sleep was evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [33]. The study reports a non-significant improvement in sleep quality when assessed using the PSQI score (11.0 versus 8.6, 95% CI = [−2.2–6.9]) and a non-significant improvement of the hours of sleep (5.9 versus 7.5, 95% CI = [−0.3–3.5]). The study did not find any significant difference for weight or fatigue across the different arms.

Ozsoy et al. report an open-labelled study assessing the outcomes of radiotherapy-induced cachexia treated with mirtazapine 15–30 mg for 6 months in patients with head and neck cancer [23]. The interventional group was made of patients diagnosed with major depression using the Hamilton depression rating scale, and they were compared with a control group who did not have a diagnosis of cancer or depression. The primary outcome of this study was to assess the effectiveness of mirtazapine on the level of two hormones involved in the regulation of food intake (ghrelin and leptin); secondary outcomes were assessment of weight and body mass index. The results are challenging to analyse, and no conclusion can be reached as baseline characteristics highly differ between the groups.

Evidence from non-randomised non-controlled trials

We recorded seven non-randomised non-controlled trials which were all before and after designs [19–22, 25, 34, 35]. They assessed a number of symptoms including the following: depression, anxiety, emesis, insomnia, anorexia, weight loss, breathlessness, fatigue and pain. The studies had small sample sizes (on average 24.1 participants in each study) and a high risk of bias.

Theobald et al. report a 6-week open-label crossover trial comparing the effectiveness of mirtazapine 15 mg versus mirtazapine 30 mg in cancer patients experiencing pain [19]. Evaluated outcomes were pain, depression, nausea and appetite. The study included 20 patients over a 6-week period with a low follow-up completion rate (0.55). The authors assessed

pain, appetite, and nausea and vomiting using a numeric rating scale and found no change for any symptom between baseline and end-point. However, patients did report feeling less concerned about their weight at week 4 ($F = 12.9$, $p < 0.01$) and week 7 ($F = 4.7$, $p < 0.05$) when compared with baseline. Depression was assessed using the Zung self-rating depression scale (ZSDS) which is validated for cancer [36]. The authors report a significant improvement in the ZSDS scores at week 7 ($F = 8.2$, $p < 0.05$).

Ersoy et al. report a before-after trial which followed up 19 patients treated with mirtazapine 15 mg daily for 6 months [20]. The study reports a clinically significant improvement in depression using the 17-item Hamilton rating scale with a drop from 21.4 ± 4.9 at baseline to 6.5 ± 3.2 at end-point ($p < 0.001$) [37, 38]. This improvement was significant for each sub-index of the scale rating anxiety, depression and the quality of sleep.

Riechelmann et al. report a before-after trial which followed up 21 participants for 8 weeks of treatment with mirtazapine 15–30 mg daily [21]. The primary outcome was a gain of at least 1 kg after 4 weeks of treatments and secondary outcomes were appetite and quality of life. At week 4, on intention to treat, 24% of participants had gained 1 or more kilogrammes with a median gain of 1.5 kg (ranging from 1 to 3.6); all respondents reported an improvement in their appetite (of more than 2 points) on the Edmonton Symptom Assessment Scale.

Kim et al. describe the results from a before-after trial which followed up 39 participants treated with mirtazapine 15 mg daily for 4 weeks [22]. The primary outcomes were the Chonnam National University Hospital Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (C-LESQ) for the quality of sleep, and the Clinical Global Impression (CGI) scale for nausea. The amount of sleep increased from 3.6 at baseline to 6.8 h per day at end-point ($p < 0.001$), the ease of getting sleep improved from 4.2 to 2.4 ($p < 0.001$), the quality of sleep improved from 4.3 to 2.6 ($p < 0.001$) and the ease of waking in the morning improved from 3.2 to 2.5 ($p < 0.001$). In the sub-population of patients experiencing nausea at baseline ($n = 28$), the rating of nausea decreased from 4.6 ± 1.3 at baseline to 2.6 ± 1.9 at the end-point ($p < 0.001$).

Kumar et al. present the descriptive results for a before-after trial including 30 patients treated with mirtazapine 7.5 mg daily for 15 days [34]. Anorexia was a secondary outcome reported using a single symptom scale. At baseline 10.3% of participants experienced mild anorexia, 41.4% moderate anorexia and 62.1% severe anorexia. At end-point, 23.3% did not experience anorexia anymore, 62.1% experienced mild anorexia, 13.8% moderate anorexia, and none experienced severe anorexia.

Mellar et al. report a before-after trial including 57 patients treated with mirtazapine 15 mg daily (increased to 30 mg daily after 1 week) for 15 days. They assessed insomnia, nausea and

anxiety using the EORTC QLQ-C30 sub-scales and considered a response if the difference was over 1 point on the sub-scale. In intention to treat, insomnia and anxiety had a response rate of 33%.

Safety of mirtazapine's use in cancer populations

Only two studies included a validated tool to evaluate side effects or the toxicity of mirtazapine in their design [22, 35]. Additionally, one study reported outcomes about fatigue and drowsiness using a validated scale [21] and one about the clinical global impression [25].

One open-labelled study including 42 participants with a follow-up completion rate of 0.4 used the UKU side effect rating scale [22] which has been developed to assess and rate the side effects of psychotropic treatments [39]. It has not however been validated in cancer. In this study, authors report that sleepiness/sedation was experienced after introduction in 36% of subjects. However, sleepiness/sedation appeared to decrease over the time, 19% of patients experienced increased sedation after the seven first days of treatment but they were only 8% after 14 days and none continued to experience an increased sedation on day 28. When compared with baseline; at day 7, 19% had a worst sleepiness/sedation, they were and 8% on day 14 and 0% on day 28.

Additionally, 48% of patients already had sleepiness/sedation before the medication. Sixty percent of those patients improved sleepiness when compared with baseline.

A non-randomised experimental study used the Common Terminology Criteria for Adverse Events to report adverse effects during the study period [35]. This tool has been developed to assess the side effects of treatments in cancer populations [40]. In this study, the author reports 4 patients experiencing grade 3 toxicity in the first week, 4 with a grade 3 toxicity in the second week and 1 with a grade 4 toxicity in the second week.

An open-labelled study including 17 participants evaluated fatigue and drowsiness using the ESAS subscales [21]. Whilst it did not find any difference in drowsiness, the ESAS fatigue subscale had a median decrease of 3.5 points, corresponding to a clinically important difference.

Overall, among all patients receiving mirtazapine and for whom the studies report the number of side effects ($n=192$) [19–22, 24, 35], the most frequent side-effect was the somnolence/drowsiness experienced by 48% of patients ($n=25$). This concurs with the comments made in several studies reporting that sedation was the most important side-effect, responsible for the largest amount of withdrawals [18, 25]. The second most frequent side effect was dizziness which occurred in 13.4% ($n=7$) of the participants. The next was fatigue, experienced by 9.6% ($n=5$) of the patients, which was also supported by several comments found in the studies [17, 24]. After these symptoms, by order of frequency,

patients reported delirium and xerostomia, weight gain, nausea, intentional tremor, restless legs, insomnia and blurred vision. Among all studies, the withdrawals were mostly reported to be unrelated to adverse events.

Overall, only a few patients treated with mirtazapine had side effects important enough to withdraw from a study. The most frequent side effects were somnolence/drowsiness, dizziness and fatigue.

Discussion

The studies presented in this review provide low level evidence for treating polysymptomatology, limited by sample size with a high risk of bias. It is therefore not possible to recommend the use of mirtazapine for multiple palliation. However, the results confirm the effectiveness of mirtazapine in psychiatric symptoms like depression and anxiety. They are also encouraging for its effectiveness in several other symptoms, in particular, the treatment of sleep disorders, pain and cancer-related emesis. These findings should inform future RCTs to better determine the effectiveness of mirtazapine in these symptoms.

Moreover, European populations are ageing and the problem of polypharmacy is now a main concern of geriatricians [41, 42]. With an ageing population, and cancer incidence increasing with age, we can expect a rise in the number of advanced cancer patients and palliative patients undergoing polypharmacy treatments. This represents a potential risk for safety as well as for the quality of life of these patients. A key to improving the management of ageing cancer populations would be to evaluate medications that decrease the risks related to polypharmacy whilst simultaneously improving quality of life and multiple symptoms [43]. Therefore, future RCTs should aim to determine the effectiveness of alleviating multiple symptoms and quality of life.

Whilst this review did not aim to assess the effectiveness of mirtazapine in improving quality of life, four studies evaluated this as a secondary outcome, and overall, they suggested an improvement in quality of life for patients taking mirtazapine [19, 21, 24, 35]. In addition, Van Gool et al.'s paper found an increase in the clinical global impression scale, which measures the perceived efficacy of the medication in improving the global clinical state of the patient. This improvement is suggestive of a treatment response and improvement in symptom severity. Global clinical improvement might also reflect an improvement in quality of life. It supports the importance of assessing the potential improvement in quality of life whilst using this medication to alleviate multiple symptoms.

Our findings suggest that mirtazapine could be of interest in alleviating symptoms strongly associated with depressive disorders, such as anxiety and sleep disorders [44]. The population of cancer patients is at high risk of psychiatric and sleep disorders [45, 46], and the use of mirtazapine to alleviate

more than one symptom could be a good alternative to multiple medications. However, effectiveness in treating these three symptoms might be explained through their categorisation as part of the same cluster of symptoms [47]. Therefore, experiencing one of these symptoms can have a worsening impact on the others [48]. For this reason, the effectiveness of mirtazapine in treating anxiety and sleep disorders could be an indirect consequence of a direct action on depressive disorders.

Regarding pain management, Nishihara's study results is informative for future research [17]. Despite a high risk of bias, the significant changes might reflect a benefit from mirtazapine in treating neuropathic pain. This effect on neuropathic pain could be of great interest in the cancer population. This population often experiences neuropathic pain, either because of a direct effect of the neoplasm or side effects of the treatments [49]. Moreover, chronic pain and especially chronic neuropathic pain are common risk factors for depressive disorders [50], and some authors suggest that, considering that they are part of the same symptom cluster, an improvement in neuropathic pain may lead to an improvement in sleep quality [51]. Therefore, the effectiveness of mirtazapine in chronic neuropathic pain management could be of interest in more ways than one by treating the underlying symptom cluster of pain-depression-sleep disorders. Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) are antidepressants approved to treat neuropathic pain. Their action on neuropathic pain is not fully understood; however, it might be mediated by enhancing serotonin and noradrenaline in the spinal and supraspinal structures [52]. Besides, tricyclic antidepressants are also approved in this indication. Like mirtazapine, tricyclic antidepressants inhibit serotonin and noradrenaline reuptake in the synapse, resulting in a central noradrenergic and serotonergic neurotransmission increase [53]. These shared pharmacological pathways between mirtazapine and other medications licenced for treating neuropathic pain could explain the potential effectiveness of mirtazapine for this indication.

Mirtazapine may also be an interesting antidepressant to treat multiple symptoms because of its effects on appetite and weight [14]. Mirtazapine's side effects might be of great interest, particularly because malnutrition is a cause of treatment intolerance and shortens the life expectancy of advanced cancer patients [54]. For these reasons, mirtazapine may be the preferred option when treating depression in cancer patients. To date, evidence for the use of mirtazapine to improve weight gain and appetite is lacking but studies are currently ongoing to address this.

Another interesting symptom for which no treatment is licensed in Europe is breathlessness. Evidence is lacking to support the use of mirtazapine in alleviating breathlessness; however, some pilot studies have shown encouraging results in alleviating breathlessness in advanced lung disease

conditions, including lung cancers [55]. Mirtazapine appears to be a promising candidate to pursue, but definitive randomized controlled trials are required to determine its efficacy and safety in this setting.

Limitations

Our review has several limitations. Whilst including grey literature, we cannot be certain that we have identified all studies. Some studies were excluded from the review because the data was not available. Publication bias is a common concern in interventional studies, especially in populations with life-threatening diseases, as many studies do not recruit or retain enough patients to have strong results, limiting their publication in peer-reviewed journals. Therefore, this review may have been impacted by publication bias. Additionally, we excluded studies that did not focus only on cancer patients. This decision was supported by the fact that most of these studies had "cancer-affected patients" as exclusion criteria. However, this choice potentially led to the neglect of relevant data.

Conclusion

Overall, there are limited studies which aim to assess the effectiveness of mirtazapine in alleviating multiple symptoms in the cancer population and no studies which assess the use of mirtazapine to treat polysymptomatology. The study designs are mostly too weak to support strong results and often only include a small sample size. However, these results should inform further large RCTs which are able to determine the effectiveness of mirtazapine in treating multiple symptoms in the cancer population.

Authors' contributions IJH had the original idea, supervised the design of the work, the acquisition and interpretation of the data and revised the article.

GE designed the protocol, acquired the data, interpreted the data and drafted the article.

NL acquired the data, interpreted the data and revised the article.

AJ interpreted the data and revised the article.

Funding information This systematic review has been funded by King's College London, the employer of the investigators.

Availability of data and material The datasets analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Compliance with ethical standards

Competing interests The authors declare that they have no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Bausewein C, Booth S, Gysels M, Kühnbach R, Haberland B, Higginson IJ (2010) Understanding breathlessness: cross-sectional comparison of symptom burden and palliative care needs in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. *J Palliat Med* 13:1109–1118. <https://doi.org/10.1089/jpm.2010.0068>
- Kiemer KA, Weixler D, Masel EK, Gartner V, Watzke HH (2016) Polypharmacy in the terminal stage of cancer. *Support Care Cancer* 24:2067–2074. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3007-z>
- Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A (2007) Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. *J Pain Symptom Manag* 34:94–104. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.10.015>
- Currow DC, Abernethy AP, Allcroft P, Banzett RB, Bausewein C, Booth S, Carrier-Kohlman V, Davidson P, Disler R, Donesky D, Dudgeon D, Ekstrom M, Farquhar M, Higginson I, Janssen D, Jensen D, Jolley C, Krajnik M, Laveneziana P, McDonald C, Maddocks M, Morelot-Panzini C, Moxham J, Mularski RA, Noble S, O'Donnell D, Parshall MB, Pattinson K, Phillips J, Ross J, Schwartzstein RM, Similowski T, Simon ST, Smith T, Wells A, Yates P, Yorke J, Johnson MJ (2016) The need to research refractory breathlessness. *Eur Respir J* 47:342–343. <https://doi.org/10.1183/13993003.00653-2015>
- Davis MP, Khawam E, Pozuelo L, Lagman R (2002) Management of symptoms associated with advanced cancer: olanzapine and mirtazapine. *Expert Rev Anticancer Ther* 2:365–376. <https://doi.org/10.1586/14737140.2.4.365>
- Rougé Bugat M-E, Bourgouin M, Gérard S, Lozano S, Brechemier D, Cestac P, Cool C, Balarly L (2017) Drug prescription including interactions with anticancer treatments in the elderly: a global approach. *J Nutr Health Aging* 21:849–854. <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0946-8>
- Nightingale G, Skonecki E, Boparai MK (2017) The impact of polypharmacy on patient outcomes in older adults with cancer. *Cancer J* 23:211–218. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000277>
- Lovell N, Ward J (2011) The role of mirtazapine in treating multiple symptoms in patients with cancer. *Clin Focus Cancer Med* 2:61–64
- Kent JM (2000) SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 355:911–918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)11381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)11381-3)
- Anttila SA, Leinonen EV (2001) A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev* 7:249–264
- Lovell N, Wilcock A, Bajwah S, Etkind SN, Jolley CJ, Maddocks M, Higginson IJ (2019) Mirtazapine for chronic breathlessness? A review of mechanistic insights and therapeutic potential. *Expert Rev Respir Med* 13:173–180. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1563486>
- Zaini S, Guan NC, Sulaiman AH, Zainal NZ, Huri HZ, Shamsudin SH (2018) The use of antidepressants for physical and psychological symptoms in cancer. *Curr Drug Targets* 19:1431–1455. <https://doi.org/10.2174/1389450119666180226125026>
- Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA (2016) The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychother Psychosom* 85:270–288. <https://doi.org/10.1159/000447034>
- Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW (2003) The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13 554 patients in England. *J Psychopharmacol (Oxf)* 17:121–126. <https://doi.org/10.1177/0269881103017001716>
- Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:401–406. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
- Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Akbiyik DI, Turhan L, Alkis N (2008) Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine. *Support Care Cancer* 16:1291–1298. <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0425-1>
- Nishihara M, Arai Y-CP, Yamamoto Y et al (2013) Combinations of low-dose antidepressants and low-dose pregabalin as useful adjuvants to opioids for intractable, painful bone metastases. *Pain Phys* 16:E547–E552
- Cao J, Wang B, Wang Z et al (2018) Efficacy of mirtazapine in preventing delayed nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy: an open-label, randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 36:1078–1078. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1078
- Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD (2002) An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manag* 23:442–447
- Ersoy MA, Noyan AM, Elbi H (2008) An open-label long-term naturalistic study of mirtazapine treatment for depression in cancer patients. *Clin Drug Investig* 28:113–120. <https://doi.org/10.2165/00044011-200828020-00005>
- Riechelmann RP, Buman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C (2010) Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Med* 27:106–110. <https://doi.org/10.1177/1049909109345685>
- Kim S-W, Shin I-S, Kim J-M, Kim Y-C, Kim K-S, Kim K-M, Yang S-J, Yoon JS (2008) Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 62:75–83. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01778.x>
- Ozsoy S, Besirli A, Unal D, Abdulrezzak U, Orhan O (2015) The association between depression, weight loss and leptin/ghrelin levels in male patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Gen Hosp Psychiatry* 37:31–35. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.09.002>
- Raddin RS, Park EM, Hamer RM, Nelson KM, Mayer DK, Rosenstein DL, Bernard SA (2014) A pilot study to evaluate symptom-oriented selection of antidepressants in patients with cancer. *J Palliat Med* 17:167–175. <https://doi.org/10.1089/jpm.2013.0412>
- Van Gool AR, Bannink M, Stronks DL, Vos MS (2003) Re: Mirtazapine in cancer patients. *J Pain Symptom Manag* 25:7–8
- Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L et al (2001) Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94:149–158. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00349-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00349-9)
- Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA et al (2000) Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain* 88:287–294. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00339-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00339-0)

28. Hartung TJ, Friedrich M, Johansen C, Wittchen HU, Faller H, Koch U, Brähler E, Härter M, Keller M, Schulz H, Wegscheider K, Weis J, Mehnert A (2017) The hospital anxiety and depression scale (HADS) and the 9-item patient health questionnaire (PHQ-9) as screening instruments for depression in patients with cancer: depression screening in oncology. *Cancer* 123:4236–4243. <https://doi.org/10.1002/encr.30846>
29. Vodermaier A, Millman RD (2011) Accuracy of the hospital anxiety and depression scale as a screening tool in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 19:1899–1908. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1251-4>
30. Puhon MA, Frey M, Büchi S, Schünemann HJ (2008) The minimal important difference of the hospital anxiety and depression scale in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes* 6:46. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-46>
31. Olden M, Rosenfeld B, Pessin H, Breitbart W (2009) Measuring depression at the end of life: is the Hamilton depression rating scale a valid instrument? *Assessment* 16:43–54. <https://doi.org/10.1177/1073191108320415>
32. Kroenke K, Wu J, Yu Z, Bair MJ, Kean J, Stump T, Monahan PO (2016) Patient health questionnaire anxiety and depression scale: initial validation in three clinical trials. *Psychosom Med* 78:716–727. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000322>
33. Lu T, Li Y, Pan J, Wu D (2013) Study on minimal important difference of the Pittsburgh sleep quality index based on clinical trial of traditional Chinese medicine. *Chin J Integr Med*
34. Kumar N, Barai S, Gambhir S, Rastogi N (2017) Effect of mirtazapine on gastric emptying in patients with cancer-associated anorexia. *Indian J Palliat Care* 23:335–337. https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_17_17
35. Davis MP, Kirkova J, Lagman R, Walsh D, Karafa M (2011) Intolerance to mirtazapine in advanced cancer. *J Pain Symptom Manag* 42:e4–e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.05.002>
36. Dugan W, McDonald MV, Passik SD, Rosenfeld BD, Theobald D, Edgerton S (1998) Use of the Zung self-rating depression scale in cancer patients: feasibility as a screening tool. *Psychooncology* 7:483–493. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1611\(199811/12\)7:6<483::AID-PON326>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1611(199811/12)7:6<483::AID-PON326>3.0.CO;2-M)
37. Zimmerman M, Posternak MA, Chelminski I (2005) Is the cutoff to define remission on the Hamilton rating scale for depression too high? *J Nerv Ment Dis* 193:170–175
38. Montgomery SA, Möller H-J (2009) Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol* 24:111–118. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32832a8eb2>
39. Lingjærde O, Ahlfors UG, Bech P et al (1987) The UKU side effect rating scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand* 76:1–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
40. Trotti A, Colevas A, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P (2003) CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 13:176–181. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(03\)00031-6](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(03)00031-6)
41. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT (2007) Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 5:345–351. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2007.12.002>
42. Wehling M (2011) Guideline-driven polypharmacy in elderly, multimorbid patients is basically flawed: there are almost no guidelines for these patients: letters to the editor. *J Am Geriatr Soc* 59:376–377. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03252.x>
43. Rosini M (2014) Polypharmacology: the rise of multitarget drugs over combination therapies. *Future Med Chem* 6:485–487. <https://doi.org/10.4155/fmc.14.25>
44. Redeker NS, Lev EL, Ruggiero J (2000) Insomnia, fatigue, anxiety, depression, and quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy. *Sch Inq Nurs Pract* 14:275–290 discussion 291–298
45. Brintzenhofe-Zoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR (2009) Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type. *Psychosomatics* 50:383–391. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.4.383>
46. Otte JL, Carpenter JS, Manchanda S, Rand KL, Skaar TC, Weaver M, Chemyak Y, Zhong X, Igega C, Landis C (2015) Systematic review of sleep disorders in cancer patients: can the prevalence of sleep disorders be ascertained? *Cancer Med* 4:183–200. <https://doi.org/10.1002/cam4.356>
47. Fan G, Filipczak L, Chow E (2007) Symptom clusters in cancer patients: a review of the literature. *Curr Oncol Tor Ont* 14:173–179
48. Theobald DE (2004) Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clin Cornerstone* 6:S15–S21. [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(05\)80003-1](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(05)80003-1)
49. Fallon MT (2013) Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth* 111:105–111. <https://doi.org/10.1093/bja/aet208>
50. Torta R, Ieraci V, Zizzi F (2017) A review of the emotional aspects of neuropathic pain: from comorbidity to co-pathogenesis. *Pain Ther* 6:11–17. <https://doi.org/10.1007/s40122-017-0088-z>
51. Enomoto T, Yamashita A, Torigoe K, Horiuchi H, Hirayama S, Nakahara K, Yanase M, Sakai H, Ikegami D, Nagase H, Suzuki T, Iseki M, Inada E, Narita M (2012) Effects of mirtazapine on sleep disturbance under neuropathic pain-like state. *Synapse* 66:483–488. <https://doi.org/10.1002/syn.21532>
52. Marks D, Shah M, Patkar A, Masand PS, Park GY, Pae CU (2009) Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: promise and promise. *Curr Neuropharmacol* 7:331–336. <https://doi.org/10.2174/157015909790031201>
53. Obata H (2017) Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci* 18:2483. <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
54. Argilés JM (2005) Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 9:S39–S50. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2005.09.006>
55. ISRCTN - ISRCTN32236160: Better treatments for refractory breathlessness. <http://www.isrctn.com/ISRCTN32236160>. Accessed 25 Apr 2019

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

6.2. Annexe 2: Caractéristiques des études incluses

| Trial | Number of participants (analysed) and follow-up | Design | Intervention /Mirtazapine's' starting dose (SD) and increased doses/ route / duration before end-point | Control | Outcomes and Measurements | Main findings (for the Mirtazapine group) | Comments |
|------------------------------------|---|--|--|----------------------------------|---|--|---|
| Kim et al., 2008 Korea | 42 (28 for the outcome nausea) Follow-up completion rate : 0.4 | Prospective non-randomized open-labelled study | Mirtazapine PO SD 15mg at bedtime Escalation up to 45 mg based on clinical judgement. 4 weeks treatment | Non-controlled | Assessments at baseline, day 1, 3, 5, 7, 14 and 28. Primary outcomes: Nausea and vomiting (CGI in 7 points) Sleeping disorders (C-LSEQ) Secondary outcomes: Reduce appetite (MADRS subscale) Reduced sleep (MADRS subscale) Depression and anxiety (MADRS and C-LSEQ) Pain (SF – 36) Quality of life (EQ-5D) Safety: Side-effects (UKU) | CGI for nausea improved of 2.0 (p<0.001) after day1. Changes in patients undergoing chemotherapy were significantly greater (p<0.001). C-LSEQ amount of sleep improved of 3.2h (p<0.001), the ease of getting to sleep improved of 3.2 points (p<0.001), the quality of sleep improved of 1.8 points (p<0.001) and ease of waking in the morning of 0.7 points (p<0.001). MADRS for reduce appetite decreased of 1.3 (p<0.001) Ease of getting to sleep and waking in the morning also significantly improved (p<0.001) and reduced sleep (MADRS) significantly decreased. C-LSEQ on anxiety and depression decreased of 0.5 (p<0.01) Pain on SF-36 decreased of 1.1 (p<0.01) The five items of the EQ-5D improved significantly at every assessment (p<0.01 at end-point) | Effectiveness of the treatment starts from day 1 for nausea and sleeping disorders. Sedation was exacerbated in 36% but decreased to 8% on day 7 and 0% on day 14. Dizziness was exacerbated in 14% but it gradually decreased and 0% experienced and exacerbation of dizziness at day14. Suggests an improvement of the health-related quality of life. |
| Cankurtaran et al., 2008 Turkey | 53 | Prospective randomized controlled trial | Mirtazapine PO plus supportive therapy | Supportive therapy (patients who | Assessments at baseline, week 3 and week 6. | Single symptom scale rating was not significantly improved for nausea (p=0.28) | The study used non-validated tools to assess |

| | | | | | | |
|--|---|---|--|--|--|---|
| Follow-up completion rate : 0.66 | Requalified as a prospective non-randomized open-labelled study | SD and management are unknown 6 weeks treatment | disagreed to take psychotropic drugs Or Imipramine plus supportive therapy | Outcomes: Nausea (single symptom scale) Vomiting (single symptom scale) Reduce appetite (single symptom scale) Weight (kg) Sleep disorders (HAM-D) Depression(HADS-D) Anxiety (HADS-A) Pain (single symptom scale) | No significant difference has been found in anti-emetic drugs use. Single symptom scale rating was not significantly improved for appetite (p=0.81) Weight was not significantly improved (p=0.47). Sleep disorders were significantly improved for early, middle and late insomnia (p=0.001 for each) HADS-D decreased of 4.7 (p=0.003) HADS-A decreased of 3.7 (p=0.025) Single symptom scale rating for pain was not significantly improved (p=0.3) | pain, nausea, vomiting and reduced appetite. Significant improvement in the sleep quality, depressive symptoms and anxiety. Does not improved nausea, appetite, or weight. No statistical analysis are available comparing the arms. The dosages of mirtazapine and amitriptyline are lower than the recommended ones and escalating doses was unclear. |
| 17 Follow-up completion rate : 0.29 | Prospective non-randomised experimental study | Mirtazapine PO SD 15mg at bedtime for 3 days before escalation to 30mg if needed. 8 weeks treatment | Non-controlled | Assessments at baseline, week 2, 4 and 8. Primary outcome: Weight (proportion of patients gaining at least 1kg after 4 weeks) Secondary outcomes: Appetite (ESAS items) Health-related quality of life (FAACT) Other reported outcomes: Fatigue, pain, nausea, depression, anxiety, drowsiness, breathlessness (ESAS items) | For weight, at week 4 and 8, 24% and 17% of patients respectively gained weight For appetite, at week 4 and 8, 24% and 24% of patients respectively improved their appetite No other symptoms assessed by the ESAS were found to be statistically significant. Health-related quality of life improved for 12% of the patients. | No statistical analysis is available. Mirtazapine improved weight and appetite. One patients withdrew because of mild drowsiness, confusion and blurred vision and one because of dry-mouth and drowsiness. Patients with moderate to severe depressive symptoms were excluded. |
| 60 Follow-up completion rate : 1 | Prospective non-randomised experimental study | Mirtazapine PO SD from 15-30mg at bedtime | Patients who were not diagnosed as depressive (no placebo) | Assessments at baseline and after approximately 6 weeks of treatment. Primary outcome: Weight (kg and BMI) Ghrelin and leptin levels | Weight significantly decreased in the Mirtazapine group from baseline to week 6 of 5.27 kg (t=6.299, p<0.001). | Patients and controls differs in terms of weight, BMI and depressive disorders before starting the study. |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----|---|----------------|------------------|-----------------------|---|---|--|
| Ersoy et al., 2008 Turkey | 19 | Prospective non-randomized experimental study | Mirtazapine PO | Non-controlled | Approximately 6 weeks | <p>Secondary outcomes: Depression (HAM-D) Anxiety (HAM-A)</p> <p>BMI significantly decreased in the Mirtazapine group from baseline to week 6 of 1.88 (t=6.240, p<0.01).</p> <p>All of the patients obtained at least an improvement of 50% of their initial HAM-D scores.</p> <p>Primary outcome: Anxiety, sleep disorders (HAM-D specific items, positive treatment defined as a reduction over 50% from baseline)</p> <p>Secondary outcomes: Depression (HAM-D) Safety (blood pressure, routine hematologic and biochemistry tests)</p> | <p>Ghrelin level did not change significantly from baseline to week 6 (p=0.064). Leptin level did not change significantly from baseline to week 6 (p=0.167).</p> <p>Mirtazapine significantly reduced the HAM-D ratings at week 24.</p> <p>Two patients dropped out for unclear reasons but not adverse event. One patient had intentional tremor, 2 had fatigue, 2 gained weight and 1 had restless legs</p> <p>HAM-D anxiety index significantly decreased of 3.0 points in 3 month and 3.2 points in 6 month (compared to baseline) HAM-D sleep index decreased of 3.7 in 6 month.</p> <p>HAM-D score decreased of 18.8 in 6 month (p<0.001) HAM-D depression index decreased of 7.48 (p<0.001)</p> | The Mirtazapine did not mitigate the radiotherapy-induced cachexia and anorexia. |
| | 20 | Open-labelled cross-over trial | Mirtazapine PO | Cross-over trial | | <p>Assessments at baseline and week 1, 4 and 7.</p> <p>Primary outcomes: Nausea at its worst (NRS) Appetite at its worst (NRS and ZSDS specific item) Depression (ZSDS, MPAC) Pain (MPAC) Health-related quality of life (FACT-G)</p> <p>Nausea was not significantly improved Mean NRS evaluation was not significantly improved for appetite but the ZSDS item for appetite significantly improved (F=6.9, p<0.05) Depression (overall ZSDS score) was improved significantly at week 7 (F=8.2, p<0.05) independently of the dosage, no statistical difference was found using the MPAC. Pain intensity or pain relief were not significantly different.</p> | <p>No statistical difference has been found between 15mg and 30 mg daily in alleviating pain, nausea, anorexia, Ratings of scales measuring depression showed a significant improvement. Suggests an improvement of the health-related quality of life.</p> | |
| Theobald et al., 2002 US | 20 | Open-labelled cross-over trial | Mirtazapine PO | Cross-over trial | | <p>Assessments at baseline and week 1, 4 and 7.</p> <p>Primary outcomes: Nausea at its worst (NRS) Appetite at its worst (NRS and ZSDS specific item) Depression (ZSDS, MPAC) Pain (MPAC) Health-related quality of life (FACT-G)</p> <p>Nausea was not significantly improved Mean NRS evaluation was not significantly improved for appetite but the ZSDS item for appetite significantly improved (F=6.9, p<0.05) Depression (overall ZSDS score) was improved significantly at week 7 (F=8.2, p<0.05) independently of the dosage, no statistical difference was found using the MPAC. Pain intensity or pain relief were not significantly different.</p> | <p>No statistical difference has been found between 15mg and 30 mg daily in alleviating pain, nausea, anorexia, Ratings of scales measuring depression showed a significant improvement. Suggests an improvement of the health-related quality of life.</p> | |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|----|--|--|----------------|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | | | | FACT-G score significantly improved (F=5.7, p<0.05) | Seven dropped out because they died or became too ill to take the treatment, 6 were hospitalized in another clinic, 2 were lost to follow-up and one has his treatment stopped by his GP for unclear reason. No adverse event is reported. |
| Davis et al., 2011 US | 23 | Letter to the editor reporting a prospective non-randomized experimental study | Mirtazapine PO SD was 15mg for a week before escalation to 30mg if no improvement. 15 days treatment | Non-controlled | Assessments at baseline, day 1, 8 and 15. Primary outcome: Quality of life (EORTC-QLQ-C30) Secondary outcomes: Nausea, anxiety and insomnia (EORTC-QLQ-C30) Safety: Toxicity (CTCAE) | The quality of life improved in 9% from week 1. Very high attrition risk due to a loss of follow-up. Authors assumes that the drug-tolerance in advanced cancer patients is different than in depressive patients. Three patients experienced grade 3 toxicity and 1 grade 4 toxicity (16% dropped out because of toxicity graded by a physician) | No statistical analysis available. Very high attrition risk due to a loss of follow-up. | | | |
| Van Gool, 2003 Netherland | 20 | Letter to the editor reporting a prospective non-randomised experimental study | Mirtazapine PO combined with psychotherapy. SD was 30mg daily, escalation to 45 or | Non-controlled | Assessment at baseline, week 2 and 8. Primary outcome : Depression (CGI) | Authors argue that CGI improved for depression but no statistical analysis are provided | Ten patients dropped out, mostly because of sedation | | | |

| | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|--|---|
| | | 60mg was possible if needed | | | |
| | | 8 weeks treatment: | | | |
| Nishihara et al., 2013 Japan | 25 Prospective randomized controlled trial Follow-up completion rate : 0.68 | Mirtazapine PO plus Pregabalin 25mg every 8h Or Pregabalin 25mg every 8h plus imipramine 5mg every 12h SD was 7.5mg twice a day 14 daystreatment | Pregabalin 50mg every 8h Or Pregabalin 25mg every 8h plus imipramine 5mg every 12h | Assessments at baseline, between days 1 and 7, and between days 10 and 14. Primary outcome: Pain (NRS for the 24h average intensity and paroxysmal pain and daily opioid doses) | NRS for paroxysmal and average pain were significantly lower in the group with mirtazapine from baseline to end-point (p<0.05). No difference has been found for the daily doses of opioids. The pregabalin group has been cancelled due to uncontrolled pain. A few patients developed mild dizziness and drowsiness in all 3 arms. |
| Cao et al., 2018 China | 95 Prospective randomized controlled study Follow-up completion rate : unclear | Mirtazapine PO plus aprepitan, a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone 7.5mg SD was 15mg on day 2-4 of chemotherapy cycles. 2 daystreatment. | Aprepitam, a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone 7.5mg | Assessments at baseline, hour 24, hour 120 Primary outcomes: Vomiting (complete response to vomiting in the delayed phase from 25 to 120h after starting the chemotherapy, complete response during acute phase from 0 to 24h after chemotherapy, complete response in the overall period from 0 to 120h after chemotherapy and complete control during the three period above) | Delayed emesis complete response rate was significantly increased during the first cycle (78.3% vs 49.0%, p=0.003) and third cycle (88.2% vs 55.0%, p = 0.010) Overall emesis complete response rate was significantly increased (Delayed and overall complete response rates were significantly improved in the first (70.0% vs 45.7%, p=0.049), second (50.0% vs 25.7%, p=0.043) and third cycle (88.2% vs 50.0%, p=0.010) cycles. |
| Raddin et al., 2014 US | 18 Prospective non-randomized open-labelled study Follow-up completion rate : 0.86 | Mirtazapine PO SD was 7.5mg daily, escalation to 15mg or 30mg was possible based on clinical assessment. 9 weekstreatment. | Citalopram 10mg daily, escalation to 20mg and 40mg was possible if needed | Assessments at baseline, week 1, 2, 3, 4, 6 and 9. Primary outcomes: Weight (kg) Depression (PHQ-9) Secondary outcomes (only assessed at baseline, week3, 6 and 9): Sleep disorders (PSQI) Fatigue (FACT-Fatigue) Health-related quality of life (FACT-G) | Medications have been chosen based on clinical experience. Mirtazapine seems to be especially relevant for non-actively dying patients. 3 patients dropped out in the mirtazapine group, two because of nightmares and one because of an |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | alteration of his clinical status. |
| | | | | significantly changed overall or in the amount of hours of sleep. |
| | | | | Fatigue did not significantly change. |
| | | | | Other adverse events (all arms together) were fatigue, nausea, decreased appetite, diarrhoea, insomnia and dry mouth). |
| | | | | Health related quality of life significantly improved in non-dying patients of 19.1 points on the FACT-G after 9 weeks of treatments. The difference was not statistically significant in the overall sample. |
| | | | | At baseline 13.8% of participants had gastric emptying over 75 % whereas they were 31.0% at end-point. Mean percentage of gastric emptying increased from 55.0±21.7% to 64.5±21.4%. |
| | | | | The report of the results is too unclear to properly assess the risk of bias. |
| | | | | No comparative statistical analysis have been performed to compare results about the outcome anorexia. |
| | | | | Anorexia was reported at baseline as mild in 10.3%, moderate in 41.4% and severe in 48.3% of the participants. At end-point they were 23.3% to report a complete alleviation of anorexia, 62.1% to suffer mild anorexia and 13.8% to suffer moderate anorexia. No participant reported severe anorexia. |
| | | | | Assessments at baseline and week 2. |
| | | | | Primary outcome: Gastric emptying using radiolabelled solid meal. |
| | | | | Secondary outcome: Anorexia (reported as no anorexia, mild anorexia, moderate anorexia or severe anorexia) |
| | | | | NRS: numeric rating scale PHQ-9 : Patient Health Questionnaire 9 SD: starting dose UKU: UKU side-effect rating scale VRS: Verbal rating scale ZSDS: Zung Self-rating Depression Scale MADRS:Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale MPAC: Memorial Pain Assessment Card |
| | | | | Non-controlled |
| | | | | Mirtazapine PO SD was 7.5mg daily without any escalation planned. |
| | | | | 2 weeks. |
| | | | | Prospective non-randomized study reported in an abstract |
| | | | | Follow-up completion rate: unclear |
| | | | | 28 |
| | | | | Kumar et al., 2017 India |
| | | | | C-LSEQ : Chonnam National Hospital-Leeds Sleep Evaluation Questionnaire CGI: Clinical Global Impression scale EQ-5D: EuroQoL(EQ)-5D ESAS : Edmonton Symptom Assessment Scale HAD or HAM-D : Hamilton Depression Scale HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale FAACT: Functional assessment of anorexia/Cachexia Therapy FACT-G: Functional assessment of cancer Therapy - General |

6.1. Annexe 3 : Résumé des résultats par symptôme

| Symptômes | Niveau de preuve selon la classification GRADE | Symptôme | Résumé des données |
|----------------|--|--|--------------------|
| Faible | Nausées et vomissements | 6 étude (236 patients) dont 1 étude contrôlée randomisée (ECR - 95 patients). <ul style="list-style-type: none"> ▮ Pourrait limiter les nausées et vomissements chimio-induits sur un schéma de traitement de trois jours post-chimiothérapie en plus des traitements antiémétiques habituellement prescrits. N'a pas montré d'efficacité sur les nausées induites par la chimiothérapie. Aucune preuve disponible dans les autres situations. | |
| Très faible | Douleur | 4 études (140 patients), dont 1 ECR (25 patients) <ul style="list-style-type: none"> ▮ A montré une efficacité en complément d'un traitement par prégabaline à compter de 14 jours de traitement comparativement à la prégabaline seule. Aucune autre preuve disponible dans les autres situations. | |
| | Dépression | 8 études (249 patients) <ul style="list-style-type: none"> ▮ Pourrait être plus précocement efficace que les autres traitements antidépresseurs. | |
| | Anxiété | 6 études (214 patients) <ul style="list-style-type: none"> ▮ Pourrait avoir un effet sur l'anxiété à compter du 15ème jour de traitement. | |
| | Troubles du sommeil | 5 études (155 patients) <ul style="list-style-type: none"> ▮ Améliore la qualité du sommeil durant ses trois phases ainsi que la durée de la période de sommeil à compter de la première semaine de traitement. | |
| | Anorexie | 3 étude (113 patients) <ul style="list-style-type: none"> ▮ Preuves faibles et indirectes (hormones orexigènes) concernant l'amélioration de l'appétit. | |
| Non applicable | Dyspnée | 1 étude (17 participants) <ul style="list-style-type: none"> ▮ La puissance de l'étude est trop faible pour pouvoir conclure. | |

| | | | |
|--------------------------|--|---|---|
| Effet indésirable | Très faible | Somnolence et fatigue | <p>2 études (35 patients)</p> <p>Les études ne rapportent pas d'augmentation de l'intensité de ces symptômes lorsqu'évaluées via des échelles, en revanche ces troubles sont tout de même rapportés comme causes principales d'arrêt du traitement.</p> |
| Non applicable | Sensation vertigineuses | <p>Aucune étude n'évaluait avec une échelle validée ce symptôme. Ce symptôme est souvent rapporté par les études comme un effet indésirable sans plus de précision.</p> | |
| Constipation | <p>Aucune étude n'évaluait avec une échelle validée ce symptôme. Ce symptôme est souvent rapporté dans d'autres populations.</p> | | |

6.2. Annexe 4 : What is the effectiveness and safety of mirtazapine versus escitalopram in alleviating cancer-related poly-symptomatology (the MIR-P study)? A mixed-methods randomized controlled trial protocol:

Economos et al. *BMC Palliative Care* (2022) 21:84
<https://doi.org/10.1186/s12904-022-00976-7>

BMC Palliative Care

STUDY PROTOCOL

Open Access

What is the effectiveness and safety of mirtazapine versus escitalopram in alleviating cancer-associated poly-symptomatology (the MIR-P study)? A mixed-method randomized controlled trial protocol



Guillaume Economos^{1,2*}, Marine Alexandre³, Elise Perceau-Chambard², Laurent Villeneuve³, Fabien Subtil³, Julie Haesebaert^{3†} and Olivier Glehen^{4†}

Abstract

Background: Advanced cancer patients often experience multiple symptoms at a same time. This might lead to polypharmacy and increase adverse events representing major threats to the quality of health care, especially in palliative care situations. Mirtazapine, an antidepressant agent, has been suggested as a potential relevant drug to alleviate multiple cancer-related symptoms at a same time.

Therefore, the present study aims to assess the effectiveness of mirtazapine in alleviating multiple symptoms at a same time in advanced cancer patients suffering from a major depressive episode compared to a group receiving escitalopram, another antidepressant agent.

Methods: Multicentre, prospective, randomized, controlled trial in 12 palliative care services in France.

The study will be based on a mixed-method methodology using parallel groups, of oral mirtazapine compared with oral escitalopram, with a 56 day follow-up. The primary outcome will be an improvement of the Global health Status (issued from the EORTC-QLQ-C30) on day 56. 418 participants will be clinically followed-up on day 7 and 56 and will have a telephonic assessment on days 14 and 28. A sub-sample of participants will be invited to take part in semi-structured qualitative interviews at baseline and day 56. For the qualitative part, purposeful sampling will be used.

Discussion: This study will provide evidence for the pharmaceutical management of poly-symptomatology in advanced cancer patients. This could lead to important changes in the management of those patients by using a single molecule to alleviate multiple symptoms at a same time, potentially improving medication adherence, symptoms' control, and reducing the risk of medications adverse events.

Trial registration: Trial registration: NCT04763135. Registered 18 March 2021.

[†]Julie Haesebaert and Olivier Glehen contributed equally to this work.

*Correspondence: Economos.guillaume@gmail.com

¹EA 3738 - CICLy – Centre d'Innovation en Cancérologie de Lyon, UFR Faculté de Médecin Lyon-Sud-Charles Mérieux BP1, Université Claude Bernard Lyon 1, 165, Chemin du Grand Revoyet, 69921 Oullins Cedex, France
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Keywords: Signs and Symptoms, Neoplasms, Advanced cancer, Palliative Care, Antidepressive Agents, Polysymptomatology, Cancer pain

Background

Despite continuous progress in cancer specific treatments, cancer remains the first leading cause of death in European countries. Therefore, the scientific community has an increasing interest in improving cancer patient's quality of life [1, 2].

Cancer patients are highly burdened by symptoms with variability depending on cancer site, stage, disease trajectory, and cancer treatments [3, 4]. This burden worsens with the disease progression. For this reason, advanced cancer patients very often experience symptoms altering their quality of life, while the aim, at this stage, is to improve it. Indeed, more than half of advanced cancer patients experience fatigue, pain, lack of energy, tiredness or lack of appetite. Unfortunately, as patients often experience multiple symptoms at the same time, they might need multiple drugs, resulting in higher risk of adverse event or drug interactions [5, 6]. A potential solution to avoid such an issue might be to use a single drug to target multiple symptoms at the same time. Additionally, very few treatments are available for some symptoms, for instance, no treatment is currently licensed in Europe for breathlessness and a very few are available for lack of appetite or loss of weight.

Mirtazapine is a licensed anti-depressive treatment, advocated to be an eligible drug in treating multiple cancer related symptoms [7, 8]. Indeed, mirtazapine has an α -2 adrenergic activity which increases noradrenergic and serotonergic central neurotransmitters, leading to its short-term effect on acute depressive disorders [9]. Besides this α -2 adrenergic activity, mirtazapine also links to 5HT₃ receptors and H₁ receptors. This activity on various central and periphery receptors might have various effects on appetite, sleep disorders, pruritus, emesis, breathlessness and other multiple symptoms. Numerous recent studies gave additional clinical argument to support mirtazapine as an effective treatment for sleep disorders [10], breathlessness [11], and lack of appetite in advanced cancer patients [12].

Unfortunately, our previously published review highlighted that, despite encouraging results in various symptoms, evidence for the effectiveness of mirtazapine in improving quality of life in cancer patients experiencing poly-symptomatology is still lacking of robust randomized controlled trials [13].

Because health-related quality of life is a highly associated with the level of burden driven by symptoms;

our research aims to assess the effectiveness of mirtazapine in improving health-related quality-of-life (HRQoL) in advanced cancer patients experiencing poly-symptomatology.

Hypothesis

We hypothesize that oral mirtazapine is superior to another antidepressant drug (oral escitalopram) in improving health-related quality of life of poly-symptomatic advanced cancer patients suffering from depression.

Objectives

The primary objective will be to assess the effectiveness of oral mirtazapine in improving HRQoL in poly-symptomatic advanced cancer patients suffering from depression after 56 days of treatment, compared with oral escitalopram.

The secondary objectives are:

- i- To assess the effectiveness of oral mirtazapine in poly-symptomatic advanced cancer patients suffering from depression compared with escitalopram on the following outcomes:
 - The experience of poly-symptomatology, poly-medication, and taking antidepressant agents and explore the dynamic of this experience between inclusion and 56 days.
 - The improvement of the following symptom intensity: depressive mood, pain, nausea, lack of appetite, vomiting, breathlessness, sleep disorders and anxiety at 28 and 56 days.
 - The improvement of the different functional capacities at 56 days.
 - The mitigation of the loss of weight at 28 and 56 days.
 - The use of medications to treat associated symptoms at 28 and 56 days.
- ii- To assess the safety of oral mirtazapine in poly-symptomatic advanced cancer patients suffering from depression compared with escitalopram from 7 days.
- iii- To assess the compliance to the treatments.

Methods

The trial will be a multicenter, prospective, randomized, open-labelled, controlled trial based on a mixed-method methodology using parallel groups, of oral mirtazapine (intervention) compared with oral

escitalopram (control), with a 56-day follow-up. Semi-structures interviews will be performed on a purposive sample for qualitative outcomes. The 418 participants will be followed-up on day 7, 14, 28 and 56 for a 56-day period. A sub-group of participants will be invited to

take part in qualitative interviews at baseline and day 56. Recruitment of participants for the qualitative part will be based on a purposive sampling. An overview of the study (Fig. 1) and an overview of the study events (Table 1) are provided below.

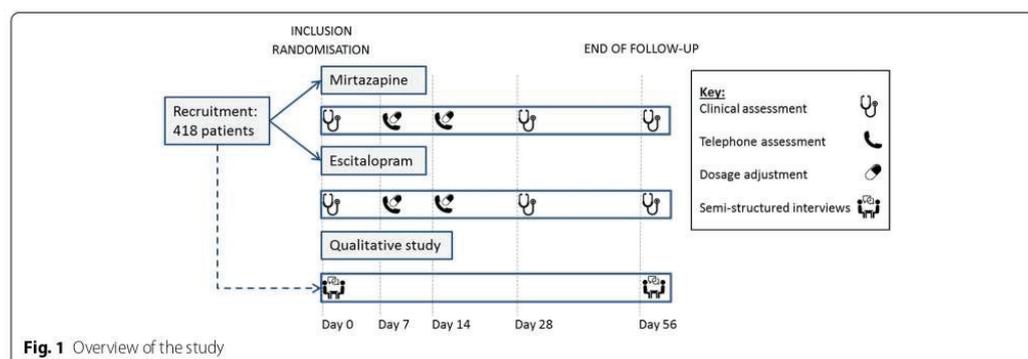


Table 1 Overview of the study events for each participant during the follow-up period

| STEPS | Screening | Inclusion Randomisation | V2 Telephone call | V3 Telephone call | V4 Clinical assessment ^c | V5 Clinical assessment ^c |
|--|------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Time | J-14 à J-2 | J0 | J7 ± 1j | J14 ± 1j | J28 ± 3j | J56 ± 3j |
| Actions | | | | | | |
| Inclusion and non-inclusion criteria | X | X | | | | |
| ECG et postural hypotension test | | X | | | | |
| Study information delivery | X | X | | | | |
| Informed consent | | X | | | | |
| MADRS | X | (X) ^b | | | X | X |
| HADS-D | X | (X) ^b | | | X | X |
| QLQ-C30 | | X | | | X | X |
| ESAS12-F | | X | | | X | X |
| ASEC | | X | X | X | X | X |
| Factor 1 of the MARS | | | | | X | X |
| Clinical assessment: weight, blood pressure, Performans Status | | X | | | X | X |
| Treatment list | | X | | | X | X |
| Sociodemographic data ^a | | X | | | | |
| Randomisation | | X | | | | |
| Treatment doses adaptation | | X | (X) | X | X | X |
| Adhesion to treatment assessment (pill count) | | | | | X | X |
| Semi-structured interviews | | X | | | | X |
| Side effects | | X | X | X | X | X |

^a **Socio-demographics:** date of birth, marital status, number of children, declared level of autonomy/dependence, professional position, way of life, kind of home support, cancer type, stage of the cancer, prior and current cancer treatments, personal background of psychotropic drugs use, the existence of a psychological or nutritional follow-up (and frequency of it)

^b **HADS-D/MADRS:** if not available at the time of screening or older than 7 days old

^c **Clinical assessment:** might be performed using teleconsultation if needed

Population

Our study has interest in the population of adult patients suffering from an advanced cancer, who are diagnosed from a depressive syndrome and are experiencing at least another symptom.

Sample Size

Based on an expected standard deviation of 26 in our primary outcome (The Global health Status), and considering a correlation of 0.5 between inclusion and day 56 (corresponding in a standard deviation of the variation of the GHS score of 26 between baseline and day 56), and expecting a moderately clinically significant difference of 8 points between groups, it will be necessary to include 418 participants (bilateral test, alpha risk of 0.05, power of 0.8, attrition 0.2).

Considering the risk of lost to follow-up due to our population global condition, we considered an attrition rate of 20% when calculate the sample size.

Inclusion and non-inclusion criteria

Inclusion and non-inclusion criteria are summarized in Table 2.

There is no unanimous definition of advanced cancer. Scientific societies mainly agree to define advanced cancer as conditions that cannot be cured in the current state or science (Canadian cancer society, ESMO, [14]). However, they disagree with including the metastatic status (ESMO, [14]), impossibility to perform surgery (ESMO), or lack of response to first line treatments (CCS).

Based on these various definitions, in our study, we will rely on the following definition: “cancers that cannot be cured, and that, in the case of metastatic cancer, have usually spread from where they started to other parts of the body;” [15] in addition to “cancers that progress after a second line specific treatment or primary location of cancer that is unresectable”.

Patients will be considered to have a depressive syndrome if their Hospital Anxiety and Depression Scale-D score rates over 11(37), and if the clinical assessment supported by the results from the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (38), confirm the diagnosis and the need for an antidepressant treatment.

Recruitment sites

Eleven French centers will handle recruitment. All centers have specialized palliative care services on site, including a palliative care unit. All of them take care of advanced cancer patients on a regular basis. The centers are seven University Hospitals, two Comprehensive

Cancer Centers, one Public Hospital and one non-profit private hospital.

For practical justifications, the recruitment for the qualitative part of the study will be made only in one center. Centers are located in various French regions.

Study procedure

Recruitment and inclusion procedure

A screening for potential participants will be made by clinical teams in oncology or palliative care, during consultations, day hospital or conventional hospitalization. The principal investigator will be informed of every potential participant. He will verify inclusion and non-inclusion criteria. If the potential participant fulfils all requirements, the principal investigator will meet the patient to give information about the study (and about the qualitative part of it if needed).

Then the participant will be called at least 48 h after having received the oral and written information. They will be asked if they want to part to the study. If positive, an appointment for inclusion, randomization and baseline assessment will be booked. At inclusion, participants will sign an informed consent to participate. For those who will take part in the qualitative part, they will receive separate information and sign a specific consent form.

At inclusion, participants will be clinically examined with a postural hypotension test and an ECG if no prior ECG is available. If the participant does not have any non-inclusion criteria, he will be enrolled in the study and receive an anonymity code generated by the ENNOV Clinical software. Socio-demographic data will be collected. The participant will have to fulfil the EORTC QLQ-C30, Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (HADS-D), Edmonton Symptom Assessment Scale 12 French (ESAS-12F), and Antidepressive Side-Effect Checklist (ASEC) questionnaires. The principal investigator will fulfil the MADRS questionnaire and assess the patient's Performance Status. If needed, the principal investigator will be able to ask for a psychiatric opinion.

Randomization

On the day on inclusion, participants will be randomly assigned to one of the two arms of the study by the ENNOV Clinical software. We will use the minimization method. Due to the important influence on quality of life, the Performance status, and the number of symptoms for which intensity is over 3 will be considered during randomization. The inclusion centre will also be considered.

Intervention and comparator

Mirtazapine will be compared to another antidepressant drug to avoid confusion bias in improving

Table 2 Inclusion and non-inclusion criteria

| Inclusion criteria | Non-inclusion criteria |
|--|---|
| Being over 18 years old | Being treated with an antidepressant agent during the four weeks before inclusion |
| Suffering from an advanced cancer | Having had a hypersensitivity event to mirtazapine, escitalopram of any excipient |
| Having a clinically estimated life expectancy over 3 months | Having had a prior inefficient treatment with mirtazapine or escitalopram Having postural hypotension or arterial systolic hypotension inferior to 90 mmHg measured following the guidelines of the European Society of Cardiology |
| Being diagnosed from having a depressive syndrome by a Hospital Anxiety and Depression Scale-D over 11 | Having a QT interval over 420 ms Having uncontrolled heart rhythm disorder or uncontrolled conduction disorder |
| Being in need of an antidepressant treatment | Having had or having bipolar disorder |
| Suffering from at least one under-controlled symptom (defined as a score over 3 on the Edmonton Symptom Assessment Scale) among: pain, nausea, vomiting, breathlessness, lack of appetite, sleep disorders, or anxiety | Having uncontrolled seizure or epilepsy (relative non-inclusion criteria needing a neurology specialist opinion) |
| Having or not a cancer treatment | Having or having a history of closed-angle glaucoma |
| Being able to understand the information related to the study, and to sign informed consent | Having bone marrow aplasia |
| Having agreed to take part in the study | Practicing breastfeeding or being pregnant Women of childbearing age with no contraception method Having a treatment with: - Monoamine oxidase inhibitors (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazid, Nialamide, Phenelzine, Tranylcypromine, Iproniazid, Iproclozide, Toloxatone, Linezolid, Safinamide, Rasagiline) - One of the following antiarrhythmic drugs: Flecainide, Propafenone, any class IA and III antiarrhythmic drug (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, procainamide, sparteine, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosylate, bunafatine, dofetilide, Ibutilide, tedisamil, dronedarone) - Antipsychotic drugs (phenothiazine antipsychotics, pimozide, haloperidol) - Linezolid, sparfloxacin, moxifloxacin, macrolids (IV erythromycin, josamycin, clarithromycin, telithromycin), pentamidine, halofantrine, HIV protease inhibitors (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, Indinavir), azolic antifungal agents (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole) - Mizolastine and Cimetidine - Ticlopidine - Metoprolol - Methadone - Ketamine - Triptan drugs - Dapoxetine - St. John's wort - Antidepressant drug - Any other medication known to cause prolonged QT intervals |
| Being able to fill Patient Reported Outcomes questionnaires | Having genetic galactose intolerance or glucose-galactose malabsorption Having one of the following electrolyte disorders not corrected at the time of inclusion: hyponatremia, hyperkalemia, hypokalemia, hypermagnesemia, and hypomagnesemia |
| Being available to be called on days 7 and 14 | Having end-stage renal disease with a creatinine clearance inferior to 15 ml/min calculated using the Cockcroft's formula |
| Having a social security affiliation | Having hepatic failure Having legal incapacity |

health-related quality of life due to the lone antidepressant effect of mirtazapine. Escitalopram has been chosen as a comparator because it is, like mirtazapine, effective in treating depression in advanced cancer [16],

with few medication interactions [17], but no effect on poly-symptomatology is expected.

Both drugs will be used following the usual practice for depression. They will be introduced at a low dose

Table 3 Doses escalation during the study follow up

| | Starting doses – Day 0 | Day 7 | Day 14 | Day 28 |
|--|--|---|---------------------|--------|
| | Mirtazapine: 15 mg Escitalopram: 10 mg (or 5 mg for patients older than 65) | | | |
| Excessive drowsiness (CTCAE grade 1 or rated moderate or severe using the ASEC) | | <i>For patients under 65 in the escitalopram arm: decrease to 5 mg</i> <i>For every other patients: Stop the treatment</i> | | |
| Any severe adverse effect or serious adverse event (CTCAE grade > 3 or rated severe using the ASEC) | | <i>Stop the treatment</i> | | |
| Moderate adverse event (CTCAE grade 2 or rated moderate using the ASEC) | | Decrease the dosage (Or treatment stop if already at the lower dosage) | | |
| Mild adverse event (CTCAE grade 1 or rated mild using the ASEC) | | No dose adjustment | | |
| No adverse event | Inadequate symptoms' control (ESAS > 3) | No dose adjustment (or increase the dosage if escitalopram has been started at 5 mg) | Increase the dosage | |
| | Adequate symptoms' control (ESAS ≤ 3) | No dose adjustment | | |

regularly increase at day 7, 14 and 28 depending on the expected benefits from a higher dose and potential dose-dependent side effects. (Table 3).

Follow-up procedure

Follow-up will be made on a regular basis during a 56-day period.

Patients will be called by a research assistant on days 7 and 14 to screen for side effects using the ASEC scale. If any adverse event is screened a clinical opinion will be sought for dose adaptation based on predefined criteria. On day 14, escalation of dose will be prescribed by the PI if symptoms are still under controlled (the corresponding ESAS12-F subscale rated over 3) and in the absence of limiting side effect evaluated using the ASEC and Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0.

Clinical assessment will occur on day 28 (more or less 3 days). This assessment is meant to be made physically; however, if the patients' condition of public-health situation demands it, it will be performed using teleconsultation. During this consultation, the patient will fulfil the EORTC QLQ-C30, ESAS -12F, HADS-D, and ASEC questionnaires. The PI will weigh the participant, count the number of pills that remains to the patient, evaluate the Performance Status and fill the MARDS. Considering all available data (tolerance, side-effects and symptom control), the PI will make the decision regarding the escalation of treatment dose.

During the final evaluation, on day 56, the patient will fulfil the EORTC QLQ-C30, ESAS -12F, HADS-D, ASEC, and factor 1 of the Medication Adherence Rating Scale (MARS) questionnaires. The PI will weigh the participant, count the number of pills that remains to the patient, evaluate the Performance Status and fill the MADRS.

Outcomes assessment

The outcomes will mainly be assessed using patients reported outcome measurements (PROMs) to better reflect the patients' experience associated with the evaluated treatment. As depressive self-assessment of depressive state might not capture dynamic changes in depressive mood, the depressive mood assessment will rely on a self-assessment, a hetero-assessment and a composite criterion.

The primary outcome will be difference in the health related quality of life, measured at baseline and day 56 using the Global Health Status (GHS) score derived from the EORTC-QLQ-C30 [18–20]. We will consider that a small difference in the GHS score will be between 4 and 8, and a medium difference will be over 8 between baseline and day 56 [21, 22].

The secondary outcomes will include the improvement in the patient's dynamic experience between baseline and day 56 of the negative experience of symptoms, explored using semi-structured interviews focusing on

the experience of symptoms, polymedication and taking antidepressant drugs.

The proportion of symptoms, for each patient, that have been reported as less intense using the ESAS-12F scale between baseline and day 56 if they were reported at baseline, among: depressive mood, pain, nausea, vomiting, loss of appetite, breathlessness, sleep disorders, and anxiety. A lesser degree of intensity will be considered from a 1 point difference [23].

The improvement in the intensity of each symptom using the ESAS-12F subscales between baseline, day 28 and day 56, if they were reported at baseline. A modification in the symptom's intensity will be considered from a 1 point difference [23].

Any improvement in depressive mood will be assessed using the HADS-D scale and considering a modification in the patient's mood from a 1.5 points difference between baseline, day 28 and day 56 [24]. We will also use a hetero evaluation scale, the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) to compare depressive mood between baseline, day 28 and day 56. A difference over 1.9 points will be considered as significant [25]. A composite criterion of both scales' improvement will also be assessed between baseline, day 28 and day 56 [24, 25].

The proportion of patients having an improvement in the different EORCT-QLQ-C30 functioning scales will be compared between baseline, day 28 and day 56. The following cut-offs will be used for defining significant changes: 3 points for the Cognitive Functioning, 2 points for the Physical functioning, and 6 points for the Emotional Functioning and Role functioning [26, 27]. Financial functioning will not be assessed as the French health care system does not fit with this evaluation (cancer care is free of charge to the patient).

Weight variations will be assessed between baseline, day 28 and day 56.

The use of painkillers will be assessed using the proportion of patients that had stable ($\pm 20\%$) morphine oral equivalent between baseline, day 28 and day 56. For other symptomatic treatments, the proportion of patients that increased the doses (or had new symptomatic treatment) between baseline, day 28 and day 56 will be assessed.

The security of use will be assessed using the number of new adverse effects reported using the ASEC on day 14, 28 and 56 and compared with baseline. Adverse events will also be recorded and graded using the CTCAE V4.0. The ESAS12-F subscales for drowsiness, fatigue and constipation will be used to compare these symptoms between baseline, day 28 and day 56. A higher degree of intensity will be considered from a 1 point difference [23].

Finally, adherence to medication will be assessed using the MARS and Proportion for Days Covered at day 56 [28].

Statistics

The mean Global Health Status (GHS) in our population has been estimated to 37.5 ± 10.4 [29] or 39 ± 26 [30]. Considering a standard deviation equal to 26 under the hypotheses that (i) the variance of the GHS score at inclusion and at day 56 are equal, and that (ii) the correlation between the score at day 0 and day 56 is equal to 0.5, and expecting a clinically significant change in the GHS of 8 points between day 0 and day 56, we calculated that 167 participants are needed in each group for an 80% study power. Considering the high risk of attrition in our population, we increased by 20% the number of participants needed, resulting in a total number of patients needed to 418 participants.

Analyses will be performed in intention to treat. The intention to treat population will be defined as all patients included in the study, regardless if they are assessed for the primary outcome or not. A modified intention to treat population will be defined as the intention to treat population without participants deceased before the end-point or for whom the primary outcome is missing.

Analyses will be performed using the SAS 9.4 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), considering an alpha-risk of 0.5.

Qualitative part procedure

We will perform a qualitative comparative analysis of semi-structured interviews.

Only patients from the coordination center will be offered to take part in this sub-study.

Legal and administrative considerations

The current protocol has been approved by the Committee for Persons Protection Sud Est I. On the 17/12/2020 with reference MEDAECPP-2020-10-00,020.

The study fulfilled all administrative requirements for clinical trials under the French law.

No data monitoring committee will set up. The sponsor will handle data monitoring twice a year for the time of the study and following the French legal requirements.

The study design complies with the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement, and the current protocol complies with the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) [31].

Discussion

If mirtazapine is proven to be efficient in improving patients' quality of life, independently of its antidepressant effect, in advanced cancer poly-symptomatic

patients would constitute a major progress. Additionally, this study might highlight target symptoms that could be relieved using mirtazapine and potential target symptom clusters.

This could allow limiting polypharmacy in advanced cancer patients by offering a new therapeutic option well tolerated in this frail population. Additionally, this would mitigate the risk of adverse event and drugs interaction in this population often affected by polypharmacy due to numerous conditions and symptoms. This would constitute a major step for patients' security. As mirtazapine is a very cheap drug, this would also contribute in limiting health care expenditures.

Besides limiting polypharmacy, several symptoms have very limited therapeutic options currently available. This is the case for cancer anorexia. Few drugs, including megestrol acetate and corticoids, have been proven to be effective in improving appetite. However, they have important side effects, limiting their use in the overall advanced cancer population. As mirtazapine is expected to be well tolerated, any effectiveness in improving appetite might open an interesting therapeutic way for anorexia in advanced cancer.

For breathlessness treatment, no drug is currently licensed in the European Union. Morphine has been evaluated many times, but its effectiveness is still under debate. King's College London recently launched an ambitious project aiming to assess the effectiveness of mirtazapine in alleviating breathlessness in chronic lung disease [32]. Results from this wide UK randomized control trial and from our study could motivate considering licensing mirtazapine in treating this symptom.

Additionally, mirtazapine is available in many countries under the shape of orodispersible tablets. This galenic form ensures its use for most cancer patients, including those who have swallowing disorders, intestinal obstruction or any other contraindication for oral intakes, while limiting venous access when not necessary.

Beyond the potential benefits to the patients and public health this study will inform further researches by providing information on advanced cancer patients' quality of life, their experience of polysymptomatology and polypharmacy. This will also provide information on further researches on mirtazapine. Finally, feedback from this mixed-method randomized-controlled trial will provide useful information to subjective and objective aspects of research in palliative care patients' quality of life, and thereafter suggests future methodological improvements.

Limitations

For practical reasons, the current trial will be an open-trial. A recent modification in grading the evidence does not inevitably consider open-labeled trials as subject to

important biases. Despite this new grading system, a blinded trial would have probably provided better evidence. To avoid biases, analyses, including qualitative analyses, will be performed by blinded researchers [33]. In this purpose, the researcher that will transcribe the semi-structured interviews verbatim will remove any identifiable data in the verbatim and blind them for randomization arm. This researcher will not take part in qualitative analyses.

Abbreviations

ASEC: Antidepressant Side-Effect Checklist; CCS: Canadian Cancer Society; CTCAE V4.0 / CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events Fourth Version; ECG: Electrocardiogram; EORTC QLQ-C30 / QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30; ESAS 12F: Edmonton Symptom Assessment Scale 12 French; ESMO: European Society for Medical Oncology; GHS: Global Health Status; HRQoL: Health-Related Quality of life; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale—Depression; MARS: Medication Adherence Report Scale.

Acknowledgements

We would like to thank the members of the methodological committee of the Hospices Civils de Lyon that made valuable remarks on the protocol.

Authors' contributions

All authors read and approved the current manuscript. GE: Designed the whole project, wrote the study's protocol. MA: Has a significant impact on administrative duty management, handled legal requirements, reviewed the protocol, and approved its final version. LV: Has a significant impact on administrative duty management, handled legal requirements, reviewed the protocol, and approved its final version. EPC: Coordinates the clinical side of this study, she reviewed the protocol, and approved its final version. FS: Has reviewed the protocol, developed the statistical analysis plan, and approved its final version. JH: Co-coordinated the project development, methodologically reviewed the protocol (for the quantitative section), and approved its final version. OG: Co-coordinated the project development, reviewed the protocol, and approved its final version.

Funding

This trial received 213 000 euros from the Interregional call for Hospital Programs of Clinical Research (PHRC-I: *Programme Hospitalier de Recherche Clinique—Interrégionale*), granted by the French General Direction of Healthcare Offer (DGOS: *Direction Générale de l'Offre de Soins*) – French ministry of Health. The funder is French national public body that mandated experts to fully peer-review the protocol, approved the protocol, supports the costs issued from the study to the maximum amount of 213 000 euros and will follow the study enrollment rate and final result. It has no competing interest in the medication tested in the study. The funding body reviewed the protocol. They will not interfere with the data collection, data analysis or interpretation.

Availability of data and materials

The current protocol is labeled by the number NCT04763135 on ClinicalTrials.gov.

The current protocol is labeled by the number 2020-002,994-90 on the European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database.

Other data are available upon reasonable request to the corresponding author.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study protocol and consent form have been approved on the 07/12/2020 by the Committee for Persons Protection Sud Est I (CPP: *Comité de Protection des Personnes*). The decision has been labeled by the approval number MEDAECP-2020-10-00020.

6.3. Annexe 5 : Réponses aux demandes complémentaires de l'ANSM et accord de l'ANSM

| | |
|---|---|
|  Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation | Document type DOCUMENT DE RÉPONSE AUX DEMANDES D'INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES |
|---|---|

RÉPONSES AUX DEMANDES D'INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES ET MODIFICATIONS AU COURRIER DE L'ANSM
DU 07/12/2020

Lyon, le 25 mai 2023

Titre de l'étude :

Efficacité et sécurité d'usage de la MIRTazapine comparée à l'escitalopram par voie orale dans la Poly-symptomatologie associée au cancer.

MIR-P

Numéro Enregistrement : EudraCT 2020-002994-90

Réf promoteur : 69HCL20_0032

Investigateur Principal : Dr. Guillaume ECONOMOS
Service de Soins Palliatifs
Centre Hospitalier Lyon Sud
165, Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre-Bénite
guillaume.economos@chu-lyon.fr
04 78 86 28 20

et

Equipe Mixte de Recherche HCL/UCBL 3738
Centre pour l'Innovation en Cancérologie de Lyon – CICLY
Faculté de Médecine Lyon-Sud
BP12, 69310 Pierre-Bénite Cedex, France
06.68.05.71.46
Economos.guillaume@gmail.com

Promoteur: Hospices Civils de Lyon
3 Quai des Célestins
69229 Lyon cedex 2

Liste des documents modifiés :

- MIR-P_Protocol_V1.1 du 13/12/2020

- MIR-P_2020-12-13_Résumé Protocole_V1.1

3. Concernant l'évaluation des données cliniques : absence de question

3 - 1. Critères de non-inclusion

3 - 1.1 Je vous demande d'ajouter un critère de non-inclusion indiquant que les patients ayant été précédemment traités par escitalopram avec une efficacité jugée insuffisante ne peuvent pas être inclus dans l'essai. En effet, ces patients seraient exposés à une perte de chance s'ils étaient randomisés dans le bras escitalopram de l'essai.

Réponse :

Je vous remercie pour cette remarque utile afin d'éviter toute perte de chance pour les patients il me semble bien légitime d'ajouter ce critère de non inclusion. De manière similaire, il apparaît également pertinent d'exclure les patients qui ont été antérieurement traité de manière inefficace par mirtazapine.

J'ai ajouté le critère de non inclusion suivant :

« 3. Ayant été antérieurement traité par escitalopram ou mirtazapine pour un syndrome dépressif et de manière inefficace. »

3 - 1.2 Considérant les RCP de mirtazapine et d'escitalopram, je vous demande de justifier l'absence des critères de non-inclusion suivants, et de les ajouter au protocole le cas échéant et ce, afin d'assurer la sécurité des patients inclus dans l'essai :

- Insuffisance hépatique, en particulier si celle-ci est sévère.

En effet, la rubrique 4.2 du RCP de mirtazapine indique que ces patients n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques

Réponse :

Je vous remercie de cette remarque.

La mirtazapine étant majoritairement métabolisée par le foie via les cytochromes P450 (principalement la CYP 3A4), l'insuffisance hépatique sévère doit effectivement faire l'objet de précautions quant à son usage (cf : Anttila SAK, Leinonen EVJ. A Review of the Pharmacological and Clinical Profile of Mirtazapine. CNS Drug Reviews. 7 juin 2006;7(3):249-64.). Dans ce cadre, et, afin d'éviter tout risque lié à l'inclusion de ces patients, j'ai ajouté le critère de non inclusion suivant :

« 15. Atteint d'une insuffisance hépato-cellulaire. »

Par ailleurs, ce nouveau critère de non inclusion supprime dès lors la nécessité d'une introduction à demi-dose. On proposera alors une introduction à dose normale pour tous les sujets (sauf escitalopram chez les sujets de 65 ans ou plus). Ceci a été modifié en conséquence dans le protocole.

- Insuffisance rénale modérée (< 40 ml/min).

Réponse :

Je vous remercie d'avoir relevé cette partie de la RCP qui est en désaccord avec le protocole.

En pratique, l'élimination étant, comme cité précédemment, principalement hépatique, l'utilisation de la mirtazapine chez l'insuffisant rénal n'est pas contre-indiquée. Les recommandations européennes (Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant. oct 2012;27(10):3736-45.) font état d'une introduction à la dose de 15 mg pour les insuffisant rénaux ayant un eGFR comprise entre 15 et 30mL avec augmentation précautionneuse des doses. Le schéma d'adaptation des doses et la mise en place d'un recueil des effets indésirables systématique avant décision (ou non) d'augmentation des doses me semblent permettre une sécurité optimale chez ces patients.

Néanmoins afin d'alerter les investigateurs sur ce point de vigilance, j'ai ajouté au protocole les paragraphes suivants :

5.2 Critères de non-inclusion : « L'insuffisance rénale de stade inférieure ou égale à 4 (évaluée par une clairance de la créatinine calculée par la méthode de Cockcroft (eGFR) supérieure à 15 mL/min) n'est pas un critère de non-inclusion. En revanche, chez ces sujets fragiles, une vigilance accrue des effets indésirables des traitements sera demandée avant toute augmentation des posologies. »

6.1 Traitement à l'étude : « Pour notre étude, il sera demandé une vigilance accrue des effets indésirables avant toute augmentation de la posologie chez les patients insuffisants rénaux. »

Par ailleurs, un paragraphe « 8.1.8 vigilance accrue des effets indésirables des traitements en populations spécifiques » a été ajouté au protocole :

« L'utilisation des ISRS et apparentés (dont l'escitalopram et la mirtazapine) doit faire l'objet de précautions particulières dans certaines populations en raison du risque accru d'effet indésirable. Lors du renseignement du eCRF, les conditions liées à des précautions particulières seront recueillies. Ceci permettra de mettre en place un rappel systématique au praticien de l'existence d'une situation nécessitant une vigilance accrue lors de l'évaluation initiale ou de la réévaluation des traitements. Avant validation de l'évaluation initiale ou de la réévaluation des traitements, le clinicien devra confirmer qu'il elle a bien pris en compte la situation clinique particulière si elle existe.

Ces situations cliniques nécessitant une vigilance accrue des effets indésirables sont les suivantes :

- Le patients atteints d'une insuffisance rénale de stade inférieure ou égale à 4 (évaluée par une clairance de la créatinine calculée par la méthode de Cockcroft (eGFR) supérieure à 15 mL/min). En effet, malgré une métabolisation majoritairement hépatique des traitements, une diminution de la fonction rénale peut entraîner une augmentation des taux sériques des molécules et de leurs métabolites entraînant un risque potentiellement accru d'effets indésirables [...] »

- Aplasie médullaire en raison du risque de granulocytopenie ou d'agranulocytose qui a été rapporté avec la mirtazapine. Ces cas, bien que rares, peuvent être d'évolution fatale, en particulier chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Réponse :

Je vous remercie de cette remarque et ai ajouté au protocole ce critère de non-inclusion.

Le critère de non-inclusion « 10. Aplasie médullaire » a été rajouté à la liste des critères de non-inclusion.

- Pathologie cardiaque, comme une angine de poitrine, un infarctus du myocarde récent, une coronaropathie, une bradycardie significative ou une insuffisance cardiaque non équilibrée. A cet égard, le critère de non-inclusion #5 est considéré insuffisant.

Réponse :

Je vous remercie de soulever ce point. En pratique les RCP des deux produits ne mentionnent pas de contre-indication stricte à l'utilisation de la mirtazapine ou de l'escitalopram chez les patients présentant les pathologies sus-citées mais simplement des précautions d'utilisation. La littérature scientifique est peu abondante sur le sujet, mais les données sont en faveur d'une utilisation sécuritaire de la mirtazapine chez les patients atteints de pathologies cardiaques (Whooley MA. Depression and Cardiovascular Disease: Healing the Broken-Hearted. JAMA. 28 juin 2006;295(24):2874. - The Safety, efficacy, and tolerability of pharmacological treatment of depression in patients with cardiovascular disease: A look at antidepressants and integrative approaches Chang L, Liu N - Heart Mind. 2017; 1(1):8-16). La National Health Service propose d'ailleurs l'utilisation de la mirtazapine en alternative aux ISRS en cas de coronaropathie nécessitant des traitements cardiotropes à risque d'interactions médicamenteuses avec les ISRS (UKMi NHS. What is the antidepressant of choice in coronary heart disease?. Oct 2018. Disponible sur: https://www.sps.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/10/UKMi_QA_Antidepressants-in-IHD_Oct18.doc).

Dans ce cadre, il ne me paraît pas préférable pour ces patients de les exclure du protocole. En revanche, une surveillance accrue de la part des praticiens semble importante et j'ai ajouté les termes « patients atteints de pathologies cardiaques telles que l'angor, une cardiomyopathie ischémique, un infarctus du myocarde récent, une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque non équilibrée » aux recommandations de vigilance accrue aux effets indésirables mentionnée précédemment et apparaissant à la rubrique 8.1.7 sous la forme suivante :

« L'utilisation des ISRS et apparentés (dont l'escitalopram et la mirtazapine) doit faire l'objet de précautions particulières dans certaines populations en raison du risque accru d'effet indésirable. Lors du renseignement du eCRF,

les conditions liées à des précautions particulières seront recueillies. Ceci permettra de mettre en place un rappel systématique au praticien de l'existence d'une situation nécessitant une vigilance accrue lors de l'évaluation initiale ou de la réévaluation des traitements. Avant validation de l'évaluation initiale ou de la réévaluation des traitements, le clinicien devra confirmer qu'il.elle a bien pris en compte la situation clinique particulière si elle existe.

Ces situations cliniques nécessitant une vigilance accrue des effets indésirables sont les suivantes :

- [...] Les patients atteints de pathologies cardiaques telles que l'angor, une cardiomyopathie ischémique, un infarctus du myocarde récent, une coronaropathie ou une insuffisance cardiaque non équilibrée doivent faire l'objet d'une surveillance accrue des risques d'effets indésirables sur le système cardio-vasculaire. Par ailleurs, la fragilité de ces patients les expose à des risques d'effets indésirables des autres systèmes motivant une vigilance accrue également des effets indésirables non cardio-vasculaires.
- [...] »

- Patients présentant un allongement acquis ou congénital de l'intervalle QT, ainsi qu'en association avec d'autres médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT. A cet égard, le critère de non-inclusion #4 est considéré insuffisant.

Réponse :

Je vous remercie de cette remarque.

Afin d'exclure les médicaments à risque d'allongement du QT, nous avons inclus le critère de non-inclusion « 13. Patient ayant un traitement en cours ou envisagé par [...] Méthadone, Kétamine, Inhibiteur de la Monoamine oxydase antiarythmique de classe IA ou III, antipsychotiques, astémizole, mizolastine [...] » qui inclue les principaux traitements connus comme à risque d'allongement du QTc. Par mesure de précaution, j'ajoute à ce critère la mention « ou tout autre traitement connus pour induire un allongement de l'intervalle QT ».

Les critères 5 et 13 répondent ainsi à votre remarque.

- Diabète non contrôlé.

Réponse :

Je vous remercie de soulever ce point.

Effectivement, la mirtazapine, à l'instar d'ailleurs de l'escitalopram, peut entraîner une prise de poids hypothétiquement à l'origine d'un déséquilibre du diabète. Néanmoins cela ne représente pas une contre-indication en population palliative dans la mesure où les objectifs de contrôle glycémique dans les populations atteintes de pathologies terminales sont plus modestes et feront l'objet d'une surveillance moins accrue (King EJ, Haboubi H, Evans D, Baker I, Bain SC, Stephens JW. The management of diabetes in terminal illness related to cancer. QJM. 1 janv 2012;105(1):3-9.). Par ailleurs, les objectifs à long termes du contrôle optimal des glycémies sont moins pertinents dans ces populations que l'objectif principal d'amélioration de la symptomatologie à court terme.

Dans le cadre spécifique des patients traités par insulinothérapie, le contrôle glycémique et l'adaptation des posologies d'insuline est lié au traitement par insulinothérapie et les potentielles modifications des besoins en insuline seront monitorés de manière habituelle par le suivi de la glycémie capillaire dans le cadre du traitement par insuline.

Dans ce contexte, un diabète même déséquilibré ne me semble pas devoir constituer un critère de non-inclusion et, l'introduction de mirtazapine ne va pas modifier l'attitude thérapeutique qui doit être modulée pour chaque patient en fonction de son état clinique. L'évaluation doit rester clinique, individualisée, et centrée sur les symptômes du patient (Munshi, M. N., Florez, H., Huang, E. S., Kalyani, R. R., Mupanomunda, M., Pandya, N., ... Haas, L. B. (2016). Management of Diabetes in Long-term Care and Skilled Nursing Facilities: A Position Statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care, 39(2), 308–318. doi:10.2337/dc15-2512).

Enfin, les récentes données épidémiologiques et pré-cliniques tendent même à monter un effet hypoglycémiant de la mirtazapine et ce, malgré une prise de poids (Hennings JM, Heel S, Lechner K, Uhr M, Dose T, Schaaf L, et al. Effect of mirtazapine on metabolism and energy substrate partitioning in healthy men. JCI Insight. 10 janv 2019;4(1):e123786.

- Himmerich H, Fulda S, Schaaf L, Beitinger PA, Schuld A, Pollmacher T. Changes in Weight and Glucose Tolerance During Treatment With Mirtazapine. Diabetes Care. 1 janv 2006;29(1):170-1. - Bektur E, ŞAHİN E, Baycu C. Mirtazapine

may show anti-hyperglycemic effect by decreasing GLUT2 through leptin and galanin expressions in the liver of type 1 diabetic rats. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. June 2019).

- Patients dont la tendance aux hémorragies est connue, en raison des troubles hémorragiques cutanés, tels qu'ecchymoses et purpura ayant été décrits avec les ISRS.

Réponse :

Je vous remercie de cette remarque.

Si on en croit les données de la littérature, la mirtazapine ne présente pas plus de risque de saignement que les autres ISRS (Na K-S, Jung H-Y, Cho S-J, Cho S-E. Can we recommend mirtazapine and bupropion for patients at risk for bleeding?: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders. janv 2018;225:221-6.), ainsi, si l'investigateur juge que le patient nécessite l'introduction d'un traitement antidépresseur (critère d'inclusion 5), il est légitime de proposer la mirtazapine ou l'escitalopram.

Devant le peu de données sur la sécurité d'usage de ces antidépresseurs chez les patients à risque hémorragique, une surveillance accrue de la part des praticiens peut être proposée. Le critère « tendance hémorragique connue » a été ajouté aux paragraphes sur les précautions accrues de surveillance et apparaît comme suit à la rubrique 8.1.7 « vigilance accrue des effets indésirables en populations spécifiques » :

« L'utilisation des ISRS et apparentés (dont l'escitalopram et la mirtazapine) doit faire l'objet de précautions particulières dans certaines populations en raison du risque accru d'effet indésirable. Lors du renseignement du eCRF, les conditions liées à des précautions particulières seront recueillies. Ceci permettra de mettre en place un rappel systématique au praticien de l'existence d'une situation nécessitant une vigilance accrue lors de l'évaluation initiale ou de la réévaluation des traitements. Avant validation de l'évaluation initiale ou de la réévaluation des traitements, le clinicien devra confirmer qu'il.elle a bien pris en compte la situation clinique particulière si elle existe.

Ces situations cliniques nécessitant une vigilance accrue des effets indésirables sont les suivantes :

[...]
- Les patients à risque de troubles hémorragiques cutanés, ou tendance hémorragique connue, doivent faire rechercher de manière assidue des signes hémorragiques généraux et particulièrement cutanés en raison du risque majoré décrit de troubles hémorragiques sous ISRS et apparentés.
[...]

- Patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques en raison du risque d'aggravation des symptômes psychotiques pouvant survenir en cas d'administration d'antidépresseurs à ces patients et du risque de majoration des pensées paranoïdes.

Dans le cas où ces critères de non-inclusion ne seraient pas ajoutés au protocole, je vous demande de prévoir une surveillance additionnelle pour ces patients de l'inclusion à la sortie de l'essai, qu'il vous conviendra de détailler dans le protocole.

Réponse :

Je vous remercie de cette remarque.

Le critère d'exclusion « trouble psychotiques » a été ajouté au critère « Atteint ou ayant un antécédent documenté de trouble bipolaire » de sorte que le critère de non inclusion soit à présent : « Atteint ou ayant un antécédent documenté de trouble bipolaire ou de trouble psychotique ».

3 - 1.3 Je vous demande de modifier le critère de non-inclusion #8 comme suit : atteint d'un glaucome à angle fermé ou patient avec antécédent de glaucome.

Réponse :

Je vous remercie de cette remarque et le critère correspondant a été modifié conformément à votre demande.

3 - 2. Traitements concomitants et critère de non-inclusion #11

Je vous demande de modifier le critère de non-inclusion #11 afin qu'il soit en accord avec la rubrique 6.5

Traitements associés autorisés et interdits du protocole, ainsi qu'avec les RCP de la mirtazapine et d'escitalopram. Il existe en effet une incohérence entre ce critère et la rubrique 6.5 du protocole.

Réponse :

Je vous remercie d'avoir noté cette incohérence du protocole. J'ai modifié le critère 13. Pour qu'il soit cohérent avec la rubrique 6.5.

« 13. Patient ayant un traitement en cours ou envisagé par

- Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazide, Nialamide, Phenelzine, Tranylcypromine, Iproniazide, Iproclozide, Toloxatone, Linézolide, Safinamide, Rasagiline) ;
- Anti-arythmiques de classe IA et III (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, procainamide, sparteine, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosilate, bunaftine, dofetilide, ibutilide, tedisamil, dronedarone) ;
- Antipsychotiques (dérivés de phénotiazine, pimozide, halopéridol) ;
- Les agents antimicrobiens suivants : sparfloxacin, moxifloxacin, érythromycine IV, pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine ;
- Anti-histaminique (mizolastine) ;
- Méthadone ;
- Kétamine ;
- Millepertuis ;
- Tout médicament antidépresseur.
- Tout autre traitement connus pour induire un allongement de l'intervalle QT. »

Par ailleurs, l'absence des traitements concomitants suivants dans le critère de non-inclusion #11 et la rubrique 6.5 (traitements concomitants pendant l'essai) est à justifier et/ou modifier :

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4, inhibiteurs de protéase du VIH, antifongiques azolés (incluant le kétoconazole), érythromycine, cimétidine ou néfazodone.
- Inhibiteurs du CYP2C19.
- Médicaments sérotoninergiques
- Médicaments abaissant le seuil épileptogène tels que méfloquine, bupropion et tramadol.
- Médicaments induisant une hypokaliémie/hypomagnésémie en raison du risque d'arythmies malignes.
- Association à des médicaments métabolisés principalement par le CYP2D6 et dont la marge thérapeutique est étroite.
- Patients traités par des anticoagulants oraux ou des médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire, en raison du risque d'hémorragie décrit dans la rubrique 4.4 du RCP d'escitalopram.

Réponse :

La mirtazapine est quasiment exclusivement métabolisée par la CYP3A4 et les inhibiteurs puissants de la CYP3A4 peuvent effectivement entraîner un risque de surdosage en mirtazapine, cependant, la majeure partie des surdosages en mirtazapine rapportés (RCP du produit) entraînent de légers symptômes. Le risque est en effet lié aux inhibiteurs puissants tels que les antiprotéases du VIH (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir), antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole) et macrolides (Erythromycine, josamycine, clarythromycine, télithromycine) peuvent en effet induire un sur-risque de surdosage. L'érythromycine (pour son effet sur l'intervalle QT) avait déjà été inclus à la liste des traitements interdits au protocole. J'ajoute les autres traitements inhibiteurs puissants de la CYP3A4 au critère de non-inclusion 13.

La cimétidine a été incluse au critère de non-inclusion 13.

La néfazodone est un médicament antidépresseur et est donc incluse dans la rubrique « tout médicament antidépresseur » déjà présente au critère de non-inclusion 13.

Concernant les médicaments sérotoninergiques, tous les antidépresseurs sérotoninergiques sont inclus à la rubrique « Tout médicament antidépresseur » du critère de non-inclusion 13.

La sibutramine a été suspendu à la commercialisation.

Le ritonavir est déjà dans la liste des critères de non-inclusion 13 au titre des inhibiteurs des protéases du VIH.

Le millepertuis est déjà dans la liste des critères de non-inclusion 13.

J'ajoute les triptans à la liste des critères de non-inclusion 13.

J'ajoute la dapoxétine à la liste des critères de non-inclusion 13.

J'ajoute le linézolide à la liste des critères de non-inclusion 13.

Concernant les autres traitements à risque de syndrome sérotoninergique, les opiacés (morphine, oxycodone, tramadol, fentanyl, buprénorphine, dextrometorphane), l'ondansétron et l'olanzapine sont des traitements largement utilisés en soins palliatifs et, exclure les patients suivant ces traitements semblerait disproportionné. Une surveillance clinique du syndrome sérotoninergique fait partie de la surveillance habituelle de ces traitements et l'évaluation de l'investigateur inclura cette surveillance de manière habituelle.

Concernant les traitements abaissant le seuil épiléptogène (Tramadol, bupropion et méfloquine), le critère de non inclusion 8 « Atteint d'une épilepsie non-contrôlée. En cas d'épilepsie simple, un avis neurologique sera requis pour envisager l'inclusion du patient. » me semble bien répondre à un impératif de précaution chez les sujets à risques.

Concernant les traitements hypomagnésémiants et hypokalémiants, ceux-ci forment des groupes de traitements très larges dont certains sont essentiels à l'amélioration symptomatique de certains patients

L'escitalopram est principalement métabolisé par la CYP2C19 et dans une moindre mesure par la CYP2D6.

Les médicaments à marge étroite métabolisés par la CYP2D6 sont le tamoxifène, le metoprolol, la flecaïne et le propafenone ([https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)), et les patients inclus au bras escitalopram ont un risque de surdosage avec ces traitements que j'inclue donc au critère de non-inclusion 13.

Les traitements inhibiteurs de la CYP2C19 sont le voriconazole et la ticlopidine ([https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)) que j'inclue au critère de non-inclusion 13.

Concernant la co-prescription avec des anticoagulants oraux ou médicaments connus pour altérer la fonction plaquettaire, les données récentes de la littérature semblent en faveur d'une innocuité de l'escitalopram dans le risque hémorragique (Quinn GR, Hellkamp AS, Hankey GJ, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the ROCKET AF Trial. J Am Heart Assoc [Internet]. 7 août 2018 [cité 11 déc 2020];7(15). Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.008755>). En tout état de cause, il me semble que devant le faible risque et le bénéfice attendu à un traitement antidépresseur, un simple surveillance clinique accrue des symptômes hémorragiques devrait permettre un suivi correct de ces patients. Par ailleurs, ceux-ci seront suivis et gradés selon le système CTCAE qui convient à cette évaluation.

3 - 3. Ajout d'examen à J0 (inclusion)

3 - 3.1 Je vous demande de confirmer qu'un ECG sera bien réalisé à J0 tel que mentionné dans le tableau récapitulatif (rubrique 7.2). En effet, il existe actuellement une incertitude sur ce point car le schéma général de cette même rubrique indique que l'investigateur vérifie la présence d'un ECG de moins d'un an, tout comme le paragraphe 7.3.1, ce qui n'est pas considéré acceptable au regard du risque d'allongement du QT ayant été décrit pour la mirtazapine et l'escitalopram.

Réponse :

Je vous remercie de cette demande de clarification. Dans la mesure où un ECG datant de moins d'un an ne serait pas recevable, j'ai uniformisé le document pour qu'il n'y ait plus d'ambiguïté et que l'ECG soit réalisé à l'inclusion de manière systématique.

3 - 3.2 Je vous demande d'ajouter un test de grossesse pour les femmes en âge de procréer (sauf cas décrits au paragraphe 7.3.2) et une mesure de la fonction rénale (créatinine) pour tous les patients à J0 (inclusion) dans le tableau récapitulatif (rubrique 7.2) afin que ce tableau soit en accord avec les critères de non-inclusion décrits à la rubrique 5.2 du protocole. Ces mesures devront également apparaître dans le paragraphe 7.3.2 Visite d'inclusion et randomisation.

Réponse :

Je vous remercie pour ces remarques.

Concernant le test de grossesse urinaire, celui-ci est d'ores et déjà inclus au protocole (mentionné en 7.3.2 et 7.3.7). Je l'ajoute au tableau en 7.2.

Concernant la mesure de la fonction rénale systématique à l'inclusion, ces mesures ne sont pas réalisées en pratique clinique courante et ne font pas partie des recommandations de bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte (AFSAPS 2006 disponible sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf) dans son chapitre « 1.2.1 bilan pré-thérapeutique ».

De plus, ni la mirtazapine, ni l'escitalopram ne sont contre-indiqués dans l'insuffisance rénale et, les recommandations European Renal Best practice recommandent uniquement une augmentation prudente des posologies avec une introduction à 15mg pour la mirtazapine et 10mg pour l'escitalopram (Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* oct 2012;27(10):3736-45.), ce qui est cohérent avec la nouvelle version du protocole.

Dans le cadre des situations palliatives où le suivi biologique des patients n'est jamais systématique et guidé par leur pertinence clinique, il me paraît disproportionné, de proposer une attitude qui n'est pas réalisée en pratique clinique courante et n'apporterait pas d'adaptation de la posologie d'introduction. Une vigilance accrue des effets indésirables se justifie pour les patients insuffisants rénaux modéré à sévère, ceci a été inclus au protocole paragraphe 8.1.7 « vigilance accrue des effets indésirables en populations spécifiques ».

3 - 4. Définition des femmes en âge de procréer

De plus, je vous demande de prendre en compte la définition des femmes en âge de procréer telle que décrite dans la recommandation du CTFG (version 1.1, Septembre 2020), la phrase "si le sujet est de sexe féminin, de prend pas de contraception efficace et n'est pas ménopausée" n'étant pas considérée acceptable dans le paragraphe 7.3.2 Visite d'inclusion et Randomisation.

Réponse :

Je vous remercie pour cette indication.

Afin de satisfaire votre demande, j'ai remplacé les termes de « femme en âge de procréer » par « femme en capacité de procréer » et ai modifié le paragraphe mentionné comme suit

« Une femme sera considérée en capacité de procréer si elle est réglée et jusqu'à sa ménopause ou jusqu'à stérilisation permanente. Une femme sera considérée comme ménopausée après 12 mois d'absence de menstruation et en l'absence de cause médicale autre. Un taux élevé de FSH pourra être utilisé pour confirmer le diagnostic chez une patiente n'utilisant pas de contraception hormonale ou hormonothérapie substitutive.

Les interventions suivantes seront considérées comme à l'origine d'une stérilisation permanente : hystérectomie, salpingectomie bilatérale et ovariectomie bilatérale.

Si une patiente correspond à la définition d'une femme en capacité de procréer, il devra alors être réalisé un test urinaire de grossesse afin d'exclure une grossesse en cours. Si la patiente n'a pas de contraception, une contraception devra être proposé et adapté aux souhaits de la patiente. »

3 - 5. Justification du choix de la dose de mirtazapine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère

Je vous demande de justifier plus en détail le choix d'administrer une demi-dose de mirtazapine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et de modifier le protocole en précisant quelles mesures additionnelles sont prévues pour la surveillance de ces patients, le cas échéant.

En effet, le RCP de NORSET ne précise aucune réduction de dose spécifique (voir aussi la question relative aux critères de non-inclusion pour les insuffisants hépatiques), la rubrique 4.2 indiquant que "la clairance de la mirtazapine peut être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Ceci doit être pris en compte lorsque NORSET est prescrit à cette catégorie de patients, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, qui n'ont pas fait l'objet d'études spécifiques".

Réponse :

Cette décision d'introduction à demi-dose correspondait à une pratique de service permettant d'utiliser la molécule de manière sécuritaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépato-cellulaire légère ou modérée, elle n'est pas issue de la littérature ou des RCP des produits. Le critère de non-inclusion « 16. Atteint d'une insuffisance hépato-cellulaire. » excluant de fait ce profil de patients, l'introduction à demi-dose a été supprimée du protocole.

3 - 6. Sécurité : Risques identifiés

3 - 6.1 Risques associés à la prise de mirtazapine : Je vous demande d'ajouter l'hyponatrémie, diabète, syndrome sérotoninergique, akathisie dans les précautions d'emploi de la mirtazapine dans le paragraphe correspondant de la rubrique 6.1 du protocole.

Réponse :

Je vous remercie de cette demande d'ajout de précision que j'ajoute donc à la rubrique 6.1 tel que suit :

« Sa prescription fait l'objet de recommandations de prudence principalement dans le cadre des troubles cardiaques, rénaux et hépatiques, chez les personnes âgées, en cas d'antécédent de trouble bipolaire, d'idées suicidaires, d'épilepsie, de rétention aigue d'urine, de psychose, en cas de susceptibilité au glaucome à angle fermé, d'aplasie médullaire, d'ictère, d'hyponatrémie, de diabète, de syndrome sérotoninergique et d'akathisie. »

3 - 6.2 Suicide/idées suicidaires ou aggravation clinique :

Considérant la population incluse dans l'essai et les RCP de mirtazapine et d'escitalopram, je vous demande d'ajouter une évaluation de l'idéation et du comportement suicidaires à l'inclusion et pendant l'essai à l'aide de l'échelle C-SSRS et ce, à une fréquence qu'il vous conviendra de déterminer.

En effet, la rubrique 4.4 du RCP de mirtazapine et d'escitalopram indique qu'une surveillance étroite des patients, et en particulier de ceux à haut risque, devra accompagner le traitement médicamenteux, particulièrement le début du traitement et lors des changements de dose. De plus, l'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Réponse :

Je vous remercie pour cette remarque.

Le risque de décès par suicide est plus élevé dans la population des patients atteints de cancer que dans la population générale et son principal facteur de risque est le syndrome dépressif. Néanmoins, le risque de suicide chez les patients pris en charge en soins palliatifs est moindre par rapport à ceux ne l'étant pas et, dans notre étude tous les patients seront en suivi palliatif (Sullivan DR, Forsberg CW, Golden SE, Ganzini L, Dobscha SK, Slatore CG. Incidence of Suicide and Association with Palliative Care among Patients with Advanced Lung Cancer. *Annals ATS*. nov 2018;15(11):1357-9.).

Afin de sécuriser la prescription des traitements à l'étude et de contrôle, le dépistage et le suivi du risque suicidaire et de syndrome de levée d'inhibition peut être intéressant. Néanmoins l'échelle Colombia-suicide severity rating scale

(C-SSRS) ne me semble pas appropriée en population palliative étant donné les questions posées (il intègre des questions telles que « avez-vous déjà pensé être mort ou ce que cela pourrait faire d'être mort ? »). Elle n'est d'ailleurs pas validée en population palliative et il n'existe pas de traduction française validée

Je propose donc un dépistage des idées suicidaires via la question suivante : « avez-vous déjà pensé au suicide ? » (inclusion) ou « depuis la dernière visite, avez-vous pensé au suicide ? » (visite de suivi et fin d'étude). Celle-ci en association avec l'évaluation de l'intensité de la dépression via l'échelle HADS-D et l'échelle MADRS me semble plus convenir aux populations palliatives.

En cas de réponse positive ou en cas de doute du clinicien (HADS-S, interrogatoire lors des visites) sur un risque suicidaire il sera recommandé de solliciter un avis psychiatrique quant à la poursuite ou non de l'étude. Par ailleurs, il sera demandé à l'investigateur principal de confirmer avoir recherché un risque suicidaire lors de chaque visite.

La rubrique « procédure » du résumé intègre à présent les phases : « Le dépistage du risque suicidaire sera systématique lors de l'interrogatoire. Un avis psychiatrique pourra être demandé selon l'avis de l'investigateur principal.e. » et « Un dépistage du risque suicidaire sera effectué. ».

Le tableau récapitulatif en rubrique 7.2 intègre désormais « dépistage du risque suicidaire » pour la visite d'inclusion, le suivi J14, la consultation J28 et J56. Le schéma général en 7.2 intègre désormais la mention « •L'investigateur dépiste un risque suicidaire. » à l'inclusion et « L'investigateur dépiste un risque suicidaire » à J28 et J56.

La rubrique 73.2 « visite d'inclusion et randomisation » inclue désormais le paragraphe :

« Selon le score HADS-D, celui de l'échelle MADRS et l'avis clinique de l'investigateur, un avis psychiatrique pourra être sollicité. En cas de caractère sévère de l'épisode dépressif caractérisé, un avis psychiatrique est conseillé (Ce qui correspond aux pratiques cliniques habituelles dans ces circonstances).

Par ailleurs, le dépistage du risque suicidaire, incluant à minima la question « avez-vous déjà pensé au suicide ? » sera systématique. L'évaluation globale via les résultats de l'HADS-D, de la MADRS, l'interrogatoire et la réponse à la question précédente devront, en cas de suspicion de risque suicidaire, motiver un avis psychiatrique. Il sera demandé à l'investigateur, lors du renseignement du eCRF de confirmer avoir dépisté le risque suicidaire.

Si celui-ci est demandé, ceci sera mentionné dans le cahier d'observation pour être pris en compte. Son diagnostic psychiatrique sera également recueilli.

Ces avis faisant partie des soins normaux dans le cadre du parcours du patient, il ne font pas l'objet d'une protocolisation liée à l'étude. »

Enfin, les rubriques 7.3.4 « visite de suivi » et 7.3.5 « visite de fin de la recherche » intègrent le paragraphe suivant : « Le dépistage du risque suicidaire, incluant à minima la question « depuis la dernière visite avez-vous pensé au suicide ? » sera systématique. L'évaluation globale via les résultats de l'HADS-D, de la MADRS, l'interrogatoire et la réponse à la question précédente devront, en cas de suspicion de risque suicidaire, motiver un avis psychiatrique. Il sera demandé à l'investigateur, lors du renseignement du eCRF de confirmer avoir dépisté le risque suicidaire. »

3 - 6.3 Hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie :

Je vous demande d'ajouter un contrôle de la natrémie des patients au minimum lors de la visite de sélection. En effet, la rubrique 4.4 des RCP de mirtazapine et escitalopram indique que des précautions doivent être prises chez les patients à risque comme les sujets âgés ou les patients déjà traités par des médicaments connus pour provoquer une hyponatrémie, ce qui pourrait être le cas des patients inclus dans cet essai.

De plus, la rubrique 4.4 du RCP d'escitalopram mentionne que des anomalies électrolytiques telles qu'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmie et doivent être corrigées avant de débiter tout traitement par l'escitalopram.

Réponse :

Je vous remercie pour ces remarques.

Comme mentionné précédemment par rapport à votre remarque sur la fonction rénale des patients à inclure, aucune mesure biologique systématique n'est réalisée en pratique clinique courante et aucune mesure systématique ne fait partie des recommandations de bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles

dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte (AFSAPS 2006 disponible sur https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9698d423c76ea69ed0a2678ff7a2b2b3.pdf) dans son chapitre « 1.2.1 bilan pré-thérapeutique ». Par ailleurs, la pratique palliative se veut guidée par l'examen clinique et la réalisation raisonnée des examens para-cliniques. Il me semble déraisonnable de proposer à ces patients des mesures biologiques systématiques à l'inclusion. En revanche, il convient d'alerter plus encore le clinicien sur le dépistage (anamnèse, antécédents, clinique, traitements en cours etc..) des situations à risque afin qu'il puisse prendre la décision de faire réaliser un bilan biologique adapté au risque du patient et à son état clinique, ceci afin de proposer une prise en charge adaptée et individualisée.

J'inclue pour cela un critère de non-inclusion « Anomalies électrolytiques suivantes connues antérieurement et non corrigées avant inclusion : hyponatrémie, dyskaliémie et dysmagnésémie. »

Et précise après les critères de non-inclusion :

« Il est également rappelé aux investigateurs que les traitements par ISRS et apparentés (escitalopram et mirtazapine) sont à risque d'hyponatrémie potentiellement responsables de troubles neurologiques graves, de dyskaliémie et dysmagnésémies qui peuvent être responsables de troubles cardiaques graves. Il convient de dépister les situations à risque (personnes âgées, antécédent connu de trouble ionique, comorbidités, traitements concomitants à risque etc...) afin de décider de manière raisonnée et en se basant sur la situation clinique du patient de l'opportunité de faire réaliser avant l'inclusion les dosages biologiques adéquats. De même, si l'investigateur décide de l'opportunité de réaliser un suivi de ces paramètres, ceci devra être raisonné dans une démarche adaptée et individualisée. »

3 - 6.4 Aplasie médullaire, ictère, crises épileptiques :

Prenant en compte les RPC de mirtazapine et/ou escitalopram, je vous demande d'ajouter que la survenue des événements indésirables suivants pendant l'essai devra motiver l'arrêt du traitement dans la rubrique 7.4.1 Arrêt de participation d'une personne à la recherche du protocole :

- Survenue de symptômes tels que fièvre, maux de gorge, stomatite ou autres signes d'infection évoquant une aplasie médullaire. Une NFS devra alors être réalisée.
- Ictère.
- Convulsions, crises épileptiques.
- Syndrome sérotoninergique.

Réponse :

Je vous remercie de cette demande d'ajout de précisions au protocole.

Les événements indésirables mentionnés ont été ajoutés. Ils apparaissent à présent sous la forme du paragraphe suivant dans la rubrique dédiée :

« La survenue d'une fièvre, odynophagie, stomatite ou autre signe d'infection évocateur d'une aplasie fébrile sur aplasie médullaire devra faire stopper temporairement le traitement et une numération des polynucléaires neutrophiles sanguins devra être effectuée pour éliminer une aplasie médullaire.

Les événements indésirables suivants devront motiver l'arrêt définitif du traitement :

- Aplasie médullaire
- Ictère
- Convulsions et crises épileptiques
- Syndrome sérotoninergique »

**AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE
DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN**

Date : 17/12/2020

| Identifiants de l'essai clinique | | | |
|---|---|--|--|
| Titre | Efficacy and safety of use of MIRtazapine compared to oral escitalopram in cancer-associated poly-symptomatology. Efficacité et sécurité d'usage de la MIRtazapine comparée à l'escitalopram par voie orale dans la Poly-symptomatologie associée au cancer. | | |
| Promoteur | Hospices Civils de Lyon | | |
| Ref. à rappeler | MEDAECPP-2020-10-00020 | N° EudraCT | 2020-002994-90 |
| Expéditeur | | Destinataire (demandeur : nom / société / tél.) | |
| ANSM Direction Produit NEURO / Equipe SYNAPS | | Sylvie Galvain Hospices Civils de Lyon +33 4 72 40 68 41 | |
| Dossier suivi par : Lionel Ridoux / Rosalyne Bouras Tél : 33 (0) 1 55 87 38 46 / Fax : 33 (0) 1 55 87 33 32 Mel : lionel.ridoux@ansm.sante.fr / rosalyne.bouras@ansm.sante.fr | | Mél | drci_promo@chu-lyon.fr |
| CPP destinataire | Sud Est I (Saint Etienne) | Mél | cpp.sudest1@chu-st-etienne.fr |

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-8, et les dispositions réglementaires prises pour son application, et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ;

Vu les compléments versés par le promoteur en date du 14/12/2020 et du 17/12/2020 et notamment le protocole de l'essai cité en objet modifié (version 3 datée du 17/12/2020), suite à la demande de l'ANSM ;

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

A titre de remarque, j'attire votre attention sur le fait que la pandémie de COVID-19 impacte la conduite des essais cliniques :

La Commission européenne, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et les directeurs des agences nationales des médicaments (HMA) ont publié de nouvelles recommandations à l'intention des promoteurs sur la manière de gérer la conduite des essais cliniques dans le contexte de la pandémie de coronavirus (COVID-19).

Plus de détails sont disponibles sur le site internet de l'EMA:

https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf

De plus, l'ANSM rappelle aux promoteurs que la pertinence de lancer de nouveaux essais doit être pesée, et la priorité doit être donnée aux essais liés à la prise en charge des patients infectés par le SRAS-CoV-2.

Des recommandations ont été publiées et sont disponibles sur le site de l'ANSM :

[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/(offset)/0)

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

code : AEC_FOR004 v03

J'attire votre attention sur les recommandations européennes publiées par la Commission Européenne (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf) en ce qui concerne la vérification des données sources à distance, auxquelles il est de la responsabilité du promoteur de s'y conformer. Pour rappel, l'envoi de copies des dossiers médicaux, même pseudonymisés, n'est pas autorisé en France, conformément aux recommandations nationales publiées sur le site de l'ANSM ([https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/(offset)/0))

Conformément aux mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de Covid-19 prises par arrêté du Ministre des solidarités et de la santé, il vous appartient de veiller à ce que le cas échéant, le(s) test(s) diagnostique(s) de détection du SARS-CoV-2 utilisé(s) dans le cadre de la recherche soi(en)t inscrit(s) sur la liste publiée sur le site internet du Ministère des solidarités et de la santé disponible à l'adresse suivante : <https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>

Je vous demande de transmettre toute demande de modifications concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : ams-essaiscliniques@ansm.sante.fr . Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message la mention : **MSA/ N° EUDRACT** pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information).

La chef produits neurologie, psychiatrie
et médicaments de l'addiction de l'alcool
Direction des médicaments en neurologie,
psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie,
stupéfiants, psychotropes
et médicaments des addictions

Catherine DEGUINES

6.4. Annexe 6: Tableau comparative des demandes de modifications substantielles

| | |
|--|---|
|  Hospices Civils de Lyon Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation | Formulaire TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS – DEMANDE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE |
|--|---|

DEMANDE DE MODIFICATION SUBSTANTIELLE NUMERO 1

Efficacité et sécurité d'usage de la MIRtazapine comparée à l'escitalopram par voie orale dans la Poly-symptomatologie associée au cancer. MIR-P

CODE PROMOTEUR : 69HCL20_0032
 REFERENCE CPP : 2020-120
 REFERENCE ANSM : MEDAECPP-2020-10-00020
 N° EUDRACT : 2020-002994-90

| Numéro Page | MIR-P_2020-12-17_Protocol_V3 Version 3_ du 17/12/2020 | MIR-P_2022-07-25_Protocol_V4 Version 4_ du 25/07/2022 | Justification |
|-------------|---|--|--|
| 1 | Version 3_ du 17/12/2020 | Version 4_ du 25/07/2022 | Amendements au protocole version 3 |
| 2 | Version 3 du 17/12/2020 | Version 4 du 25/07/2022 | Amendements au protocole version 3 |
| 4 | La proportion des patients présentant une amélioration entre, J0, J28 et J56, des sous-échelles fonctionnelles de l'échelle QLQ-C30 de plus de 3 points pour la sous-échelle Cognitive Functionning, de plus de 2 points pour la sous-échelle Physical Functionning, et de plus de 6 points pour les sous-échelles Emotional Functionning et Role Functionning (les seuils ont été définis en fonction des différences minimales cliniquement significatives de chaque sous-échelle). | | Suppression de cet objectif secondaire du fait d'un questionnaire très long pour les patients avec risque majeur de perte de données et objectif secondaire moins pertinent aux vues de la pharmacocinétique des traitements que les autres objectifs secondaires. |
| 6 | Patient en cours de traitement par un antidépresseur ou traité par un antidépresseur durant les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'étude. | Patient en cours de traitement par un antidépresseur ou traité par un antidépresseur à visée antidépressive durant les 4 semaines précédant l'inclusion dans | Les patients en situation de cancers avancés présentent souvent des douleurs neuropathiques dont le |

R2.2/FO/007

Version n°10 du 23/03/2022

Page : 1 / 10

DMS n° X - Protocole ACRONYME

| | | | |
|---|--|--|---|
| | | l'étude. Les traitements antidépresseurs à visée anti neuropathiques ne sont pas concernés par ce critère de non-inclusion. | traitement de première intention peut être des traitements antidépresseurs à posologies souvent inférieures aux posologies antidépressives (X. Moisser et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris) . 2020 May;176(5):325-352. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361. Epub 2020 Apr 7.). Dans ces cas, les associations d'antidépresseurs sont classiques et d'usage courant en médecine palliative et soins de supports du cancer. En l'état antérieur du protocole, un patient antérieurement traité pour une douleur neuropathique par un traitement antidépresseur (tricyclique par exemple), ne pourrait pas bénéficier de l'introduction d'un traitement antidépresseur à visée antidépressive, constituant pour le patient une perte de chances. |
| 6 | Aplasie médullaire. | | Suppression du critère d'exclusion du fait de |
| 6 | Patient ayant un traitement en cours ou envisagé par - Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazide, Nialamide, Phenelzine, Tranylcypromine, Iproniazide, Iproclozide, Toloxatone, Linézolide, Safinamide, Rasagiline) ; - Les anti-arythmiques suivants : flécaïne, le propafénone et les anti-arythmiques de classe IA et III (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, | Patient ayant un traitement en cours ou envisagé par - Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazide, Nialamide, Phenelzine, Tranylcypromine, Iproniazide, Iproclozide, Toloxatone, Linézolide, Safinamide, Rasagiline) ; - Les anti-arythmiques suivants : flécaïne, le propafénone et les anti-arythmiques de classe IA et III (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, | Les traitements supprimés de la liste des traitements entraînant une non-inclusion du patient sont des traitements d'usage très courant en soins de support du cancer et ne font pas partie des traitements contre-indiqués en co-prescription avec l'escitalopram ou la |

R2.2/FO/007

Version n°10 du 23/03/2022

Page : 2 / 10

| | | | |
|--|--|--|---|
| | <p>procainamide, spartheine, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosilate, bunaftine, dofetilide, ibutilide, tedisamil, dronedarone) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antipsychotiques (dérivés de phénothiazine, pimozide, halopéridol) ; - Les agents antimicrobiens suivants : linézolide, sparfloxacine, moxifloxacine, macrolides (érythromycine IV, josamycine, clarythromycine, télichromycine), pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine, antiprotéases du VIH (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir), et antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole) ; - Anti-histaminique (mizolastine et cimétidine) ; - La ticlopidine ; - Le tamoxifène - Le métoprolol - Méthadone ; - Kétamine ; - Les triptans ; - La dapoxétine ; - Millepertuis ; | <p>procainamide, spartheine, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosilate, bunaftine, dofetilide, ibutilide, tedisamil, dronedarone) ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les agents antimicrobiens suivants : linézolide, sparfloxacine, moxifloxacine, macrolides (érythromycine IV, josamycine, clarythromycine, télichromycine), pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine, antiprotéases du VIH (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir), et antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole) ; - Anti-histaminique (mizolastine et astémizole) ; - Millepertuis ; | <p>mirtazapine. Ils font l'objet de recommandations de précautions d'emploi selon les RCP des deux produits. L'expérience des centres montre qu'en l'état, une infime proportion des patients atteints de cancers avancés sont éligibles à l'étude alors même que les investigateurs vont prescrire ces traitements en dehors du cadre de l'étude.</p> <p>L'usage simultané de mirtazapine ou escitalopram avec ces traitements est quotidien et les médecins investigateurs sont rompus à une surveillance accrue de leurs patients lors de ces prescriptions concomitantes. Il apparaît donc incohérent de lister ces traitements dans cette rubrique mais de préférer lister la nécessité de précautions d'emploi dans la rubrique prévue à cet effet.</p> <p>Seuls font exception les dérivés de la phénothiazine et l'halopéridol. Ces traitements antipsychotiques sont d'usage quotidien pour le traitement de l'anxiété et des nausées en soins palliatifs et ont fait l'objet d'une recommandation de l'ANAES de 2002 (Modalités de prise en charge de l'adulte nécessitant des soins palliatifs). Plus récemment, la Multinational Association of Supportive Care in Cancer a actualisé ses</p> |
|--|--|--|---|

| | | | |
|---|---|--|---|
| | | | <p>recommandations pour confirmer à nouveau la place des neuroleptiques dans la prise en charge des nausées et vomissements en situation de cancer avancé (Davies M. et al. MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. Support Care Cancer . 2021 Dec;29(12):8097-8107. doi: 10.1007/s00520-021-06437-w. Epub 2021 Aug 16.).</p> |
| 7 | <ul style="list-style-type: none"> - Tout médicament antidépresseur. - Tout autre traitement connus pour induire un allongement de l'intervalle QT. | | <p>Suppression de ces critères d'exclusion du fait qu'il est irrationnel de considérer une contre-indication lors d'un usage anti neuropathique des antidépresseurs. En effet, comme mentionné plus haut, les antidépresseurs sont des traitements recommandés en première intention pour le traitement systémique des douleurs neuropathiques (X. Moisser et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. Rev Neurol (Paris) . 2020 May;176(5):325-352. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361. Epub 2020 Apr 7.). de plus l'association d'un traitement antidépresseur à visée neurotrope et d'un antidépresseur à visée thymique n'est pas contre-indiqué et est d'usage courant.</p> |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | Concernant l'usage des traitements à risque d'induire un allongement du QTc, la pratique courante dans l'ensemble des spécialités médicales est le contrôle préalable de l'intervalle QTc avant prescription d'un médicament à risque d'allongement du QTc (pratique validée par la recommandation suivante : S.H.L. Thomas and E.R. Behr. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. Br J Clin Pharmacol. 2016 Mar; 81(3): 420–427.). Cet ECG est prévu au protocole et permet d'écartier un risque majoré de troubles du rythme cardiaque. En cela, le protocole prévoit déjà une mesure de prévention de ce risque et il semble judicieux de seulement interpellier à nouveau les investigateurs sur le risque ultérieur de majoration du QTc lors de l'adjonction d'un traitement à risque de majorer le QTc. Par ailleurs, concernant la Méthadone et la kétamine, les protocoles de prescription et de surveillance de ces deux traitements incluent une surveillance rapprochée du QTc lors du traitement (Kétamine) et lors de la titration (Méthadone) (Dossier du CNHIM 2022 XLIII, 1/2 – Douleur réfractaire ou rebelle en soins palliatifs chez l'adulte : stratégies thérapeutiques). |
|--|--|--|--|

| | | | | | |
|----|--|---|------------|--------------------------|--|
| 15 | | 4 | 25/07/2022 | Amendements substantiels | Ajout de la version au tableau des versions du protocole. |
| 16 | Marine ALEXANDRE – Laurent VILLENEUVE Pôle de santé publique, service de recherche et épidémiologie cliniques HCL – Hôpital Lyon Sud– Bâtiment B – 1er étage 165, chemin du Grand Revoyet 69495 PIERRE-BENITE Tél : 04 78 86 12 25 - 04 78 86 45 36 Fax : 04 78 86 45 41 Email : marine.alexandre@chu-lyon.fr laurent.villeneuve@chu-lyon.fr | Laurent VILLENEUVE Pôle de santé publique, service de recherche et épidémiologie cliniques HCL – Hôpital Lyon Sud– Bâtiment B – 1er étage 165, chemin du Grand Revoyet 69495 PIERRE-BENITE Tél : 04 78 86 12 25 - 04 78 86 45 36 Fax : 04 78 86 45 41 Email : laurent.villeneuve@chu-lyon.fr | | | Départ de Madame Marine Alexandre du Centre de Coordination. |
| 23 | 3. L'amélioration des différentes capacités fonctionnelles des patients à J28 et J56. | | | | Suppression de cet objectif secondaire |
| 25 | 3. La proportion des patients présentant une amélioration entre, J0, J28 et J56, des sous-échelles fonctionnelles de l'échelle QLQ-C30 de plus de 3 points pour la sous-échelle Cognitive Functionning, de plus de 2 points pour la sous-échelle Physical Functionning, et de plus de 6 points pour les sous-échelles Emotional Functionning et Role Functionning (les seuils ont été définis en fonction des différences minimales cliniquement significatives de chaque sous-échelle) (44,45). | | | | Suppression du critère de jugement en lien avec l'objectif secondaire supprimé. |
| 27 | Les autres sous-échelles (fonctionnelles et symptomatiques) de l'échelle QLQ-C30 sont scorées de manière similaire au Global Health Status. Pour les échelles de fonctionnement, plus la valeur est élevée plus le niveau fonctionnel est bon. Pour les échelles symptomatiques, plus la valeur est élevée plus l'intensité du symptôme est importante. | | | | Suppression du paragraphe développant l'outil de mesure utilisé pour l'objectif secondaire supprimé. |
| 30 | Patient en cours de traitement par un antidépresseur ou traité par un antidépresseur durant les 4 semaines précédant d'inclusion dans l'étude. | Patient en cours de traitement par un antidépresseur ou traité par un antidépresseur à visée antidépressive durant les 4 semaines précédant l'inclusion dans l'étude. Les traitements antidépresseurs à visée anti neuropathiques ne sont pas concernés par ce critère de non-inclusion. | | | Mise en cohérence avec le point soulevé plus haut. |
| 31 | Aplasie médullaire | | | | Suppression du critère de non-inclusion pour mise en cohérence |

| | | | avec le point soulevé précédemment. |
|----|--|--|--|
| 31 | <p>Patient ayant un traitement en cours ou envisagé par</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazide, Nialamide, Phenelzine, Tranylcypromine, Iproniazide, Iproclozide, Toloxatone, Linézolide, Safinamide, Rasagiline) ; - Les anti-arythmiques suivants : flécaïne, le propafénone et les anti-arythmiques de classe IA et III (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, procainamide, sparteïne, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosilate, bunaftine, dofetilide, ibutilide, tedisamil, dronedarone) ; - Antipsychotiques (dérivés de phénotiazine, pimozide, halopéridol) ; - Les agents antimicrobiens suivants : linézolide, sparfloxacine, moxifloxacine, macrolides (érythromycine IV, josamycine, clarithromycine, télichromycine), pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine, antiprotéases du VIH (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir), et antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole) ; - Anti-histaminique (mizolastine et cimétidine) ; - La ticlopidine ; - Le tamoxifène - Le métoprolol - Méthadone ; - Kétamine ; - Les triptans ; - La dapoxétine ; - Millepertuis ; - Tout médicament antidépresseur. - Tout autre traitement connus pour induire un allongement de l'intervalle QT. | <p>Patient ayant un traitement en cours ou envisagé par</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazide, Nialamide, Phenelzine, Tranylcypromine, Iproniazide, Iproclozide, Toloxatone, Linézolide, Safinamide, Rasagiline) ; - Les anti-arythmiques suivants : flécaïne, le propafénone et les anti-arythmiques de classe IA et III (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, procainamide, sparteïne, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosilate, bunaftine, dofetilide, ibutilide, tedisamil, dronedarone) ; - Les agents antimicrobiens suivants : linézolide, sparfloxacine, moxifloxacine, macrolides (érythromycine IV, josamycine, clarithromycine, télichromycine), pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine, antiprotéases du VIH (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir), et antifongiques azolés par voie systémique (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole) ; - Anti-histaminique (mizolastine et astémizole) ; - Millepertuis ; | Mise en cohérence avec le point soulevé plus haut. |

| | | | |
|----|--|--|---|
| 37 | | <p>L'association de l'escitalopram avec les molécules suivantes doit faire l'objet de précautions d'emploi :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Médicaments sérotoninergiques à risque de syndrome sérotoninergique tels que le sumatriptan, le tramadol ou les autres triptans ; - Médicaments abaissant le seuil épileptogène tels que les neuroleptiques, la méfloquine, le bupropion et le tramadol ; - L'utilisation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens du fait du risque d'hémorragies digestives ; - Les anti-coagulants oraux du fait d'un risque majoré d'hémorragies ; - La cimétidine, omeprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine dont la co-prescription avec l'escitalopram peut entraîner une majoration des concentrations plasmatiques d'escitalopram ; - Autres médicaments à risque d'allongement de l'intervalle QTc du fait d'un risque cumulé d'allongement du QTc, une attention particulière à ce risque, via la réalisation préalable d'un ECG à l'introduction d'un nouveau traitement est de rigueur. | Ajout des précautions d'emploi relatives aux suppressions des traitements à risque d'interaction avec l'escitalopram de la liste des critères de non-inclusion. |
| 45 | <p>Seuls font exception à cette autorisation, et seront donc interdits dans cette étude, les traitements contre-indiqués en association à l'un des traitements à l'essai :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazide, Nialamide, Phenelzine, Tranylcypromine, Iproniazide, Iproclozide, Toloxatone, Linézolide, Safinamide, Rasagiline) ; - Les anti-arythmiques suivants : flécaïne, le propafénone et les anti-arythmiques de classe IA et III (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, procainamide, sparteïne, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosilate, bunaftine, dofetilide, ibutilide, tedisamil, dronedarone) ; - Antipsychotiques (dérivés de phénotiazine, pimozide, halopéridol) ; | <p>Seuls font exception à cette autorisation, et seront donc interdits dans cette étude, les traitements contre-indiqués en association à l'un des traitements à l'essai :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les inhibiteurs de la mono-amine oxydase (Selegiline, Moclobemide, Isocarboxazide, Nialamide, Phenelzine, Tranylcypromine, Iproniazide, Iproclozide, Toloxatone, Linézolide, Safinamide, Rasagiline) ; - Les anti-arythmiques suivants : flécaïne, le propafénone et les anti-arythmiques de classe IA et III (amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, procainamide, sparteïne, ajmaline, prajmaline, lorajmine, bretylium tosilate, bunaftine, dofetilide, ibutilide, tedisamil, dronedarone) ; - Les agents antimicrobiens suivants : linézolide, sparfloxacine, moxifloxacine, macrolides | Mise en cohérence avec le point soulevé plus haut. |

| | | | |
|----|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Les agents antimicrobiens suivants : linézolide, sparfloxacine, moxifloxacine, macrolides (érythromycine IV, josamycine, clarythromycine, télichromycine), pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine, antiprotéases du VIH (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir), et antifongiques azolés (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole) ; - Anti-histaminique (mizolastine et cimétidine) ; - La ticlopidine ; - Le tamoxifène - Le métoprolol - Méthadone ; - Kétamine ; - Les triptans ; - La dapoxetine ; - Millepertuis ; - Tout médicament antidépresseur. - Tout autre traitement connus pour induire un allongement de l'intervalle QT. | <ul style="list-style-type: none"> (érythromycine IV, josamycine, clarythromycine, télichromycine), pentamidine, traitements anti-paludiques en particulier l'halofantrine, antiprotéases du VIH (ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir), et antifongiques azolés par voie systémique (ketoconazole, itraconazole, miconazole, fluconazole, voriconazole) ; - Anti-histaminique (mizolastine et astémizole) ; - | |
| 47 | QLQ-C30 | QLQ-C30 (Questions 29-30) | Mise en cohérence avec la modification du critère de jugement secondaire mentionné ci-avant. |
| 49 | Par la suite, il fera remplir au patient les questionnaires QLQ-C30, HADS-D (si le questionnaire n'a pas été documenté lors du screening et réalisé moins de 7j auparavant), ESAS12-F et ASEC. | Par la suite, il fera remplir au patient les questionnaires QLQ-C30 (questions 29 et 30 uniquement), HADS-D (si le questionnaire n'a pas été documenté lors du screening et réalisé moins de 7j auparavant), ESAS12-F et ASEC. | Mise en cohérence avec la modification du critère de jugement secondaire mentionné ci-avant. |
| 51 | L'investigateur devra alors faire remplir au patient les questionnaires QLQ-C30, HADS-D, ESAS12-F, et ASEC. Il pèsera le patient et recueillera l'ensemble des traitements actuellement reçus par le patient. L'investigateur remplira lui-même l'échelle MADRS et évaluera le Performans Status OMS. | L'investigateur devra alors faire remplir au patient les questionnaires QLQ-C30 (questions 29 et 30 uniquement), HADS-D, ESAS12-F, et ASEC. Il pèsera le patient et recueillera l'ensemble des traitements actuellement reçus par le patient. L'investigateur remplira lui-même l'échelle MADRS et évaluera le Performans Status OMS. | Mise en cohérence avec la modification du critère de jugement secondaire mentionné ci-avant. |

| | | | |
|----|--|--|--|
| 51 | Lors de la visite de fin de recherche à J56 (une flexibilité de +/- 3 jours sera permise), l'investigateur devra faire remplir au patient les questionnaires QLQ-C30, HADS-D, ESAS12-F, facteur 1 de l'échelle MARS et ASEC. Il pèsera le patient et recueillera l'ensemble des traitements actuellement reçus par le patient. | Lors de la visite de fin de recherche à J56 (une flexibilité de +/- 3 jours sera permise), l'investigateur devra faire remplir au patient les questionnaires QLQ-C30 (questions 29 et 30 uniquement), HADS-D, ESAS12-F, facteur 1 de l'échelle MARS et ASEC. Il pèsera le patient et recueillera l'ensemble des traitements actuellement reçus par le patient. | Mise en cohérence avec la modification du critère de jugement secondaire mentionné ci-avant. |
| 53 | Investigateurs: MADRS Patients: HADS-D, EORTC QLQ C30, ASEC, ESAS12-F, MARS | Investigateurs: MADRS Patients: HADS-D, EORTC QLQ C30 (questions 29 et 30), ASEC, ESAS12-F, MARS | Mise en cohérence avec la modification du critère de jugement secondaire mentionné ci-avant. |
| 61 | Les analyses de l'amélioration entre J0 et J56 des sous-échelles fonctionnelles du QLQ-C30 (Cognitive Functioning, Physical Functioning, Role Functioning) seront effectuées de la même façon que celles du syndrome dépressif (cf. supra). | | Mise en cohérence avec la modification du critère de jugement secondaire mentionné ci-avant. |
| 63 | Les patients et leurs familles inclus au sein du Centre Hospitalier Lyon Sud des Hospices Civils de Lyon se verront proposer de participer au versant qualitatif de l'étude. Celui-ci comportera deux entretiens semi-dirigés, qui pourront être effectués seul ou en dyade avec un membre de la famille du patient. | Les patients et leurs familles inclus au sein des Hospices Civils de Lyon se verront proposer de participer au versant qualitatif de l'étude. Celui-ci comportera deux entretiens semi-dirigés, qui pourront être effectués seul ou en dyade avec un membre de la famille du patient. | Mise en cohérence globale du document devant des incohérences relevées aux différents paragraphes sur le site d'inclusion permettant une inclusion également au versant qualitatif de l'étude. |
| 66 | Dans le cadre de la recherche, les documents source seront les comptes rendu de consultations, les questionnaires QLQ-C30, HADS, MADRS, ESAS12-F, ASEC, MARS, le carnet de suivi, les ordonnances... | Dans le cadre de la recherche, les documents source seront les comptes rendu de consultations, les questionnaires QLQ-C30 (questions 29 et 30), HADS, MADRS, ESAS12-F, ASEC, MARS, le carnet de suivi, les ordonnances... | Mise en cohérence avec la modification du critère de jugement secondaire mentionné ci-avant. |

6.5. Annexe 7: Avis du comité de protection des personnes

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-EST I

Président : M. Philippe RUSCH - Vice-Président : M. Francois FAISAN - Secrétaire : M. Maurice MINAIRE

| | | | |
|--|--|--------------------------|----------------------------|
| Date du comité | 07/12/2020 | Référence CPP | 2020-120 |
| Projet relatif à | PROJET DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE ET DE TYPE INTERVENTIONNELLE QUI COMPORTE UNE INTERVENTION NON JUSTIFIEE PAR SA PRISE EN CHARGE HABITUELLE (Article L.1121-1, 1° CSP) --- RIPH de TYPE 1 --- | | |
| Réception datée du | 27/10/2020 | | |
| Demande d'avis concernant un | Projet initial | | |
| Dans le cadre d'une | Première soumission | | |
| Documents concernés (Liste exhaustive en annexe) | Protocole | Version 1 | 12/10/2020 |
| | Résumé du protocole | Version 2 | 17/12/2020 |
| | Liste des investigateurs (annexe 1) | Version 1 | 12/10/2020 |
| | Notice d'information | Version 2 | 17/12/2020 |
| | Formulaire de consentement | Version 2 | 17/12/2020 |
| | Carnet patient | Version 2 | 17/12/2020 |
| Numéro EudraCT ou ID RCB | 2020-002994-90 | Réf. Promoteur | 69HCL20 0032 |
| Titre du projet | « Efficacité et sécurité d'usage de la MIRTazapine comparée à l'escitalopram par voie orale dans la Poly-symptomatologie associée au cancer ». | | |
| Promoteur | Hospices Civils de Lyon | | |
| Investigateur | Docteur Guillaume ECONOMOS | | |
| Avis du comité après examen, réexamen ou prise en compte des réserves mineures émises lors de la délibération initiale | Conformément à l'Article L 1123-7, le comité a adopté la délibération suivante : | | |
| | AVIS FAVORABLE | | |
| | Article R 1123-26 CSP : Cet avis sera caduc (sauf prorogation) si la première inclusion n'est pas réalisée avant le : | | 20/01/2023 |
| Ont participé à la délibération | Membres du comité | Titulaires | Suppléants |
| 1er collègue | Qualifiés en recherche biomédicale | Pr P. FOURNEL | |
| | | | |
| | | | |
| | Compétents en biostatistique ou épidémiologie | M. P. RUSCH | |
| | | | |
| | | | |
| 2ème collègue | Médecins généralistes | Dr C. BERGER | |
| | Pharmaciens | Dr F. FORGES | |
| | Infirmiers | M. M. BERNAUD | M. F. BELMOUNES |
| 2ème collègue | Compétents en questions éthiques | Mme C. SOLER | |
| | Psychologues | | |
| | | | |
| | Travailleurs sociaux | | |
| | Juristes | | |
| | Représentants d'associations agréées de malades et usagers du système de santé | M. FAISAN M. G. BERNE | Mme BRAUD M. M. MINAIRE |

A Saint-Etienne, le 21/01/21

Le Président de séance, M. Philippe RUSCH

Siège Social : CHU de Saint-Etienne - Direction des Affaires Médicales et de la Recherche
Hôpital Bellevue - Pavillon 31 - 42055 SAINT-ETIENNE Cedex 2
Téléphone : 04.77.12.70.09 - Télécopie : 04.77.12.70.15
email : cpp.sudest1@chu-st-etienne.fr

6.6. Annexe 8 : Article soumis (texte)

Does cytoreductive surgeries plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy increase the risk of psychiatric disorders? A prospective cohort analysis.

Guillaume Economos (corresponding author), Vahan Kepenekian , Laurent Villeneuve , Julie Haesebaert , Olivier Glehen

Abstract:

Background: The prognosis of peritoneal carcinomatosis has been radically changed since the development of cytoreductive surgeries with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Very few data are available regarding the psychiatric morbidity of these interventions.

We aim to assess the epidemiology of depressive mood in the six months following the procedure.

Methods: Analysis of a prospective cohort including patients who had cytoreductive surgeries with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy between December 2016 and December 2019.

Results : 115 patients were included. During the 6 month follow-up, the mean Hospital Anxiety and depression Scale –D (HADS-D) scores were 7.8 (SD=48) with a significant increase from the pre-operative period ($t(49) = -4.36, p < 0.005$). Thirty-seven patients (32%) had a HADS-D score above 7. The incidence of a HADS-D score above 7 during the follow-up was 0.05 patient per patient-month. Anxiety and the overall mental disorders intensity scores also increased.

Conclusions : Our results confirm an important increase in psychiatric disorders and their intensity during the six months after a cytoreductive surgery.

Key words: Peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, depression, anxiety

Background:

Peritoneal carcinomatosis is a poor prognosis condition mainly due to the spread of ovarian and colorectal cancers on the peritoneal cavity under the shape of metastases.(Cortés-Guiral et al., 2021) This condition used to be afflicted by a poor prognosis with a ten-year survival under 20%. In the past decades, its prognosis has been radically improved since the development of cytoreductive surgeries with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. (Cortés-Guiral et al., 2021)

Unfortunately, these surgical procedures are prone to a significant morbidity,(Foster et al., 2019) with a potential for psychiatric morbidity.

Indeed, in one hand, patients having intraperitoneal cancers have a high prevalence of mental health comorbidities; for instance, mental health comorbidities affects up to 33% of colorectal cancer patients,(Maguire et al., 1999) and up to 74% of ovarian cancer patients.(Mielcarek et al., 2016) On the other hand, psychiatric morbidity has been reported in other gastrointestinal and cancer surgeries, and has the potential to adversely impair patients' quality of life and lead to unfavorable prognosis.(Han, 2020)

As mental health disorders are prevalent in this population and the treatments likely to worsen the patient's mental health, we aimed to assess to what extent cytoreductive surgeries with or without HIPEC lead to an increased risk of mental health disorder.

Methods:

We performed an analysis of a prospective cohort including all patients that had cytoreductive surgeries at the Lyon Sud Hospital Center from December 2016 to December 2019.

Objective: The study objective is to assess the epidemiology of depressive mood in a six-month follow-up after the cytoreductive surgery with or without HIPEC.

The secondary objectives were to assess the epidemiology of anxiety and overall mental health issues and their association with health related quality of life and surgical complications.

Population:

All patients included in the database were adult patients cared for a peritoneal carcinomatosis for ovarian or colorectal primitive location at the Hospital Lyon Sud and scheduled to benefit from cytoreductive surgery with or without HIPEC.

Procedure and outcomes:

The evaluation of depression, anxiety and overall mental health disorders epidemiology relied on the scores of the overall Hospital Anxiety and depression Scale (HADS - overall mental health disorders), and its subscales, the HADS-D (depressive disorders), and HADS-A (anxiety disorders).

The study questionnaires are filled by the patients before the surgery and at each visit during their follow-up at the university hospital.

For the screening of depression and anxiety, we respectively used in the dedicated subscales the cutoffs of 7 and 9 to maximize combined sensitivity and specificity.(Wu et al., 2021)

Quality of life was assessed using the Global Health Status score (GHS), extracted from the EORTC-QLQ-C30.

Analyses:

Only patients for whom a HADS-D score was available in the 6 months following the surgery (primary criteria) were included.

Descriptive statistics relied on means, standard deviations and percentages. Analytic statistics used Student-t tests for dependent variables for assessing the difference in scores between inclusions and the time of evaluation during the 6-month follow-up. Khi 2 tests were used for assessing the difference in positive screenings in depression and anxiety between the inclusion and during the 6-month follow-up. The association of HADS scale and subscales scores with the GHS was assessed using Pearsons' correlations and Khi2 test.

All analyses were performed on IBM SPSS Statistics 21 using an alpha risk of 0.05.

Results:

Three hundred and five patients were recorded in the database during the inclusion period of whom 115 had a HADS-D score available in the 6 months following the surgery.

Patients were 59 years old in mean (SD=9.4), mainly males (N=62, 54.9%), with 69.6% of adenocarcinomas, 21.7% of mucinous adenocarcinomas, 1.7% of linitis, 0.87% of cribriform adenocarcinomas and 6.1% of the histology. The peritoneal carcinomatosis index at surgery was 6.9 in mean (SD= 5.8), the duration of surgery 343.5 minutes (SD= 104.5) (Table1).

| Characteristic | Moy (SD) or N (%) |
|---|--------------------------|
| Age at diagnosis (years) | 59 (SD= 9.4) |
| Sex (birth assigned) | |
| Females | 51 (45.1%) |
| Males | 62 (54.9%) |
| Age at surgery (years) | 60 (SD= 9.4) |
| Anatomopathology (OMS 4th edition 2010) (N=115): | |
| Adenocarcinoma | 80 (69.6%) |
| Mucinous adenocarcinoma | 25 (21.7%) |
| Linitis | 2 (1.7%) |
| Cribriform adenocarcinoma | 1 (0.87%) |
| Other types | 7 (6.1%) |
| Peritoneal carcinomatosis index (N=98) | 6.9 (SD=5.8) |
| Length of the surgery (minutes) | 343,5 (SD=104.5) |
| Grade III and IV postoperative complications (N= 115) | 51 (44.3%) |

Table 1: *Sample characteristics*

Primary outcome:

The mean HADS-D Score during the six months follow-up was 7.8 (SD= 4.8) with 37 patients (32%) having an HADS-D score above 7. The incidence of HADS-D scoring above 7 during the six months follow-up is 0.05 patients per person-month.

Secondary outcomes (Table 2):

The mean HADS score during the follow-up was 13.3 (SD= 7.5), with a statistically significant increase in HADS scores between pre-operative assessment and during the 6-months follow-up ($p < 0.005$). Similarly, the HADS-D score increased significantly from 5.1 (SD= 4.5) during the pre-operative period to 7.8 (SD= 4.8) during the six-month follow-up ($p < 0.005$). There was no statistical difference in HADS-A scores between the pre-operative period and the follow-up. The quality of life significantly decreased from 67.1 (SD=23) during the pre-operative period compared to 54.4 (SD=22.0) during the follow-up ($p = 0.038$).

| | Mean pre-operative scores (SD) | Mean during a 6 month follow-up (SD) | Statistics |
|----------------------|---------------------------------------|---|-----------------------|
| HADS | 5.6 (7.8) | 13.2 (7.5) | t(112)= -9.3, p<0.005 |
| HADS-D | 5.1 (4.5) | 7.8 (4.8) | t(49)= -4.36, p<0.005 |
| HADS-A | 7.6 (3.7) | 6.6 (3.7) | t(49)= 2.37, p=0.024 |
| Global Health Status | 67.1 (23.3) | 54.4 (22.0) | t(16)= 2.26, p= 0.038 |

Table 2: *Differences in depression, anxiety, quality of life and overall psychiatric disorders using HADS scale at month 6 compared to the pre-operative period.*

The number of HADS-D scoring above 7 significantly increased between inclusion and during the follow-up ($\chi^2=9.25$, $(df=2)$ $p=0.01$).

The number of HADS-A scoring above 9 significantly increased between inclusion and during the follow-up (Yates' correction applied, $\chi^2= 7.36$, $(df=2)$, $p= 0.007$).

The quality of life measured by the Global Health Status (GHS) significantly decreased between inclusion and during the follow-up ($t=2.26$, $(df=16)$, $p=0.038$). There was no statistical correlation between the HADS-D and GHS scores during the follow-up ($r= -0.28$, $p=0.084$) nor between the HADS and GHS scores during the follow-up ($r=-0.23$, $p=0.15$)

Discussion:

We performed an analysis of a prospective cohort to evaluate the epidemiology of depressive mood, anxiety and the overall psychiatric disorders, during the six months following cytoreductive surgeries in peritoneal carcinomatosis.

Our results highlight a statistically significant increase in the incidence of depression during the six months following a cytoreductive surgery. In parallel, these results highlight the increase in intensities of depressive scores, anxiety and overall mental health disorder scores between the pre-operative period and post-operative period. This was accompanied by a significant decrease in the patient health-related quality of life but without correlation with mental health disorder scores.

Mental health disorders have not been considered in peritoneal cancer surgery research until recently and very few data are available.(Oswald et al., 2022) This might be explained by the lack of evidence on the association between mental health and the surgical outcomes contrary to nutritional or physical issues that have been extensively studied and led to peri-operative interventions.(Strijker et al., 2022)

Overall, our results highlight the existence of mental health disorders, including depression and anxiety disorders, during the six months following a cytoreductive surgery. These results complete those from a recent prospective cohort by Oswald et al.(Oswald et al., 2022) In their study Oswald et al. explored the levels of anxiety, depression and stress following cytoreductive surgeries plus HIPEC until discharge. In this 169 patients prospective cohort, the authors did not identify increased scores in depression nor stress but increased levels of anxiety from surgery to discharge. We do not consider our results as conflicting with those in this study, as we did not use the same screening tools nor the same period of assessment. Moreover, both studies suffer from a major limitation related to the definition of cases as explained below. However, in both studies, the results raise the interesting point that there is an increased risk of mental health disorders following cytoreductive surgeries.

As stated above, our results are limited by our definition of cases. Major depressive disorders are defined by the fifth version of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(DSM V) as the association of five symptoms during the same two weeks period in a list of 9 symptoms in addition to: (i) a significant distress and (ii) the exclusion of any attributable cause, better scientific explanation or history of manic or hypomanic episode. Additionally, as recommended by the DSM V, mental disorders should be diagnosed following a semi-structured clinical interview by a psychiatrist. However, the use of a screening tool is relevant in early stage projects to capture an overview of the mental health epidemiology in a population. Additionally, as underlined by Gelenberg, using tools for major depressive disorder diagnosis is a relevant strategy for improving the diagnosis of the depressive disorders that are often unrecognised.(Gelenberg, 2010)

Moreover, due the use of a database, we were restricted to explore the outcomes that have been anticipated during the database designing. This did not include post-traumatic stress disorders that might affect patients following their stay at the intensive care unit following cytoreductive surgeries.

Finally, our results report the outcomes in a small cohort without comparative groups, preventing us from drawing solid conclusions.

Overall, in addition to Oswal et al. study, our results advocate for future research aiming to evaluate the causality and whether mental health disorders following peritoneal cancer surgeries are associated with a worsening in the patient outcomes. Based on the model of nutrition and physical care in cancer surgery, this might enable the development of mental health interventions to prevent, identify and treat mental health disorders in the perioperative period.

Conclusions:

Our results confirm an important increase in psychiatric disorders and their intensity during the six months that follows a cytoreductive surgery. This argues for further investigations of mental health morbidity in cytoreductive surgeries to allow the development of interventions to address mental health issues in such settings.

Acknowledgement:

We would like to acknowledge all patients who agreed to be included in the BIG-RENAPE study.

Reference:

- Cortés-Guiral, D., Hübner, M., Alyami, M., Bhatt, A., Ceelen, W., Glehen, O., Lordick, F., Ramsay, R., Sgarbura, O., Van Der Speeten, K., Turaga, K. K., & Chand, M. (2021). Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1), 91. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00326-6>
- Foster, J. M., Sleightholm, R., Patel, A., Shostrom, V., Hall, B., Neilsen, B., Bartlett, D., & Smith, L. (2019). Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA Network Open*, 2(1), e186847. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.6847>
- Gelenberg, A. J. (2010). Using Assessment Tools to Screen for, Diagnose, and Treat Major Depressive Disorder in Clinical Practice. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(suppl E1). <https://doi.org/10.4088/JCP.9058se1c.01gry>
- Han, L. (2020). Prevalence, risk factors and prognostic role of anxiety and depression in surgical gastric cancer patients. *Translational Cancer Research*, 9(3), 1371–1383. <https://doi.org/10.21037/tcr.2020.01.11>
- Maguire, P., Walsh, S., Jeacock, J., & Kingston, R. (1999). Physical and psychological needs of patients dying from colo-rectal cancer. *Palliative Medicine*, 13(1), 45–50. <https://doi.org/10.1177/026921639901300106>
- Mielcarek, P., Nowicka-Sauer, K., & Kozaka, J. (2016). Anxiety and depression in patients with advanced ovarian cancer: A prospective study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 37(2), 57–67. <https://doi.org/10.3109/0167482X.2016.1141891>
- Oswald, A., McBride, K., Seif, S., Koh, C., Ansari, N., & Steffens, D. (2022). Depression, Anxiety, Stress and Distress Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Results of a Prospective Cohort Study. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*. <https://doi.org/10.1007/s10880-022-09918-0>
- Strijker, D., Meijerink, W. J. H. J., Bremers, A. J. A., de Reuver, P., van Laarhoven, C. J. H. M., & van den Heuvel, B. (2022). Prehabilitation to improve postoperative outcomes in patients with peritoneal carcinomatosis undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A scoping review. *European Journal of Surgical Oncology*, 48(3), 657–665. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2021.10.006>
- Wu, Y., Levis, B., Sun, Y., He, C., Krishnan, A., Neupane, D., Bhandari, P. M., Negeri, Z., Benedetti, A., & Thombs, B. D. (2021). Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale Depression subscale (HADS-D) to screen for major depression: Systematic review and individual participant data meta-analysis. *BMJ*, n972. <https://doi.org/10.1136/bmj.n972>

Economos Guillaume

Prise en charge de la poly symptomatologie associée aux cancers avancés - focus sur le cluster neuropsychologique dans les prises en charges chirurgicales de carcinomes péritonéales.

Thèse de doctorat Lyon 2023 ; n°

Résumé :

Malgré des progrès croissants en matière de dépistage et de traitement, il est estimé que 2.7 millions de cancers sont nouvellement diagnostiqués annuellement en Europe. Plus de la moitié de ceux-ci chez les hommes et plus d'un tiers chez les femmes sont considérés comme non curable au diagnostic. A ce stade de la pathologie, les objectifs de contrôle de la maladie laissent progressivement place à des objectifs d'amélioration de la qualité de vie. Or, la prévalence et le poids des symptômes augmente avec l'évolution de la maladie. Ceci impactant négativement la qualité de vie des patients et entraînant une polymédication non souhaitable. En effet, cette polymédication est potentiellement responsable d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses délétères pour la qualité de vie du patient.

De ce fait, la littérature scientifique s'intéresse de plus en plus au contexte de polypalliation : l'idée qu'un traitement unique puisse, par ses effets pharmacologiques, permettre le traitement de plusieurs symptômes en même temps. Ceci a particulièrement émergé suite à la définition de clusters de symptômes, à savoir l'interaction potentielle de symptômes partageant une épidémiologie commune, tels que le cluster anorexie-cachexie ou encore le cluster neuropsychologique.

La mirtazapine est un antidépresseur tétracyclique dont les effets in-vitro sur des récepteurs tels que les récepteurs HT3 et H1 laissent supposer une efficacité clinique sur des symptômes aussi variés que les nausées, l'anorexie, la dépression, la dyspnée ou encore les troubles du sommeil. Or, les données de la littérature restent peu claires par rapport aux effets réels et à la sécurité de ce traitement pour la palliation de divers symptômes en situation de cancers avancés. [...]

JURY :

- Président : Madame la Professeure FALANDRY Claire
- Rapporteur : Madame la Professeure MOUSSEAU Mireille
- Rapporteur : Madame la Professeure TOFFART Anne-Claire
- Rapporteur : Monsieur le Professeur GAGNIERE Johan
- Membre : Monsieur le Professeur GLEHEN Olivier
- Membre : Madame la Professeure HAESEBAERT Julie
- Membre : Monsieur le Docteur KEPENEKIAN Vahan

DATE DE SOUTENANCE : 11 Octobre 2023