

LES « CHAMPIGNONS MAGIQUES » :

Des alliés en soins palliatifs ?

ANGIE SHEN

Résidente dans le programme de compétence de soins palliatifs
Université de Montréal

angie.shen@med.ssss.gouv.qc.ca

ANDRÉANNE CÔTÉ

Médecin en soins palliatifs au CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Directrice du programme de compétence avancée en soins palliatifs à l'Université de Montréal

Département de médecine de famille et de médecine d'urgence de l'Université de Montréal

PASCAL LAMANQUE

Médecin en soins palliatifs du CISSS de la Montérégie-Est et
Psychothérapeute
Département de soins palliatifs et de gestion de symptômes
Hôpital Pierre-Boucher

JEAN-FRANÇOIS STEPHAN

Médecin de famille et Psychothérapeute
Institut universitaire de santé mentale de Montréal

HOUMAN FARZIN

Médecin de famille et psychothérapeute
Département de soins palliatifs
Hôpital Général Juif

RÉSUMÉ

L'intérêt pour la psilocybine, une substance présente dans les champignons dits « magiques », connaît un regain marqué en psychiatrie et en soins palliatifs. Bien étudiée dans les années 1950 et 1960, elle est tombée dans l'oubli avec l'interdiction des drogues et le déclin de la contre-culture dans les années 1970. Aujourd'hui, son retour soulève des questions sur son potentiel en soins palliatifs, les bénéficiaires possibles et les modalités d'accès pour les patients, suscitant ainsi une réflexion sur les implications de son utilisation dans le contexte contemporain des soins palliatifs.

Mots clés

Soins palliatifs, psilocybine, détresse existentielle, thérapie psychédélique, psychothérapie, pratique innovante.

ABSTRACT

There is currently a growing interest in the use of psilocybin, a substance found in magic mushrooms, in psychiatry and palliative care, although this molecule is not new. Well studied in the 1950s and 1960s, the potential of psilocybin was explored but forgotten with the drug bans and the decline of counterculture in the 1970s. As interest in this substance is revived, questions arise about its potential in palliative care, potential beneficiaries, and access modalities for patients, thus prompting reflection on the implications of its use in the contemporary context of palliative care.

Keywords

Palliative care, psilocybin, existential distress, psychedelics therapy, psychotherapy, innovative practice.

1. LES « CHAMPIGNONS MAGIQUE » : UN ALLIÉ EN SOINS PALLIATIFS ?

La psilocybine, substance active des « champignons magiques », est loin d'être nouvelle. Utilisée depuis des millénaires dans les cérémonies sacrées des populations autochtones de l'Amérique centrale, elle était surnommée « chair des dieux » par les Aztèques. Son introduction dans le monde occidental a donné lieu, dans les années 1950 à 1960, à la publication de milliers d'articles scientifiques sur le potentiel thérapeutique des psychédéliques, avant que leur utilisation soit interdite pour des raisons politiques dans les années 1970 (Pollan, 2018). Aujourd'hui, l'intérêt pour la psilocybine renaît, notamment en soins palliatifs. Cette résurgence soulève des questions sur son rôle possible, sur les bénéficiaires et sur les modalités d'accès, incitant à réfléchir aux implications de son utilisation dans le contexte actuel des soins palliatifs, notamment au Canada.

2. L'INTÉRÊT ÉMERGENT DE LA PSILOCYBINE EN SOINS PALLIATIFS : LA DÉTRESSE EXISTENTIELLE

Dans les dernières années, l'intérêt pour la psilocybine en soins palliatifs est principalement lié à la sphère psychologique, plus précisément à son potentiel pour soulager la détresse existentielle. Cette dernière, non officiellement répertoriée dans le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), peut se définir comme un « sentiment de désespoir, d'être un fardeau pour les autres, une perte de sentiment de dignité, le désir de mourir ou la perte de volonté de vivre, ainsi que des menaces pour l'identité de soi » (Chochinov, 2006). Avec une prévalence pouvant atteindre de 30 à 40 % des patients en soins palliatifs, elle est associée à une diminution de la qualité de vie, à des idées suicidaires et à une réduction de la survie (Mitchell, 2011). Malgré sa grande prévalence, les interventions actuelles, qu'elles soient pharmacologiques ou psychothérapeutiques (comme la psychothérapie, le massage ou l'utilisation d'antidépresseurs), ont des effets modestes (Bauereiß *et al.*, 2018).

Bien que la psilocybine ne soit pas encore approuvée comme médicament par Santé Canada, elle présente un intérêt particulier en raison de ses effets psychologiques. Elle semble induire un état de conscience propice à une exploration introspective, où les souvenirs personnels se mêlent aux thèmes de la vie et de la mort. Souvent décrite comme symbolique, voire mystique, cette expérience aborde des domaines que la médecine a tendance à éviter : la spiritualité et la conscience (Pollan, 2018).

3. APPERÇU DES ÉTUDES RÉCENTES

La littérature internationale sur l'utilisation de la psilocybine en soins palliatifs et dans le traitement de la détresse existentielle reste limitée. Plusieurs études récentes adoptent des méthodologies similaires, avec des critères d'inclusion et d'exclusion comparables. Les populations étudiées comprennent des patients atteints de cancer menaçant leur pronostic vital, en phase active ou en rémission, présentant également des critères de trouble de l'humeur, d'anxiété ou d'adaptation, selon le DSM-5. Les essais contrôlés randomisés sur le sujet comparent l'effet de la psilocybine à celui d'un placebo. Dans toutes ces études, les groupes de participants ont fait une transition durant leur protocole, c'est-à-dire que le groupe ayant initialement reçu le placebo a ensuite reçu de la psilocybine, et vice-versa.

La psilocybine a été auto-administrée de manière orale par comprimé, en une dose unique de 0,3 mg/kg ou 22 mg/70 kg. Il est important de souligner que, pendant ces études, les participants ont bénéficié d'un suivi par deux thérapeutes ainsi que de plusieurs séances de psychothérapie avant, juste après et à distance de la prise de psilocybine. Pour mesurer les effets, les participants ont répondu à plusieurs questionnaires validés mesurant entre autres l'anxiété, l'humeur et la qualité de vie, avant et immédiatement après l'expérience ainsi qu'après plusieurs semaines et six mois plus tard.

En ce qui a trait à la sécurité, aucune étude n'a rapporté d'effets secondaires importants, tels que l'abus ou la psychose. Les effets secondaires rapportés, tels que des céphalées, des nausées, des vomissements, étaient transitoires et se résolvaient

sans intervention, etc. (MacCallum, Pistawka et Deol, 2022).

Deux essais cliniques randomisés bien construits méthodologiquement ont été publiés, l'un comptant 51 participants, mené par Griffith *et al.* (2016), et l'autre, mené par Ross *et al.*, avec 29 participants. Dans l'étude de Griffiths, à la suite du traitement de psilocybine, 80 % des participants ont présenté une diminution cliniquement significative de leur dépression ou de leur anxiété à six mois, avec une rémission atteinte dans 60 % des cas.

Dans le cadre de la même étude, des mesures effectuées par des observateurs externes, tels que des amis ou des membres de la famille, ont confirmé les effets rapportés par les participants (Griffiths *et al.*, 2016). Dans l'étude de Ross *et al.*, une amélioration immédiate et soutenue de la qualité de vie, de l'anxiété et de la dépression a été observée, se maintenant jusqu'à six mois après l'intervention. Une étude de suivi menée par Ross *et al.* trois ans et quatre ans et demi plus tard auprès des 15 des participants survivants a révélé des résultats similaires. Tous ont décrit cette expérience comme étant spirituellement significative (Ross *et al.*, 2021).

Les deux études ont également mis en évidence une corrélation entre l'intensité de l'expérience mystique, évaluée à l'aide du questionnaire MEQ-30, et l'amélioration des indicateurs cliniques. L'expérience mystique est définie comme une « expérience d'unité, de transcendance du temps et de l'espace, et un sentiment profondément positif, ineffable, et de rencontre avec la vérité ou la réalité ultime » (Barrett, 2016). Même plusieurs années plus tard, près de 70 % des participants à l'étude de Ross la considèrent encore comme l'une des expériences les plus marquantes de leur vie, et tous l'ont associée à des changements durables dans leurs comportements et dans leurs perceptions (Ross *et al.*, 2021).

À notre connaissance, des études de plus grande envergure, de phases 2b et 3, sont en cours. Leurs résultats devraient être publiés dans les prochaines années.

4. ÉTAPES POUR LA PRESCRIPTION, L'ACCÈS ET LA SURVEILLANCE AU

CANADA

4.1 Équipe multidisciplinaire

D'après les études citées plus haut, la constitution d'une équipe multidisciplinaire représente une étape fondamentale pour encadrer l'usage thérapeutique de la psilocybine. Il est judicieux de collaborer avec un pharmacien, en raison des interactions médicamenteuses possibles. De plus, pour pouvoir reproduire les protocoles étudiés jusqu'à présent, il est nécessaire d'intégrer deux intervenants à son équipe : un psychothérapeute et un accompagnateur de thérapeute.

Pour le médecin-prescripteur, quelques options sont envisageables :

- Obtenir une licence de psychothérapeute auprès du Collège des médecins du Québec, ce qui peut nécessiter un stage de perfectionnement ou une formation complémentaire, afin de jouer le rôle de thérapeute et s'associer à un accompagnateur durant la séance de traitement.
- S'associer à un psychothérapeute et agir comme accompagnateur.
- Se limiter à la prescription et confier l'accompagnement à une équipe composée d'un psychothérapeute et d'un accompagnateur.

Il est important de noter que, dans tous les cas, le médecin reste médicalement responsable de l'administration du produit, selon Santé Canada. Aucune forme pharmaceutique n'est recommandée spécifiquement et aucune formation précise n'est exigée pour assurer la suite de la prescription : délivrance, préparation ou administration. De la même manière, aucune formation reconnue n'existe pour exercer les rôles de thérapeute ou d'accompagnant.

Par ailleurs, il existe des organismes qui facilitent la mise en relation entre patients, thérapeutes et médecins prescripteurs, moyennant des frais assumés par les patients.

4.2 Prescription

Actuellement au Canada, il existe trois moyens légaux pour obtenir la psilocybine : deux par le médecin, soit dans le cadre d'études cliniques ou par l'entremise du Programme d'accès spécial (PAS) aux médicaments, et un par le patient, dans le cadre de l'exemption en vertu de l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*.

L'exemption en vertu de l'article 56 de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances* est une mesure de compassion permettant aux patients d'obtenir des substances illégales, dont la psilocybine, de manière décriminalisée à des fins médicales, notamment pour ceux qui se sont montrés résistants aux traitements traditionnels. Le patient doit en faire la demande à Santé Canada. Une fois l'exemption obtenue, la personne peut se procurer la substance auprès d'un fournisseur de son choix, souvent sur le marché noir. Aucun soutien médical n'est requis (MacCallum, Pistawka et Deol, 2022).

Depuis que la psilocybine a été incluse dans le PAS, Santé Canada privilégie cette méthode. Le PAS permet à certains patients d'accéder à des médicaments faisant l'objet d'études de phases 2 et 3, mais non encore homologués au Canada. La demande doit être remplie en ligne par le médecin prescripteur, qui peut prévoir jusqu'à trois doses de psilocybine par demande pour un même patient. Après l'administration de deux traitements, une nouvelle demande peut être soumise. Généralement, Santé Canada traite cette demande dans un délai de deux à quatre semaines. Si la demande est approuvée, le médecin prescripteur se procure la substance auprès d'un fabricant autorisé par Santé Canada, qu'il s'agisse d'une version synthétique ou extraite du champignon. Grâce à une exemption incluse dans le PAS, le prescripteur est légalement autorisé à manipuler la substance. Il devient alors responsable de son stockage, de son transport et de son administration. Actuellement, les fabricants fournissent la substance gratuitement (Parchett-Marble *et al.*, 2022).

Depuis juin 2022, le Québec est la seule province canadienne à autoriser la rémunération des médecins pour les services rendus en lien avec la thérapie assistée par psilocybine.

4.3 Dosage

Le seul dosage approuvé par Santé Canada est de 25 mg. Cette dose est fixe et ne peut pas être augmentée dans le cadre du PAS. Elle correspond au dosage généralement utilisé dans les études existantes (MacCallum, Pistawka et Deol, 2022).

4.4 Indications et contre-indications

Puisque la psilocybine n'est pas encore approuvée comme médicament par Santé Canada, il n'existe pas « d'indications » officielles. Toutefois, dans le cadre du PAS, son utilisation est autorisée pour les conditions ayant fait l'objet d'études soutenues par des données probantes de qualité, soit la détresse psychologique en fin de vie, la dépression réfractaire et l'algie vasculaire de la face (MacCallum, Pistawka et Deol, 2022).

Les contre-indications actuelles de la thérapie à la psilocybine comprennent la grossesse, l'allaitement, l'insuffisance rénale ou hépatique significative ainsi que les conditions psychiatriques susceptibles d'être exacerbées, pouvant conduire à la psychose ou à la détresse psychologique, telles que la schizophrénie, les épisodes de psychose isolés, le trouble affectif bipolaire et le trouble de la personnalité limite. De plus, les conditions cardiovasculaires non maîtrisées et la présence d'une masse cérébrale représentent des contre-indications relatives (MacCallum, Pistawka et Deol, 2022).

4.5 Effets indésirables

Tableau 1. Effets indésirables de la psilocybine (MacCallum, Pistawka et Deol, 2022)

Effets physiques	Effets psychologiques
Effets indésirables plus fréquents	
Augmentation de la tension artérielle (34 %) ² (tension artérielle systolique > 150 mm HG) Augmentation du pouls	Anxiété Confusion

Céphalée (28 %) ¹	
Nausées (15 %) ²	
Effets indésirables moins fréquents	
Fatigue	Peur extrême
Vomissements	Paranoïa
Inconfort physique	Symptômes psychotiques
	Inconfort psychologique

4.6 Quel est le rôle de la psychothérapie ?

Comme mentionné précédemment, la psychothérapie joue un rôle crucial dans les études actuelles sur l'administration de la psilocybine, avec l'objectif de maximiser son potentiel thérapeutique. En effet, une attention particulière est accordée au contexte dans lequel la substance est consommée et à l'état d'esprit du patient, car la psilocybine tend à amplifier les pensées internes et les stimuli présents dans l'environnement.

Les études mettent de l'avant l'importance de créer un environnement confortable, souvent aménagé comme un salon, et de prendre en compte la psychologie fondamentale du patient. Cela est exploré de manière significative tout au long du processus thérapeutique. Ce processus comprend des séances de psychothérapie avant l'administration de la substance pour orienter l'état d'esprit du patient et renforcer la relation thérapeutique, un accompagnement non directif pendant le traitement visant à fournir un soutien et un suivi après le traitement pour intégrer l'expérience (MacCallum, Pistawka et Deol, 2022).

Des questions restent toutefois sans réponse, notamment sur la forme de psychothérapie la plus efficace et sur sa nécessité. Ces aspects font l'objet de débats parmi les spécialistes, et aucune donnée ne permet à ce jour d'y répondre.

5. UN REGARD CRITIQUE SUR LES BIAIS ET LES ENJEUX ACTUELS

Les études actuelles peuvent comporter plusieurs biais potentiels susceptibles de surestimer l'effet de la psilocybine. D'abord, le bassin

relativement restreint des cohortes et les critères d'inclusion et d'exclusion stricts limitent la validité externe des résultats. Jusqu'ici, les participants étaient des patients ambulatoires relativement stables sur le plan médical. Par exemple, dans l'étude de Griffith *et al.* (2016), l'âge moyen était de 56 ans, et 27 % des participants présentaient un diagnostic de cancer métastatique avec un pronostic de moins de deux ans. Dans celle de Ross *et al.* (2016), 71 % des participants étaient en rémission. Il est donc possible que, pour une population de patients hospitalisés, et donc plus vulnérables, les effets indésirables, tels que l'exacerbation d'un délirium, soient plus fréquents.

Il est également important de noter que la majorité des participants étaient caucasiens (entre 79 % et 92 %) et avaient un niveau d'éducation élevé. Cette homogénéité soulève des enjeux quant à la généralisation des résultats (Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016).

Par ailleurs, il est très difficile, voire impossible, de réaliser un devis à double insu dans les études sur les psychédéliques. En raison des propriétés particulières de la psilocybine, il est extrêmement difficile de concevoir un placebo capable d'imiter ses effets. Dans 90 à 95 % des cas, les participants et les chercheurs étaient en mesure de déterminer si la substance administrée était le placebo ou la psilocybine. Cela augmente le biais lié aux attentes des participants, d'autant plus que plusieurs avaient déjà une expérience préalable avec des psychédéliques (Griffiths *et al.*, 2016; Ross *et al.*, 2016).

Il convient de souligner les enjeux de faisabilité liés à ce type de traitement. La thérapie assistée par la psilocybine nécessite d'importantes ressources, avec la présence de deux professionnels et plus de 20 à 30 heures de temps clinique par participant. Actuellement, quelques études non randomisées sans groupe placebo explorent le potentiel de la thérapie de groupe, ce qui pourrait, à terme, réduire les coûts et les ressources nécessaires (Lewis *et al.*, 2023; Agrawal, M. *et al.*, 2023).

Ainsi, bien que la psilocybine présente un potentiel prometteur pour soulager la détresse existentielle, une condition pour laquelle les professionnels disposent de peu d'outils efficaces en

¹ Ross *et al.*, 2016.

² Griffiths *et al.*, 2016.

soins palliatifs, la prudence est de mise. L'introduction de nouveaux traitements ou de nouvelle médication s'accompagne souvent de biais et d'une surestimation des effets. Il est donc important de maintenir un regard critique et de se rappeler que l'effet placebo d'un médicament n'est jamais aussi puissant qu'à son lancement, comme ce fut le cas pour les antidépresseurs dans les années 1980 (Pollan, 2018).

Enfin, il est essentiel de reconnaître que la solution à la détresse existentielle, une souffrance profondément humaine, ne viendra pas sous forme de pilule, mais plutôt d'un travail qui est tout aussi humain. D'où l'importance, soulignée dans toutes les études, d'un accompagnement psychothérapeutique. Nous ne pouvons pas nous reposer uniquement sur la psilocybine pour accompagner les patients sur les plans spirituel et psychologique. La psilocybine représente un outil complémentaire, mis au service d'un accompagnement global, humain et sensible.

CONCLUSION

Dans un contexte où la détresse existentielle et psychologique touche de nombreux patients en soins palliatifs, et où les professionnels de santé se retrouvent souvent démunis pour y répondre, la psilocybine apparaît comme une piste thérapeutique fascinante, offrant un potentiel considérable à explorer. Cet article visait à fournir des informations utiles pour répondre aux questions des patients et des professionnels, notamment sur les moyens d'accéder légalement à la molécule par l'entremise du Programme d'accès spécial, alors que l'intérêt pour ce sujet grandit au sein de la communauté médicale et du grand public.

Cependant, il est important de garder à l'esprit que les études actuelles, bien que prometteuses, sont encore limitées en nombre et sujettes à divers biais. De plus, la résolution de la détresse existentielle, un défi complexe, ne peut reposer uniquement sur l'utilisation d'une molécule. Elle nécessite une approche multidimensionnelle, dans laquelle la psychothérapie et l'accompagnement jouent un rôle clé.

DÉCLARATION

L'auteure déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts, incluant les relations de nature financière et non financière, associés à cette publication.

Houman Farzin est un formateur et un membre du comité de formation et d'éthique de l'organisation à but non lucratif TheraPsil. Il a été un médecin pour MAPPUSX, un essai clinique de phase 3 sur l'utilisation du MDMA-AT pour le PTSD parrainé par MAPS, et est un des premiers investisseurs dans Beckley Psytech.

REMERCIEMENT

Je tiens à remercier chaleureusement Dr Michel Dorval pour son soutien, ses conseils et son expertise tout au long de la rédaction de cet article.

RÉFÉRENCES

- Agrawal, M., Richards, W., Beausant, Y., Shnayder, S., Ameli, R., Roddy, K., Stevens, N., Richards, B., Schor, N., Honstein, H. *et al.* (2024). Psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer diagnosed with a major depressive disorder. *Cancer*. 130(7), 1137-1146. <https://doi.org/10.1002/cncr.35010>
- Barrett, F., Johnson, M., Griffiths, R. (2016). Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *Journal of Psychopharmacology*. 29(11), 258-269. <https://doi.org/10.1177/0269881115609019>
- Bauerfeind, N., Obermaier, S., Özünal, S.E., Harald, B. (2018). Effects of existential interventions on spiritual, psychological, and physical well-being in adult patients with cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psycho-Oncology*. 27(11), 2531-2545. <https://doi.org/10.1002/pon.4829>
- Griffiths, R., Johnson, M., Carducci, M., Umbricht, A., Richards, W., Richards, B., Cosimano, M., Klinedinst, M. (2016) Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. 30(12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grob, C., Danforth, A., Chopra, G., Hagerty, M., McKay, C., Halberstadt, A., Greer, G. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*.

- 68(1), 71-8.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Chochinov HM. (2006). Dying, dignity, and new horizons in palliative end-of-life care. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 56(2), 84-103.
<https://doi.org/10.3322/canjclin.56.2.84>
- Lewis, B., Garland, E., Byrne, K., Durns, T., Hendrick, J., Beck, A., Thielking, P. (2023). HOPE: A Pilot Study of Psilocybin Enhanced Group Psychotherapy in Patients with Cancer. *Journal of Pain Symptom Management*. 66(3), 258-269.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2023.06.006>
- MacCallum, C., Lo, L., Pistawka, C., Deol, J. (2022). Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. *Front Psychiatry*. 13: 1040217.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1040217>
- Mitchell, A., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen C., Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*. 12(2), 160-74.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70002-X)
- Parchett-Marble, R., O'Sullivan, S., Tadwalkar, S., Hapke, E. (2022). Psilocybin mushrooms for psychological and existential distress. *Canadian Family Physician*. 68(11), 823-827. <https://doi.org/10.46747/cfp.6811823>
- Pollan, M. (2018). *How to Change Your Mind: What the New Science of Psychedelics Teaches Us About Consciousness, Dying, Addiction, Depression, and Transcendence*, Penguin Press, New York.
- Ross, S., Agin-Liebes, G., Lo, S., Zeifman, R., Ghazal, L., Benville, J., Corso, S., Real, C., Guss, J., Mennenga, S. *et al.* (2021). Acute and Sustained Reductions in Loss of Meaning and Suicidal Ideation Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Psychiatric and Existential Distress in Life-Threatening Cancer. *ACS Pharmacology & Translational Science Journal*, 18, 4(2), 1165-1180. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.1c00020>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Menenga, S., Belser, A., Kalliontzi, K., Schmidt, B. *et al.* (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. 30(12), 1165-1180.
<https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Yaden, D., Nayak, S., Gukasyan, N., Anderson, B., Griffiths, R. (2022). The Potential of Psychedelics for End of Life and Palliative Care. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. 56: 169-184.
https://doi.org/10.1007/7854_2021_278

