

ACADEMIE DE VERSAILLES
UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES
U F R DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL

ANNEE 2020

N°

THESE
POUR LE DIPLOME
D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
D.E.S. MEDECINE GENERALE

PAR

SAE TANG Stéphane

Né le 29/09/1990 à Paris 11

Présentée et soutenue publiquement le 02/07/2020

**Alternative à la primo-prescription de benzodiazépines en
médecine générale : recommandations après revue
systématique des études d'intervention**

JURY :

Président : Professeur SAINT LARY Olivier

Directeur : Docteur CLERC Pascal

Remerciements

Au Professeur Olivier Saint-Lary, président du jury, je vous remercie grandement de me faire l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury. Merci pour votre temps passé à évaluer mon travail qui est l'accomplissement de toutes ces années d'études. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon plus profond respect.

Aux membres du jury, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger au jury de ma thèse.

Au Docteur Pascal Clerc, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse qui est à la fois une belle fin et un nouveau départ. Je te remercie d'avoir partagé ton expérience et tes précieux conseils, mais également d'avoir toujours répondu à mes innombrables questions. Tu as été un excellent maître de stage pendant ces 6 mois passés à tes côtés. De par ton aide et ton enseignement, tu m'as formé à ce magnifique métier que j'ai la chance de pouvoir exercer actuellement. C'est en partie grâce à toi que je suis devenu le médecin que je suis aujourd'hui.

Aux différents maîtres de stage et aux professionnels de santé hospitalier que j'ai eu la chance de côtoyer, merci à vous, vous m'avez formé, aidé à grandir et mûrir en tant que médecin. Les valeurs morales et professionnelles que vous appliquez sont un exemple pour la profession.

A ma mère, merci à toi pour m'avoir inculqué toutes ces valeurs, tout cet altruisme et le don de soi qui fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui. Il y a eu beaucoup de sacrifices de ta part, des moments difficiles et tristes. La vie n'a pas toujours été clémentine pour nous mais tu as toujours su te relever et je te remercie de m'avoir transmis cette qualité. Merci pour tout ce que tu as fait afin que je puisse être là où j'en suis aujourd'hui. Il s'agissait d'un rêve pour toi, j'espère te rendre fière, heureuse et continuer à répondre à tes espérances.

A ma tante, merci d'être là depuis mon plus jeune âge, tu es comme une seconde mère. Tu m'as permis de grandir et m'épanouir dans un environnement familial serein et paisible. Je t'en serai toujours reconnaissant.

A mon père, merci d'être présent pour moi malgré la distance qui nous sépare. Tu as toujours été présent de la plus belle des manières notamment dans les moments difficiles. Merci pour tes conseils avisés sur la vie.

A mes bros que j'aime et par ordre alphabétique pour ne pas faire de jaloux :

A Eric, merci d'avoir été l'un des premiers à y croire, d'être toujours présent et ce peu importe les moments, tu as toujours été d'une grande aide. Passer notre jeunesse ensemble a créé un lien indéfectible. Pas besoin de se parler ou de se voir quotidiennement, nous serons toujours là l'un pour l'autre.

A Pascal, merci pour ton esprit cartésien, à notre rencontre en cours d'anglais pour Halloween, nos divergences qui nous ont permis de grandir ensemble, nos interminables journées à la bibliothèque. Sans toi, je ne sais pas si je serais arrivé au bout de mes études. Surtout n'oublie pas que l'essentiel c'est d'être heureux et de trouver le bonheur.

A mon Johnny West, merci pour tous ces moments de joie, de rire et de complicité partagés depuis notre enfance. L'histoire débute par un monstre comme dans les films. Toujours présent, toujours dans un coin de l'histoire, j'aime à penser que tu fais partie

de ces personnes qui me permettent de m'épanouir. Tu le sais bien, je tombe, tu tombes et inversement, à la vie à la mort. Et maintenant, c'est « Docteur » pour toi.

A mon Fifou, merci pour toutes ces années d'amitiés, tu m'as accueilli comme un frère. Tu m'as aidé et épaulé lorsque le besoin s'en faisait ressentir. Tu es parti, tu pensais qu'on t'oublierait mais cela n'a fait que renforcer le lien déjà créé. Beaucoup de hauts, beaucoup de bas, j'ai espoir que ces moments où on n'y croit plus ne sont que passagers. La vie est assez compliquée, ne nous dispersons pas pour tout cela, le karma fait suffisamment bien les choses. Et surtout « mais ca va pas ? T'es un ninja ou quoi ? »

A mon Toto, merci pour tous ces moments intenses, on ne se connaît pas depuis si longtemps, mais j'ai l'impression que tu as toujours fait partie de ma vie. On se ressemble sur beaucoup de points, ce qui a fait qu'on s'est tout de suite entendu. Notre relation calme et fluide rend notre amitié très agréable. N'oublie pas, on est lié à tout jamais maintenant. Pour certains ce sont des voyages, mais pour d'autres ce sont des souvenirs que plus rien ne pourra enlever de notre chair. « Surtout que du plaisir, One Life »

A ma Sarouh, merci pour ta présence dans ma vie. Il y a eu une grande période d'éloignement, en partie par ma faute et je m'en excuse. Nos retrouvailles se sont faites comme si rien n'avait changé. Tu fais partie de ces gens qui te changent une personne à tout jamais. Depuis le début tu croyais en moi, alors même qu'aucun des professeurs n'y croyaient. Alors aujourd'hui je suis heureux de pouvoir être ton ami mais également je l'espère un futur collègue et confrère.

A mon Maxou, merci d'avoir été le début d'une nouvelle vie, même si tu n'y croyais au début, une coloc, un manque de main verte mais un cactus, toujours vivant, qui se dresse long et fier. Toujours présent lorsque je fais appel à toi, rares sont ces personnes dans une vie. Merci à Camcam également de l'avoir kidnappé mais surtout de le rendre heureux. N'oublie pas notre projet de centre médical. Je plaque tout pour toi tu sais bien.

A ma petite Lulu, l'Académie Française et moi-même te remercions pour cette relecture de thèse. Merci d'être présente dans cette coloc et de t'occuper de notre déco. Ne pas me tuer tient encore du miracle. Lorsque la motivation se faisait rare, tu as toujours su me booster afin que je termine ce travail. Merci pour ces moments de confidences, d'écoute mais également d'être une conseillère hors pair. On se connaît depuis peu mais ce n'est que du début.

A Anne, merci pour ta présence, ton écoute et ta réassurance lorsque je remets en question mes compétences face à des commentaires inquiétants. Notre histoire est toute récente mais déjà une complicité s'est créée. On se ressemble sur un ensemble de points et nous avons des similitudes de vie qui nous ont forcément rapprochées. La vie est courte, des histoires se créent, d'autres disparaissent, mais il ne faut pas laisser la peur dicter nos choix. Alors quoi qu'il arrive, j'espère que tu seras toujours partante pour un clair de lune, c'est moi qui paye la prochaine.

A Juliette, merci à toi pour toutes ces années difficiles, on a grandi ensemble et nous sommes devenus médecins ensemble. La route n'était pas simple mais on a su s'épanouir. La fin aurait pu se dérouler autrement et je m'en excuse, mais je pense qu'il s'agissait, avec du recul, de la meilleure solution possible. Tu m'as connu lorsque j'étais un enfant, mais aujourd'hui, en partie grâce à toi, je suis un adulte. Alors pour tout ça, merci.

A tous ceux qui sont dans mon cœur mais que je ne pourrais remercier individuellement, à Flo, sur l'amitié on se ressemble et j'espère qu'on pourra apprendre à mieux se connaître, à Java, à Quentin, à Vic mon petit poulet, à Tony merci à vous tous.

A mes deux beautés de H3I, Aude et Gaga, vous étiez là à mes débuts, on s'est supporté et on a survécu. Je suis heureux d'avoir fait ce semestre avec vous. On a grandi, nous sommes toujours en contact et j'espère pouvoir voir grandir le beau Conan, et bien sur toujours se coltiner le Panpan. Merci également à Marilucy, Bénédicte et Ziyad qui ont été les premiers médecins à m'avoir formé à ce très beau métier et qui ont bien sur confirmé mon envie de faire partie des leurs.

A Anna, Chrystelle et Audrey, merci d'avoir rendu ce semestre aux urgences agréable. On a tous pris des chemins différents mais nos pauses café du matin me manquent toujours.

A Bellaure, Laura et Sorya, merci à vous de me supporter à chacune de nos retrouvailles, ce semestre en pédiatrie n'aurait pas été la même chose sans vous. Merci au Docteur Chalvon ainsi qu'à tous les médecins qui m'ont fait aimer la pédiatrie.

Au Docteur Andrieu, Docteur Roy et Docteur Tall, merci à vous de m'avoir appris et formé en gériatrie. Ce n'était pas le meilleur moment de ma vie mais vous avez été patientes et compréhensives, alors pour tout cela, je vous en remercie. Hé oui, le petit poussin a grandi. La thèse est terminée mais je suis toujours partant pour un travail sur le Coca et le Mentos.

Je remercie également le Dr Gregori qui m'a laissé ma chance et l'opportunité de travailler avec elle, ainsi que le cabinet IPSO qui me permet, je pense, de devenir un meilleur médecin jour après jour.

Table des matières

Remerciements	1
Résumé et mots clés	6
Abstract and keywords	7
I. INTRODUCTION	9
Rappel pharmacologique et historique :	10
Solutions proposées actuellement.....	11
II. MATERIELS ET METHODES	16
1. Collecte des données et stratégie de recherche bibliographique :.....	16
Tableau 1 : Critères PICO.....	16
Base de données	17
Equation de recherche	17
2. Flow Chart	18
3. Sélection des études :	19
Tableau 2 : Nombre d'articles analysés dans les revues Cochrane et la revue INSERM.....	20
III. RESULTATS	22
1. Résultats de l'analyse systématique en double lecture	22
Tableau 3 : de l'analyse systématique des 10 articles	22
2. Les articles de bonne qualité méthodologique retenus et leurs descriptifs	23
Tableau 4 : Liste des articles inclus avec thèmes principaux et grille d'évaluation méthodologique avec les résultats.....	23
3. Résumé des éléments significatifs des articles sélectionnés.....	24
IV. DISCUSSION	36
1. Principaux résultats et interprétation.....	36
2. Propositions	40
Tableau 5 : Propositions d'amélioration de la primo-prescription de benzodiazépines en fonction des différents acteurs.....	40
3. Forces et faiblesses.....	41
1. Forces	41
2. Faiblesses	41
V. CONCLUSION	42
BIBLIOGRAPHIE	44
ANNEXES	47
Annexe 1 : Fiche médecin généraliste pour la prescription de benzodiazépines ..	47
Annexe 2 : Fiche patients pour information sur les benzodiazépines.....	50
Annexe 3 : Guide de la primo-prescription des benzodiazépines dans les troubles anxieux (3).....	52

Annexe 4: Guide de la primo-prescription des benzodiazépines dans l'insomnie (3)	53
Annexe 5 : Equations de recherche utilisées pour cette recherche sur les différentes bases de données en ligne.....	54
Annexe 6 : Grille CONSORT 2010.....	56
Annexe 7 : Grille TIDieR.....	58
Annexe 8 : Grille PRISMA.....	60

Résumé et mots clés

Introduction : La consommation des benzodiazépines en France est élevée et les indications de ces traitements sont multiples. Il existe néanmoins de nombreux effets indésirables à court et long terme. Plus de 80 % des primo-prescriptions de benzodiazépines sont effectuées par des médecins généralistes.

Objectifs : Réaliser une revue systématique des études d'intervention concernant les alternatives non médicamenteuses pouvant se substituer aux benzodiazépines lors d'une primo-prescription par les médecins généralistes et leur proposer de premières recommandations et ainsi qu'à la recherche en soins primaires.

Méthode : Les bases de données consultées étaient les suivantes : MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (Cochrane Library), LiSSa, BDSP. Les équations de recherche ont été réalisées entre le 18/12/2018 et le 25/01/2019. Les études incluses étaient des essais contrôlés randomisés, des revues systématiques, des méta-analyses incluant des essais contrôlés randomisés, ou des études observationnelles ou qualitatives. Les études exclues étaient celles avec dépression et celles avec d'autres langues que l'anglais ou le français. La qualité des articles a été analysée par différents outils d'évaluation et seuls les articles ayant un seuil de qualité strictement supérieur à 80% ont été gardés.

Résultats : Ce travail représente une analyse de 114 études sur la primo-prescription des benzodiazépines. On retrouve principalement la thérapie cognitivo-comportementale et l'hypnose comme principales alternatives dans la moitié des articles étudiés. Le trouble le plus souvent étudié était l'insomnie dans près des deux-tiers des articles. D'autres alternatives nécessitent des travaux complémentaires comme l'acupuncture, la méditation, l'activité physique ou la formation des médecins.

Conclusion : Cette revue systématique va dans le sens d'une efficacité à court et moyen terme des thérapies cognitivo-comportementales. Il faut réussir à apporter les moyens matériels et financiers pour former les professionnels de santé. Les acteurs impliqués sont divers et vont des patients, aux médecins généralistes en passant par l'assurance maladie. Ce travail peut être modélisant pour la gestion d'une primo-prescription dans le cadre d'un plan de soins. La recherche clinique doit apporter du poids dans le développement de ces alternatives.

Mots clés : Primo-prescription, benzodiazépine, médecine générale, alternatives, thérapie cognitivo-comportementale.

Abstract and keywords

Introduction : Benzodiazepine consumption in France is high and their indications are multiples. However, there are multiple side effects in short and long term. More than 80% of the first benzodiazepine prescriptions are made by general practitioners.

Objectives : Conduct a systematic review to examine non-medicated alternatives that can be substituted to benzodiazepine in first prescription by general practitioner and suggest first recommendations to them and to the primary care research.

Methods : The following databases were searched : MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (Cochrane Library), LiSSa, BDSP. Research equations were made between December 18, 2018 and January 25, 2019. Studies included were randomized controlled trials, systematic review, meta-analysis including randomized controlled trials or observational studies or qualitative studies. Studies excluded were the one with depression and other languages than English and French. The article's quality was

analyzed with different reading grids and only articles with a quality threshold higher than 80% were kept.

Results : This work represent an analysis of 114 studies on first benzodiazepine prescriptions. We mainly find cognitive behavioral therapy and hypnosis as main alternatives in half of the articles studied. The most common disorder was sleep problems in almost two thirds of the articles studied. Other alternatives require complementary studies as acupuncture, méditation, physical activity or medical training.

Conclusion : This systematic review goes in a short and medium term effectiveness of cognitive behavioral therapy. We have to succeed in bringing material and financial means to train health care professionnals. The actors involved are diverse and go from patients to general practitionners and health insurance. This work can be modeling for the management of a first prescription as part of a care plan. Clinical research must add weight in the development of this alternatives.

Keywords : First prescription, benzodiazepine, general practitioner, alternatives, cognitive behavioral therapy.

I. INTRODUCTION

La consommation des psychotropes en France, et en particulier des benzodiazépines, est élevée : un Français sur cinq utilise chaque année une benzodiazépine ou un apparenté hypnotique. L'importance de la consommation de ces médicaments et les risques qui lui sont liés rendent nécessaire la mise en place de mesures favorisant leur bon usage. (1)

Les benzodiazépines sont des molécules pouvant être prescrites dans plusieurs pathologies fréquentes en médecine générale telles que la dépression, l'anxiété généralisée, les attaques de panique et l'insomnie.

La prescription d'hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, ne doit pas être banalisée, car, si elle facilite le sommeil, elle ne traite pas l'étiologie principale et peut être à l'origine de nombreux effets indésirables aux conséquences parfois graves. (2)

Il existe néanmoins de nombreuses indications où les médecins peuvent être amenés à prescrire des benzodiazépines, mais il existe tout autant d'alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses à ces prescriptions. Le but étant de trouver des alternatives en termes de non infériorité, voir supériorité devant le nombre d'effets indésirables et dangereux des benzodiazépines. Selon un article publié en 2001, la France se classerait en 4ème position en Europe pour la consommation de benzodiazépines et en 2ème position pour les hypnotiques. (3) Dans les années 2000, une étude nommée ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) a été conduite dans plusieurs pays européens, elle montre que la France fait partie en Europe du peloton de tête en termes de consommation de benzodiazépines. (4)

Rappel pharmacologique et historique :

Les benzodiazépines potentialisent l'inhibition de l'acide gamma-aminobutyrique à travers le système nerveux central, se traduisant par un effet anxiolytique, sédatif, hypnotique, relaxation musculaire et anti-épileptique. Ils agissent sur le cervelet (important pour la coordination et l'équilibre), la zone limbique (émotions et mémoire) et le cortex cérébral (pensées, décisions, mouvement et sensation). Ils sont indiqués dans la prise en charge de l'anxiété, attaque de panique, insomnie, parasomnies, épilepsie, convulsions, perturbation comportementale aigüe, sevrage en alcool, spasmes musculaires, prémédication et sédation de certains actes médicaux ainsi que le syndrome des jambes sans repos.

La première benzodiazépine fût introduite dans les années 1960 et a bénéficié ensuite d'une utilisation étendue. Les propriétés pharmacologiques qui déterminent leurs pertinences sont la demi-vie et le temps avant efficacité du traitement. Ceux préférés pour les insomnies présentent une durée de demi-vie courte ou intermédiaire avec début d'efficacité intermédiaire. (5)

Peu de temps après l'introduction de ces benzodiazépines décrit comme une bonne alternative des vieux hypnotiques et sédatifs, de nombreux effets indésirables ont été décrits incluant des « hangovers » (sensation similaire au lendemain d'une alcoolisation importante), troubles mnésiques, de la concentration et de la coordination, émoussement émotionnel, dépendance physique et psychique qui peut occasionner un syndrome de sevrage lors de l'interruption du traitement, augmentation du risque de chute en particulier chez le sujet âgé et d'accident de véhicules motorisés. Des données épidémiologiques ont montré une association entre la consommation de benzodiazépines et un risque de survenue de démence, type Alzheimer. Il ne s'agit pas d'un lien causal mais d'une association. (2,3,6) Leur implication dans la survenue

de démence chez les patients de plus de 65 ans après une utilisation prolongée et un potentiel impact sur la mortalité font également l'objet de débats. (3)

En raison de ces effets indésirables, la BUSPIRONE était le premier anxiolytique non benzodiazépine à montrer une efficacité dans le traitement de l'anxiété généralisée dans des études contrôlées. (7)

Solutions proposées actuellement

Afin de palier à cette iatrogénie, la Sécurité Sociale Française a établi en 2009 « un Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles » ou CAPI. Il ne s'applique qu'aux médecins généralistes volontaires et leur demande d'atteindre des objectifs présentés comme des indicateurs de santé publiques. La sécurité sociale paye à chaque praticien une prime annuelle. Elle prend en compte le niveau de progression atteint dans chaque indicateur par le médecin. (8) Dans la continuité du CAPI, la Sécurité Sociale Française crée en 2011 la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) qui contribue à faire évoluer les pratiques pour atteindre les objectifs de santé définis par la convention. Depuis sa création, les différents indicateurs sont revus en permanence. Concernant la médecine générale, il existe 2 situations : la ROSP des médecins traitants des adultes et la ROSP des médecins traitants des enfants. Les éléments de la rémunération sur objectifs de santé publique médecin traitant sont basés sur l'atteinte d'indicateurs qui portent sur la qualité de la pratique médicale, des objectifs cibles et intermédiaires, un taux de réalisation, un nombre de points calculés (chaque point est valorisé à 7 euros) et une période de référence. Tous les indicateurs sont ensuite pondérés en fonction de la taille de la patientèle médecin traitant, pour tenir compte de l'activité du médecin traitant. Les indicateurs de qualité des pratiques cliniques des médecins traitants sont regroupés en 3 grandes thématiques : suivi des pathologies, prévention et efficacité. Ces thèmes sont déclinés en 11 sous-thèmes. Le nombre d'indicateur varie selon les thèmes et les sous-thèmes pour atteindre un

total de 29 indicateurs. Concernant les benzodiazépines, ils font partie du thème prévention et sous thème iatrogénie. 2 indicateurs leurs sont dédiés : la part des patients dont les médecins traitants ont initié un traitement par benzodiazépine hypnotique et dont la durée est supérieure à 4 semaines et la part des patients dont les médecins traitants ont initié un traitement par benzodiazépine anxiolytique et dont la durée est supérieure à 12 semaines, pouvant rapporter chacun jusqu'à 35 points si on atteint l'objectif cible maximal. (9)

Ainsi, la Haute Autorité de Santé (HAS) qui a pour but d'assurer la qualité et l'efficacité du système de santé, a entrepris depuis une dizaine d'années de dresser des recommandations et de les diffuser auprès des différents acteurs : la plus faible dose efficace pour les benzodiazépines, individuelle, doit être recherchée et prescrite pour une période limitée incluant la période de diminution de la dose. La Commission de transparence de l'HAS, recommande une prescription courte, à plus faible dose, en seconde intention après échec des thérapies cognitivo-comportementales. (4) Depuis le dix avril 2017, les spécialités contenant du Zolpidem doivent être prescrites sur ordonnance sécurisée en raison de l'utilisation par les patients depuis des durées trop élevées. En France, alors que la durée maximale de prescription recommandée des benzodiazépines est de quatre à douze semaines pour les anxiolytiques et de deux à quatre semaines pour les hypnotiques, la durée médiane de traitement était de sept mois en 2012. Ce mésusage augmente entre autres des risques de chute, de troubles de la mémoire et probablement de démence. Le cumul de plusieurs médicaments à effet sédatif est à proscrire : il n'apporte pas d'effet supplémentaire mais potentialise les effets indésirables parfois graves.

En psychologie ou psychiatrie, la thérapie cognitivo-comportementale est fondée sur une méthode intensive de courte durée (de six à vingt séances) axée sur la résolution de problèmes, interactive, pédagogique et explicite, collaborative et égalitaire. C'est

une thérapie rapide, pratique et orientée vers un but qui permet aux patients de développer à long terme les habiletés nécessaires pour rester en santé. La thérapie cognitivo-comportementale met l'accent sur le moment présent et les problèmes qui surviennent au quotidien. Elle aide les patients à examiner la façon dont ils interprètent et évaluent ce qui se passe autour d'eux et les effets de cette perception sur leur expérience émotionnelle. Cette pratique ne met en revanche pas l'accent sur les expériences et les événements vécus pendant l'enfance, mais ces derniers peuvent être examinés pour aider les patients à comprendre et à régler les troubles émotionnels qui se sont manifestés au début de leur vie et à comprendre les effets possibles de ces expériences sur la façon dont ils réagissent aux événements.

La thérapie cognitivo-comportementale est efficace pour traiter un grand nombre de troubles psychologiques, notamment les troubles de l'humeur comme la dépression et le trouble bipolaire, les troubles d'anxiété généralisée, le trouble panique, la phobie sociale, le trouble obsessionnel-compulsif, le trouble de stress post-traumatique, la boulimie, la frénésie alimentaire ainsi que les troubles liés à l'utilisation d'une substance. La thérapie cognitivo-comportementale peut également venir en aide aux personnes psychotiques, insomniaques ou souffrant de douleurs chroniques.

Les différentes techniques fondamentales en TCC sont spécifiques pour chaque trouble, elles sont structurées et évaluées cliniquement :

- les exercices comportementaux visent un apprentissage de nouveaux comportements tels que l'affirmation et la confiance en soi ;
- les exercices cognitifs ciblent les pensées inadaptées et irréalistes en apprenant à les modifier, à construire et à stabiliser de nouvelles façons de penser plus adaptées ;
- les exercices émotionnels développent l'acceptation et la conscience des différentes émotions pour apprendre à mieux les réguler ;

- les exercices corporels permettent d'apprendre à se détendre physiquement et psychologiquement. (10)

Plus de 80 % des primo-prescriptions de benzodiazépines sont effectuées par des médecins généralistes. (1,2) Il faut donc promouvoir et enseigner des stratégies thérapeutiques opérationnelles lors des toutes premières rencontres entre patient et médecin traitant. Le collège de Médecine Générale a émis des recommandations de bonne pratique vers leur confrère en 2017 concernant la primo-prescription des benzodiazépines dans le cadre d'un partenariat avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). Cependant la diffusion de ces recommandations et le changement des pratiques sont lents (annexe 1 et 2). Un travail réalisé par le département de médecine générale de Toulouse ainsi qu'à l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, publie dans la revue *exercer* en 2017 des guides de primo-prescription des benzodiazépines dans le cadre des troubles anxieux et de l'insomnie. Ces documents peuvent être vus en annexes 3 et 4. (3)

Le but de notre travail était une recherche sur la thématique de l'amélioration de la prescription des benzodiazépines à leur initiation. Le sevrage des benzodiazépines est un sujet beaucoup plus développé dans lequel on retrouve de nombreux d'articles. Les articles concernant la primo-prescription de benzodiazépines, où il y a moins de revues qualitatives et de solutions ayant fait preuve d'efficacité, sont plus rares. (3)

Ce travail répond à une demande du Collège de Médecine Générale, dans le cadre de son partenariat avec la CNAMTS.

Une revue narrative préalable centrée sur la primo-prescription en médecine générale, nous a permis de sélectionner 35 articles, concernant des travaux de type quantitatifs

(observationnels et interventionnels) et qualitatifs. Le paiement à la performance ne montrait qu'un effet modéré sur les comportements. (8)

Les alternatives cognitivo-comportementales, psychosociales, l'hypnose, l'accompagnement du patient et l'exercice physique montraient quant à elles une efficacité à court et moyen terme.

Deux études ont montré l'intérêt de l'utilisation à court terme de benzodiazépines associé à un relais par une thérapie cognitivo-comportementale. L'enseignement majeur était que cette attitude permettait de répondre à « l'urgence » de la demande anxieuse ou insomniaque, mais aussi de proposer une prise en charge dynamique sur le moyen terme. Cette analyse montrait l'interdépendance des facteurs favorisant une primo-prescription statique de benzodiazépines, en opposition à un projet de soins dynamique. Ces facteurs rappellent ceux trouvés dans la prescription inappropriée des antibiotiques, à savoir l'importance du contexte de prescription et des éléments d'incompréhension entre médecin et patient. En définitive toutes questions qui se posent pour une primo-prescription dans le cadre d'une maladie chronique.

A partir de ce premier travail, notre objectif était de réaliser une revue systématique des études d'intervention concernant les alternatives non médicamenteuses pouvant se substituer aux benzodiazépines lors d'une primo-prescription en médecine ambulatoire, afin de proposer des recommandations vers les médecins généralistes, la recherche en soins primaires et l'assurance maladie.

II. MATERIELS ET METHODES

1. Collecte des données et stratégie de recherche bibliographique :

Afin de récupérer les différents articles qui nous intéressaient, il fallait utiliser plusieurs sources d'articles en passant par les différentes librairies médicales sur internet. Afin d'être le plus exhaustif mais le plus précis, il fallait réaliser des équations de recherche. Ces équations de recherche ont été réalisées entre le 18/12/2018 et le 25/01/2019 avec l'aide de Mme Weill Catherine, bibliothécaire à la Bibliothèque Inter Universitaire de Médecine. La méthodologie consistait à rechercher des articles sur revue concernant ce type d'études sur différentes bases de données tels que Pubmed, Embase, Cochrane Library, BDSP, Lissa, Science Direct.

Nous avons utilisé la méthode PICO pour élaborer et finaliser la question de recherche.

L'équation de recherche était, avec l'aide de la bibliothécaire de la BIUM, autour des mots clefs suivants : médecine générale, benzodiazépine, primo-prescription.

Nous n'avons, à priori , exclu aucun type d'études: essais contrôlés randomisés, revues systématiques, méta-analyses incluant des essais contrôlés randomisés ou des études observationnelles, études qualitatives.

Etudes exclues : avec dépression, autre langues que l'anglais et le français.

Tableau 1 : Critères PICO

Critères PICO	Explicitation
Patient ou problème médical	Primo-prescription de benzodiazépine
Intervention évaluée	Alternative à la prescription de BZD médicamenteuse ou non
Comparateur	Prescription de BZD
Outcome : évènement mesuré ou issue clinique	Taux de patients sans BZD

Base de données

Les bases de données consultées : MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (Cochrane Library), LiSSa, BDSP.

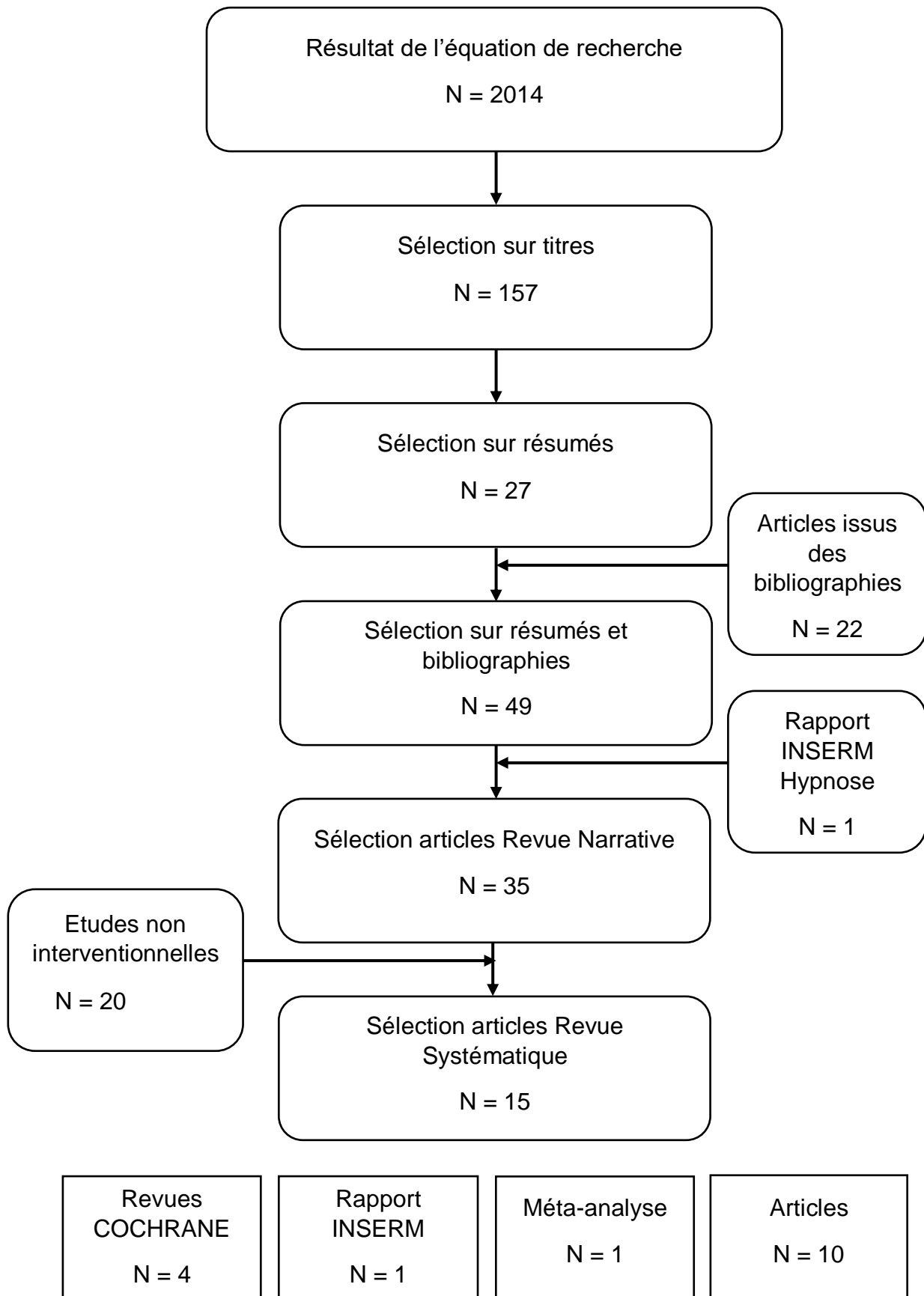
La littérature grise n'a pas été consultée : Google Scholar, The Grey Littérature Report, Open Grey.

Equation de recherche

Ces équations de recherche nous ont permis de retrouver 696 articles dans PUBMED, 793 articles dans EMBASE, 511 articles dans CENTRAL, 48 articles dans LiSSa et 56 articles dans la BDSP. Les équations de recherche figurent dans l'annexe 5.

2. Flow Chart

Figure 1 :



3. Sélection des études :

Les équations de recherche nous permettent de retrouver un certain nombre d'articles pouvant être intéressants dans notre travail de recherche. La sélection des articles a été faite en 2 étapes : un choix sur les articles en se basant uniquement sur les titres. Puis pour les articles correspondant *à priori* à nos critères, la lecture du résumé devait nous permettre de faire une nouvelle exclusion des articles avant de les inclure dans notre travail de recherche. Ce travail est réalisé en double lecture avec le directeur de thèse. Après cette sélection se déroulait la lecture des articles afin de décider de l'inclusion dans notre travail.

A l'issue de cette sélection sur les titres, la lecture des 157 résumés des articles gardés est réalisée afin de décider de l'exclusion ou non des articles.

Après double lecture des résumés, un rendez-vous est fait, en découle une décision de conserver 49 articles à l'inclusion avec une lecture dans leur intégralité.

La lecture permettait de réaliser un double travail. Le premier consistait bien sûr à garder des articles intéressants pour l'inclusion de notre travail. Le deuxième consistait à prendre des informations intéressantes dans tous les articles, inclus ou non, afin d'enrichir notre travail concernant les différentes parties.

A partir des 35 articles de la Revue Narrative (34 articles + 1 rapport INSERM (11)), nous avons retenu les 15 articles analysant les études d'intervention (décision en double lecture), et qui se décomposent en 10 articles, 4 revues Cochrane et 1 rapport INSERM.

Parmi les alternatives proposées, les alternatives médicamenteuses n'ont pas été retenues, car elles ne font que déplacer le problème chez des patients avec de nombreux traitements chroniques.

Les 10 articles analysés par les deux chercheurs étaient 8 études randomisés (12–19), une étude d'intervention psycho-sociale (20) et une méta-analyse de 51 articles sur l'insomnie (21).

Tableau 2 : Nombre d'articles analysés dans les revues Cochrane et la revue INSERM

AUTEUR	ANALYSE	THEME	Nb Articles retenus	Nb Articles Résultat analyse
Cheuk (22)	Cochrane	Acupuncture	33	0
Gueguen (11)	INSERM	Hypnose	16	16
Krisanaprakornkit (23)	Cochrane	Anxiété - méditation	2	2
Montgomery (24)	Cochrane	Insomnie - Exercice physique	1	1
Montgomery (25)	Cochrane	Insomnie – TCC +60	6	6

Selon le type d'étude, nous avons utilisés différents outils d'évaluation d'articles.

CONSORT 2010 (CONsolidated Standards of Reporting Trials) est une grille qui permet d'évaluer les qualités d'un essai randomisé avec une liste sur **25 points**.

TIDieR (Template for Intervention Description and Replication) est une grille d'évaluation pour la description et la réplication des études interventionnelles avec une liste de **10 points** à évaluer. PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) est une grille d'évaluation de la qualité des revues systématiques et méta-analyses avec une liste de **27 points**. Ces différentes grilles sont présentées en annexes 6, 7 et 8.

A l'issu de cette évaluation en double lecture, nous avons décidé d'inclure les articles ayant un seuil de qualité **strictement supérieur à 80%**. Soit pour la grille CONSORT 2010, un taux strictement supérieur à **20/25** points, pour la grille TIDieR, un taux

strictement supérieur à **8/10** et pour la grille PRISMA un taux strictement supérieur à **22/27**.

III. RESULTATS

1. Résultats de l'analyse systématique en double lecture

L'analyse méthodologique des 10 articles par les deux chercheurs est résumé dans le tableau 3.

Tableau 3 : de l'analyse systématique des 10 articles

AUTEUR	THEME	GRILLE	Chercheur 1	Chercheur 2	Taux items +
Morin (12)	Insomnie	CONSORT	20/25	20/25	0.8
Milby (13)	Insomnie	CONSORT	10/25	10/25	0.4
Jacobs (14)	Insomnie	CONSORT	20/25	20/25	0.8
Ritterband (15)	Insomnie	CONSORT	24/25	22/25	0.88
Katofsky (16)	Insomnie	CONSORT	17/25	19/25	0.68
McClusky (17)	Insomnie	CONSORT	12/25	12/25	0.48
Power (18)	Anxiété	CONSORT	14/25	14/25	0.56
Otto (19)	Phobie sociale	CONSORT	14/25	16/25	0.56
Creupelandt (20)	Psychosocial	TIDierD	10/10	10/10	1
Irwin (21)	Insomnie	PRISMA	24/27	22/27	0.81

On retrouve différentes pathologies dans lesquelles les benzodiazépines peuvent être utilisées, comme l'anxiété, l'insomnie et la phobie sociale.

On retrouve principalement **10** articles sur **les insomnies**, **2** articles sur **l'anxiété**, **1** article sur **les phobies sociales** et **1** article sur **la formation** des médecins généralistes quant à la prescription des benzodiazépines.

Dans les différentes alternatives retrouvées, on retrouve majoritairement **la thérapie cognitivo-comportementale (TCC)** dans **10 articles dont 1 article** évoquant les TCC sur **internet**. Un article est retrouvé pour chacune de ces alternatives : **acupuncture, méditation, exercice physique et hypnose**. Et toujours un article qui

parle de l'éducation des médecins généralistes sur internet pour la prescription des benzodiazépines.

2. Les articles de bonne qualité méthodologique retenus et leurs descriptifs

Au total, l'analyse de qualité méthodologique aura permis de sélectionner 5 articles sur les 10 évalués ainsi que 4 revues Cochrane et la revue INSERM (tableau 4).

Les 4 revues Cochrane ont permis d'analyser 42 études, l'analyse INSERM 16 études et la méta-analyse de Irwin 51 études. Ajoutés aux 5 études sélectionnées par les deux chercheurs, ce travail représente au total une analyse de 114 études sur la primo-prescription des benzodiazépines.

Tableau 4 : Liste des articles inclus avec thèmes principaux et grille d'évaluation méthodologique avec les résultats

AUTEUR	THEME	GRILLE	Chercheur 1	Chercheur 2
Morin (12)	Insomnie	CONSORT	20/25	20/25
Jacobs (14)	Insomnie	CONSORT	20/25	20/25
Ritterband (15)	Insomnie formation	- CONSORT	24/25	22/25
Irwin (21)	Insomnie	PRISMA	24/27	22/27
Creupelandt (20)	Psychosocial-formation	TIDieR	10/10	10/10
Cheuk (22)	Acupuncture	COCHRANE	-	-
Gueguen (11)	Hypnose	INSERM	-	-
Krisanaprakornkit (23)	Anxiété méditation	- COCHRANE	-	-
Montgomery (24)	Insomnie Exercice physique	COCHRANE	-	-
Montgomery (25)	Insomnie – TCC +60 ans	COCHRANE	-	-

3. Résumé des éléments significatifs des articles sélectionnés

Juliette Gueguen CB, Christine Hassler, Bruno Falissard. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose. Revue de la littérature médicale scientifique et de la littérature destinée aux professionnels. Paris: INSERM U1178; 2015. : (11)

Plusieurs études présentent des résultats convergents, indiquant que l'utilisation de l'hypnose lors d'une intervention chirurgicale ou lors d'un acte de médecine ou radiologie interventionnelle permet de diminuer la consommation de sédatifs et/ou d'antalgiques en per opératoire. Concernant les mesures d'anxiété et de dépression, une analyse combinée des 2 études a montré une différence statistiquement significative entre les groupes hypnose et contrôle sur la dimension anxiété, avec une plus grande réduction de l'anxiété à 3 mois dans le groupe hypnose que dans le groupe contrôle (score évoluant de $9,2 \pm 4,3$ à $8,6 \pm 4,1$ dans le groupe hypnose vs de $8,8 \pm 3,4$ à $8,9 \pm 3,9$ dans le groupe contrôle; $p < 0,05$).

Les résultats suggèrent un effet bénéfique de l'hypnothérapie dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable, sans que cela n'ait pu être démontré de manière convaincante du fait des faibles effectifs (4 essais avec un effectif total $N=147$ dans la revue Cochrane) et des limites méthodologiques des essais. A 3 mois, les comparaisons intragroupes retrouvaient une amélioration significative dans le groupe hypnose, mais pas dans le groupe contrôle. Cependant les comparaisons intergroupes n'ont pas mis en évidence de différence d'évolution statistiquement significative entre les groupes. Les comparaisons intergroupes n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les groupes hypnose et contrôle en ce qui concerne les mesures de la qualité de vie.

Une revue Cochrane incluant 70 essais (N=4761) dont 15 avec une intervention en EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) (N=780) confirme que l'EMDR est efficace dans la prise en charge du syndrome de stress post-traumatique chez l'adulte. A ce jour, les thérapies cognitivo-comportementales centrées sur le traumatisme et l'EMDR sont les psychothérapies avec le meilleur niveau de preuve dans la prise en charge du syndrome de stress post-traumatique.

Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. JAMA. 1999;281(11):991-9. : (12)

Les traitements comportementaux et pharmacologiques ont leurs avantages et leurs limites, mais aucune étude contrôlée par placebo n'a comparé leurs effets distincts et combinés sur l'insomnie de fin de vie. Cet article évaluait l'efficacité clinique des thérapies comportementales et pharmacologiques, seules ou combinées, pour l'insomnie tardive.

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé, contrôlé par placebo, dans un seul centre médical universitaire. Le traitement ambulatoire a duré 8 semaines avec des suivis à 3, 12 et 24 mois. 78 adultes (50 femmes, 28 hommes ; âge moyen, 65 ans) souffrant d'insomnie chronique et primaire.

Les différents traitements retrouvés au cours de cette étude étaient la thérapie cognitivo-comportementale (contrôle du stimulus, restriction du sommeil, hygiène du sommeil et thérapie cognitive) (n = 18), la pharmacothérapie (témazépan) (n = 20), ou les deux (n = 20) comparativement au placebo (n = 20).

Le critère de jugement principal était le temps d'éveil après l'endormissement et l'efficacité du sommeil mesuré par les journaux du sommeil et la polysomnographie par une évaluation clinique des sujets, des proches et des cliniciens. Les trois traitements

actifs ont été plus efficaces que le placebo lors de l'évaluation post-traitement ; l'approche combinée avait tendance à améliorer le sommeil plus que l'une ou l'autre de ses deux composantes (temps d'éveil plus court après l'apparition du sommeil par journal du sommeil et polysomnographie). Par exemple, le pourcentage de réduction du temps d'éveil après l'endormissement était le plus élevé pour l'état combiné (63,5 %), suivi de la thérapie cognitivo-comportementale (55 %), de la pharmacothérapie (46,5 %) et du placebo (16,9 %). Les sujets traités par la thérapie comportementale ont maintenu leurs gains cliniques lors du suivi, alors que ceux traités par la thérapie médicamenteuse seule ne l'ont pas fait. Les résultats à long terme de l'intervention combinée étaient plus variables. Le traitement comportemental, seul ou combiné, a été jugé plus efficace par les sujets, les proches et les cliniciens que la pharmacothérapie seule. Les sujets étaient également plus satisfaits de l'approche comportementale. Les approches comportementales et pharmacologiques sont efficaces pour la prise en charge à court terme de l'insomnie en fin de vie ; l'amélioration du sommeil se maintient mieux avec le temps grâce au traitement comportemental.

Plusieurs limites sont relevées qui ne permettent pas une généralisation externe des résultats. La première étant la faible puissance de l'étude malgré le fait qu'il s'agisse du plus grand essai contrôlé randomisé comparant les thérapies cognitivo-comportementales et thérapies pharmacologiques au moment de la sortie des résultats. De plus, beaucoup d'exclusions ont eu lieu en raison de co-morbidités psychiatriques ou médicales les empêchant d'arrêter les traitements de fond, et l'inclusion des patients s'est faite sur annonces dans les journaux ce qui inclut nécessairement un biais de recrutement.

Cheuk DK, Yeung WF, Chung KF, Wong V. Acupuncture for insomnia. Cochrane Database Syst Rev. 2012(9):CD005472. : (22)

L'objectif de cette étude était de déterminer l'efficacité et l'innocuité de l'acupuncture pour l'insomnie. Les articles inclus étaient des essais contrôlés randomisés évaluant toute forme d'acupuncture, avec ou sans traitement supplémentaire contre placebo, absence de traitement ou traitement supplémentaire similaires. 33 essais ont été inclus. Ils ont recruté 2 293 participants souffrant d'insomnie, âgés de 15 à 98 ans, dont certains souffraient de troubles médicaux contribuant à l'insomnie. Comparativement à l'absence de traitement (2 études, 280 participants) ou à l'absence de placebo (2 études, 112 participants), l'acupression a entraîné une amélioration de la qualité du sommeil chez un plus grand nombre de personnes. Cependant, si l'on suppose que les abandons ont eu des résultats moins bons dans l'analyse de sensibilité, l'effet bénéfique de l'acupuncture n'a pas été concluant. Comparativement à d'autres traitements seuls, l'acupuncture comme traitement d'appoint à d'autres traitements pourrait augmenter légèrement la proportion de personnes ayant une meilleure qualité de sommeil. Tous les essais présentaient un risque élevé de biais et étaient hétérogènes dans la définition de l'insomnie, les caractéristiques des participants, les points d'acupuncture et le régime thérapeutique. En raison de la piètre qualité méthodologique, des niveaux élevés d'hétérogénéité et du biais de publication, les données actuelles ne sont pas suffisamment rigoureuses pour appuyer ou réfuter l'acupuncture pour traiter l'insomnie. Des essais cliniques de plus grande envergure et de grande qualité sont nécessaires.

Montgomery P, Dennis JA. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003161. DOI: 10.1002/14651858.CD003161. (25)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité des thérapies cognitivo-comportementales sur l'amélioration de la qualité, la durée et l'efficacité du sommeil chez les patients de plus de 60 ans.

Les critères d'inclusion étaient les essais contrôlés randomisés avec une population où plus de 80% ont plus de 60 ans, traitée par une thérapie cognitivo-comportementale pour de l'insomnie. Les patients exclus dans ces essais étaient ceux atteints de démence et/ou dépression. Afin de déterminer et de décider de l'inclusion ou non des articles, les résumés ont été lus. De plus les résultats ont été analysés séparément en fonction de si les résultats ont été obtenus de manière subjective ou objective.

L'inclusion est relativement faible et retrouve 6 essais sur l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale sur l'insomnie, incluant 282 participants. Au final, 224 participants sont inclus dans cette méta-analyse.

Les résultats retrouvent un effet modéré de la thérapie cognitivo-comportementale sur l'insomnie chez les patients âgés.

En sachant qu'il existe des effets indésirables avec les traitements à type d'hypnotiques/anxolytiques, l'utilisation de la thérapie cognitivo-comportementale est une belle alternative. De futures études sont nécessaires afin d'établir les facteurs de prédiction de succès pour cette alternative. L'efficacité de ce traitement n'est pas permanent dans la durée, l'intérêt de sessions de rafraichissement peut être nécessaire afin d'améliorer la durée des effets de la thérapie cognitivo-comportementale.

Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. Arch Intern Med. 2004;164(17):1888-96. : (14)

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité clinique de la thérapie comportementale et pharmacologique, seule ou en combinaison, pour l'insomnie chronique du début du sommeil. Il s'agissait d'un essai clinique randomisé, contrôlé par placebo, auxquels ont participé 63 jeunes adultes et adultes d'âge moyen souffrant d'insomnie chronique du début du sommeil. Les interventions comprenaient la thérapie cognitivo-comportementale (TCC), la pharmacothérapie ou la thérapie combinée comparativement au placebo. Les principales mesures des résultats ont été la latence d'endormissement mesurée par le journal du sommeil ; les mesures secondaires comprenaient des mesures de l'efficacité du sommeil et de la durée totale du sommeil, des mesures objectives des variables du sommeil et des mesures du fonctionnement pendant le jour. Dans la plupart des mesures, la TCC a été l'intervention la plus efficace pour le sommeil ; elle a produit les plus grands changements dans la latence et l'efficacité du sommeil, le plus grand nombre de personnes dormant normalement après le traitement et a maintenu les gains thérapeutiques au suivi à long terme. Le traitement combiné n'a procuré aucun avantage par rapport à la TCC seule, alors que la pharmacothérapie n'a produit que des améliorations modérées pendant l'administration du médicament et a retourné les mesures de référence après l'arrêt de l'utilisation du médicament. Ces résultats suggèrent que les patients jeunes et d'âge moyen souffrant d'insomnie d'endormissement peuvent tirer des avantages significativement plus importants de la TCC que de la pharmacothérapie et que la TCC devrait être considérée comme une intervention de première ligne pour l'insomnie chronique. Une reconnaissance accrue de l'efficacité de la TCC et des

recommandations plus générales concernant son utilisation pourraient contribuer à améliorer la qualité de vie d'un grand nombre de patients insomniaques.

Krisanaprakornkit T, Krisanaprakornkit W, Piyavhatkul N, Laopaiboon M. Meditation therapy for anxiety disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2006(1):CD004998. : (23)

L'objectif de cette étude était d'étudier l'efficacité de la méditation thérapeutique dans le traitement des troubles anxieux. Les patients ayant reçu un diagnostic de troubles anxieux, avec ou sans autre trouble psychiatrique associé. Deux études contrôlées et randomisées étaient admissibles à l'examen. Les deux études étaient de qualité modérée et faisaient appel à des comparaisons avec des témoins actifs (autre type de méditation, relaxation, biofeedback). Les anxiolytiques ont été utilisés comme traitement standard. La durée des essais variait de 12 à 18 semaines. Dans une étude, la méditation transcendantale a montré une réduction des symptômes d'anxiété. Une autre étude a comparé le Kundalini Yoga (KY), avec la relaxation/méditation de la pleine conscience. L'échelle Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale n'a montré aucune différence statistiquement significative entre les groupes. Le taux global d'abandon dans les deux études était élevé (33-44%). Ni l'une ni l'autre étude n'a fait état d'effets indésirables de la méditation. Le faible nombre d'articles inclus dans cette étude ne permettait pas de conclure sur l'efficacité de la méditation dans le traitement de l'anxiété, de plus le fort taux d'abandon n'aidait pas en ce sens. Mais en ayant une puissance plus importante, un nombre de perdus de vue/abandon plus faible, d'autres études seraient intéressante à réaliser afin de déterminer si cette alternative peut être efficace pour le traitement de l'anxiété.

Montgomery P, Dennis J. Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. Cochrane Database Syst Rev. 2002(4):CD003404. : (24)

L'article avait pour but d'évaluer l'efficacité de l'exercice physique chez les personnes âgées de 60 ans et plus.

Il s'agissait d'un essai contrôlé randomisé avec exclusion des patients atteints de démence ou syndrome dépressif.

Un essai, auquel ont participé 43 personnes souffrant d'insomnie, a examiné l'efficacité de l'exercice chez une population de personnes âgées. Après le traitement, la latence d'endormissement s'était légèrement améliorée, tant chez les hommes que chez les femmes. La durée totale du sommeil, la latence d'apparition du sommeil et les scores sur une échelle de qualité globale du sommeil ont montré une amélioration significative. L'amélioration de l'efficacité du sommeil n'a pas été significative. Dans certains cas, les améliorations indiquées étaient inférieures à ce que l'on considère habituellement comme des niveaux pathologiques, mais les larges intervalles de confiance et la petite taille de l'échantillon indiquent que ces résultats doivent être interprétés avec prudence. L'exercice, bien qu'il ne convienne pas à tous dans cette population, peut améliorer le sommeil et contribuer à une meilleure qualité de vie. Il est nécessaire de mener des recherches sur des programmes d'exercices conçus pour les personnes âgées.

Creupelandt H, Anthierens S, Habraken H, Declercq T, Sirdifield C, Siriwardena AN, et al. Teaching young GPs to cope with psychosocial consultations without prescribing: a durable impact of an e-module on determinants of benzodiazepines prescribing. BMC medical education. 2017;17(1):259. (20)

Cette étude a évalué l'impact d'un module électronique sur les facteurs connus pour déterminer la pratique de prescription de BZD. Un module électronique sur mesure axé sur la prévention des prescriptions initiales de BZD (et l'utilisation d'interventions psychologiques comme alternative) a été développé et proposé aux généralistes en formation professionnelle. Trois auto-évaluations ont eu lieu : au départ, immédiatement après le module (court terme) et au moins six mois après son achèvement (long terme). Les déterminants évalués comprenaient les attitudes des omnipraticiens à l'égard des options de traitement, les perceptions du patient et les croyances en matière d'auto-efficacité. L'état de préparation à se conformer aux directives de prescription a été évalué par la motivation, l'auto-efficacité et la possibilité de mettre en oeuvre des interventions non pharmacologiques. Un impact souhaitable, significatif et durable sur les déterminants de la prescription de BZD a été observé. Les omnipraticiens (n = 121) ont présenté des changements souhaitables dans leurs attitudes, leurs perceptions et leurs croyances en matière d'auto-efficacité et ces changements étaient demeurés importants des mois après l'intervention. Les obstacles à l'utilisation d'une approche non pharmacologique souvent cités dans la littérature étaient demeurés absents et n'ont pas été soulignés par l'intervention. En outre, on a observé un impact significatif sur l'état de préparation des omnipraticiens à respecter les lignes directrices. Les participants ont fait état de changements dans leurs capacités de faire face aux consultations psychosociales et d'avoir recours à des interventions non pharmacologiques. L'adaptation d'une intervention en ligne aux caractéristiques des groupes cibles (généralistes) semblait réussir à promouvoir un

changement de comportement chez les généralistes qui suivent une formation professionnelle. Des changements significatifs et durables ont été observés dans les déterminants de la prescription des BZD. L'intervention en ligne a eu un impact positif sur la disposition des participants à se conformer aux directives de prescription de BZD et sur leur capacité à faire face aux consultations psychosociales. L'étude des mécanismes de changement responsables de l'efficacité observée pourrait aider à affiner et à améliorer les interventions futures.

Ritterband LM, Thorndike FP, Gonder-Frederick LA, Magee JC, Bailey ET, Saylor DK, et al. Efficacy of an Internet-based behavioral intervention for adults with insomnia. Arch Gen Psychiatry. 2009;66(7):692-8. (15)

La disponibilité de l'un des traitements les plus efficaces contre l'insomnie, la thérapie cognitivo-comportementale, est considérablement limitée. Internet peut être un canal clé pour la mise en oeuvre de cette intervention. Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'une intervention comportementale structurée sur Internet pour les adultes insomniaques. 45 adultes ont été assignés au hasard à une intervention sur Internet (n = 22) ou à un groupe témoin sur liste d'attente (n = 23). 44 participants admissibles (âge moyen[DC], 44,86[11,03] ans ; 34 femmes) ayant des antécédents de troubles du sommeil de plus de 10 ans en moyenne, ont été inclus dans les analyses. L'intervention sur Internet est basée sur une thérapie cognitivo-comportementale en entretien individuel bien établie qui intègre les principales composantes de la restriction du sommeil, le contrôle des stimuli, l'hygiène du sommeil, la restructuration cognitive et la prévention des rechutes. L'indice de gravité de l'insomnie et les données du journal quotidien du sommeil ont été utilisés pour déterminer les changements dans la gravité de l'insomnie et les principales variables du sommeil, y compris le réveil après le début du sommeil et l'efficacité du sommeil. Les analyses en intention de

traiter ont montré que les scores de l'indice de gravité de l'insomnie se sont améliorés de façon significative, passant de 15,73 (intervalle de confiance à 95 % [IC], 14,07 à 17,39) à 6,59 (IC 95 %, 4,73 à 8,45) pour le groupe Internet, mais n'ont pas changé pour le groupe témoin (16,27 [IC 95 %, 14,61 à 17,94] à 15,50 [CI 95 %, 13,64 à 17,36]) ($F(1, 42) = 29,64$; $P < .001$). Le groupe Internet a maintenu ses gains lors du suivi après 6 mois. Les participants à Internet ont également obtenu des diminutions significatives du réveil après l'endormissement (55 % [IC 95 %, 34 % à 76 %]) et des augmentations de l'efficacité du sommeil (16 % [IC 95 %, 9 % à 22 %]) comparativement aux changements non significatifs dans le groupe témoin du réveil après le début du sommeil (8 % [IC 95 %, -17 % à 33 %]) et l'efficacité du sommeil (3 % ; IC 95 %, -4% à 9%). Les participants qui ont reçu l'intervention Internet pour l'insomnie ont considérablement amélioré leur sommeil, alors que le groupe témoin n'a pas connu de changement significatif. Internet semble avoir un potentiel considérable dans la prestation d'un programme comportemental structuré pour l'insomnie.

Il n'existe pour le moment pas beaucoup d'articles concernant une prise en charge psychologique sur Internet. Il existe néanmoins des limites méthodologiques sur cet article. L'échantillon est faible et homogène ne pouvant permettre une bonne validité externe. De nombreux patients avec insomnies avaient des co-morbidités, mais dans cet article, tous les patients avec co-morbidité ont été exclus. De nouveaux essais devraient être envisager avec une population plus importante et plus générale.

Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. Health Psychol. 2006;25(1):3-14. (21)

Dans cette méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (k = 23), des effets modérés à importants des traitements comportementaux sur les résultats subjectifs du sommeil ont été observés. L'évaluation des effets modérateurs du type d'intervention comportementale (c.-à-d. traitement cognitivo-comportemental, relaxation, comportement seulement) a révélé des effets similaires pour les trois modalités de traitement tant sur les adultes d'âge moyen que sur les personnes âgées de plus de 55 ans, qui ont montré des améliorations robustes et similaires de la qualité du sommeil, de la latence du sommeil et du réveil après le début du sommeil. Cet article confirmait donc une efficacité des interventions comportementales chez les patients atteints d'insomnie chronique. Néanmoins il n'existait pas de différence [montré] entre les différents types d'intervention comportementale.

IV. DISCUSSION

1. Principaux résultats et interprétation

Cette étude avait pour objectif principal, à l'aide d'une évaluation systématique des études d'intervention, de rechercher les différentes alternatives aux primo-prescriptions de BZD en ambulatoire. Après exclusion des articles avec une faible qualité méthodologique, il apparaissait que le trouble le plus souvent étudié était très majoritairement l'insomnie dans près des **deux-tiers** des articles. Parmi les alternatives proposées, **la moitié** des articles étudiées était les alternatives cognitivo-comportementales. Ces études allaient toutes dans le sens d'une amélioration à court et moyen terme des troubles psychiques lors de la pratique des thérapies cognitivo-comportementales.

Au-delà de la dépendance pharmacologique, il s'agissait de proposer une solution thérapeutique qui sorte le patient de la prise chronique d'un médicament, qui le plus souvent s'ajoute à une série de traitements chroniques.

Les médecines parallèles, comme l'acupuncture (22) ou la méditation (23), semblaient moins efficace sur les thérapies cognitivo-comportementales et l'hypnose. Il existait des difficultés méthodologiques qui nécessitent d'autres travaux.

L'article de Montgomery (24) sur l'activité physique chez les patients de plus de 60 ans dans le cadre de l'insomnie nécessite de réaliser d'autres études de ce type afin de confirmer les premières conclusions. D'autant que cet exercice peut être difficile à mettre en œuvre en fonction des pathologies des patients.

Néanmoins un article inclus sort du lot car il ne propose pas d'alternatives vis-à-vis du patient mais il met l'accent sur la formation des médecins généralistes qui sont souvent les premiers prescripteurs des benzodiazépines. On retrouvait un changement de comportement significatifs et durables dans les déterminants de la prescription de

benzodiazépine chez les médecins généralistes qui suivent cette formation professionnelle qui est particulière quant à ses méthodes pédagogiques.

Cette revue systématique va dans le sens d'une efficacité à court et moyen terme. Que ce soit pour les techniques cognitivo-comportementales, l'hypnose, l'accompagnement du patient, l'exercice physique et la formation des médecins à mener des consultations psycho-sociales.

En reprenant la revue narrative préparatoire de 35 articles, dont certains étaient de nature observationnelle et d'autres de nature qualitative, nous pouvons ajouter que certaines études (6,12,14,16–18,26) ont montré l'intérêt de l'utilisation à court terme de benzodiazépines associé à un relais par une thérapie cognitivo-comportementale. L'enseignement majeur est que cette attitude permettait de répondre à « l'urgence » de la demande anxieuse ou insomniaque, mais de proposer aussi une prise en charge dynamique sur le moyen terme à l'aide d'un plan de soins.

Les études qualitatives (5,20,26–30) concernant les médecins généralistes mettaient toutes en évidence l'écart entre la connaissance des recommandations de bonne pratique, la conscience de la dépendance aux benzodiazépines, et la difficulté de mettre en place des alternatives non médicamenteuses, par ailleurs mal connues.

Quant aux patients, les études qualitatives montraient une fois de plus l'écart entre leurs attentes et les propositions médicales. Le manque d'écoute et de compréhension de leurs problèmes revenaient régulièrement dans leurs propos. Cependant, la bonne gestion des troubles anxieux ou insomniaques est peu claire pour les patients, ainsi que l'importance de la dépendance aux benzodiazépines.

Il existe donc une problématique concernant la mise en évidence de l'efficacité de ces mesures mais également la mise en œuvre concrète de celles-ci.

L'utilisation à long terme d'une benzodiazépine ne rend pas seulement la molécule inefficace mais est également associée à de nombreux effets indésirables. Les motifs souvent évoqués lors de la prescription des benzodiazépines sont un manque de connaissance des médecins traitants, des traitements non médicamenteux trop cher et peu disponibles, des croyances de la part des médecins que les patients viennent pour des traitements et donc auto-pression du médecin de prescrire un traitement. La crainte pour les médecins d'être jugés sur leurs prescriptions peuvent les inciter à être plus vigilants et moins prescrire d'hypnotiques ce qu'on appelle l'effet Hawthorne. (31)

Selon le travail de thèse du Dr Favre Clément, il en découle que 40% des patients attendaient uniquement des médicaments et 65% attendaient au moins un médicament. 29% des patients attendaient des conseils uniquement, 54% des patients attendaient au moins un conseil. Les patients attendaient majoritairement des conseils mais aussi des médicaments. Il y avait donc un problème d'éducation à la santé et d'information des patients. Concernant la prise en charge proposée par les médecins, on constate qu'ils donnaient majoritairement des conseils (près de 60%), mais les autres armes thérapeutiques non médicamenteuses étaient peu utilisées. Le calendrier du sommeil était proposé dans 11% des cas seulement. La seconde consultation dédiée n'était proposée que dans 19% des cas alors qu'elle est fondamentale. Nous pouvons expliquer ce déficit par un manque de temps lors des consultations et un manque de formation et de suivi des recommandations. (32)

Les meilleures propositions pour les médecins généralistes peuvent être une formation aux thérapies cognitivo-comportementales, identifier les attentes des patients par le médecin afin d'effectuer une meilleure éducation et une meilleure prise en charge, écouter les patients, augmenter du temps de consultation par patient. Ces propositions

auraient un impact financier évident, une modification des croyances de la part des médecins et une mise à jour des recommandations. (32)

Il existe un enjeu important dans l'organisation du système de soin. Les consultations par les médecins généralistes en ambulatoire ne sont pas adaptées à gérer ces patients en raison du manque de temps de consultation. Une consultation dédiée, reconnue, remboursée, rémunérée par la sécurité sociale sur recommandations de l'HAS peut être créée afin d'améliorer la prise en charge.

Le système de soin devrait être amélioré afin d'améliorer la disponibilité des thérapeutes pratiquant les thérapies cognitivo-comportementales, ainsi que leur coûts qui peut être un frein à la pratique de certaines thérapies pour certains patients. Il faut investir l'éducation thérapeutique des patients à partir d'une meilleure écoute de leurs problématiques. (32)

Il n'existe pas beaucoup d'articles de qualité concernant les alternatives aux primo-prescriptions de benzodiazépine. La recherche clinique dans ce domaine n'est pas développée. Les domaines les moins étudiés concernent la dépression, l'anxiété généralisée ainsi que les différentes phobies. Les TCC ainsi que l'hypnose sont les principales alternatives avec de bon résultats, mais l'activité physique, les médecines alternatives et la formation des praticiens sur internet montrent également de bons résultats. Des études plus approfondies sont nécessaires pour d'autres approches thérapeutiques comme l'acupuncture ou la méditation. Quoiqu'il en soit le développement de ces pratiques thérapeutiques devront nécessairement s'accompagner de nouvelles études afin de confirmer les résultats déjà trouvés.

2. Propositions

Voici les propositions que nous avons retenus au décours de ce travail de thèse.

Tableau 5 : Propositions d'amélioration de la primo-prescription de benzodiazépines en fonction des différents acteurs.

Médecins	Université et société savante	Assurance maladie
Formations aux thérapies cognitivo-comportementales et à l'hypnose avec des Diplômes Universitaires	Proposition de formations avec innovation pédagogiques aux médecins	Favoriser la formation aux thérapies cognitivo-comportementales et à l'hypnose dans le cadre des ROSP
Bonne pratique d'utilisation des Benzodiazépines en primo-prescription (Cf Annexe 1 et 2)	Développement et participation à la recherche sur les thérapies cognitivo-comportementales, l'hypnose et les autres alternatives, en collaboration avec des équipes INSERM	Développer une nomenclature des actes thérapies cognitivo-comportementales et hypnose
Plan de soin à créer en collaboration avec le patient	Propositions de création de sites internet a finalité d'aide pour les patients	
Temps de consultation adapté, suffisant et dédié à une primo-prescription de benzodiazépines		

3. Forces et faiblesses

1. Forces

La méthodologie utilisée de recherche bibliographique avec l'aide d'un documentaliste, l'utilisation de grilles d'analyses internationales et la double lecture systématique.

Peu d'études sont retrouvées ce qui permet d'avoir une ouverture importante et de nombreuses pistes pour le futur afin d'améliorer cette primo-prescription.

2. Faiblesses

Cette étude n'est pas réalisée par une équipe spécifiquement rodée à ce type de recherche mais uniquement deux chercheurs novices dans le cadre d'une thèse de médecine.

V. CONCLUSION

Dans cette étude concernant les alternatives à la primo-prescription de benzodiazépine en ambulatoire, on retrouve une efficacité au moins sur le court et moyen terme des thérapies cognitivo-comportementales. Il faut réussir à apporter les moyens matériels et financiers pour former les professionnels de santé à ces techniques tout en accompagnant le patient dans son auto-formation, ce qui augmentera d'autant l'efficacité de ces thérapeutiques. Ces acteurs isolés ne pourront pas réussir sans l'aide de l'assurance maladie et des instances de santé qui doivent soutenir les patients et les soignants afin de diminuer ces prescriptions délétères et proposer des aides afin de faciliter l'accès à ces alternatives.

Les publics impliqués sont divers et vont des patients aux médecins généralistes, en passant par les étudiants, les pharmaciens, le passage à l'hôpital...

A cela s'ajoute le fait que cette primo-prescription est complexe. En effet l'une de ces spécificités est qu'elle peut- être utile en début de traitement, mais doit être relayée par une autre prise en charge. D'où l'importance des stratégies de communication, de relation, et de plan de soins à mettre en oeuvre.

Pour terminer, il apparait que ce travail peut être modélisant pour la gestion d'une primo-prescription dans le cadre d'un plan de soins.

Enfin, la recherche clinique doit être développée en parallèle en ce sens afin d'apporter du poids dans le développement de ces alternatives et dans l'amélioration des différentes alternatives à la primo-prescription de benzodiazépines.

Vu et Permis d'imprimer

Le Vice-Doyen

Le Président du jury

Le Président de l'Université

Pr Olivier DUBOURG

Pr SAINT LARY Olivier

Pr Alain BUI

BIBLIOGRAPHIE

1. A. Berthes, D. Driot, J. Dupouy, S. Oustric. Guide de la première prescription des benzodiazépines dans les troubles anxieux et l'insomnie. *exercer* 2014;115(suppl 2):S46-S47.
2. Haute Autorité de Santé. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie. 2017.
3. Driot D, Bismuth M, Poutrain JC, Birebent J, Berthes A, Oustric S, et al. Revue systématique de la primo-prescription de benzodiazépines en soins premiers pour les troubles anxieux et l'insomnie. *Exerc Rev Francoph Médecine Générale*. mars 2017;(131):120-3.
4. BELKHEIR N. Evaluation de l'efficacité du guide de primo-prescription des benzodiazépines pour les troubles de l'anxiété auprès d'un panel de médecins généralistes du Val d'Oise. 2015.
5. Dollman WB, LeBlanc VT, Roughead EE. Managing insomnia in the elderly - what prevents us using non-drug options? *J Clin Pharm Ther*. déc 2003;28(6):485-91.
6. Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, Deveugele M, De Maeseneer J, Christiaens T. First benzodiazepine prescriptions: qualitative study of patients' perspectives. *Can Fam Physician* 2007 Jul;53(7):1200-1. 2007;
7. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993 Nov;50(11):884-95. 1993;
8. Michel-Lepage A, Ventelou B. The true impact of the French pay-for-performance program on physicians' benzodiazepines prescription behavior. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. juill 2016;17(6):723-32.
9. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Guide méthodologique sur la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP). 2019.
10. Neil A. Rector, Ph.D. Guide d'informations sur la thérapie cognitivo-comportementale. CAMH; 2010.
11. Juliette Gueguen, Caroline Barry, Christine Hassler, Bruno Falissard. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose. 2015 juin.
12. Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, Brink D. Behavioral and pharmacological therapies for late-life insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 Mar 17;281(11):991-9. 1999;
13. Milby JB, Williams V, Hall JN, Khuder S, McGill T, Wooten V. Effectiveness of combined triazolam-behavioral therapy for primary insomnia. *Am J Psychiatry* 1993 Aug;150(8):1259-60.

14. Jacobs GD, Pace-Schott EF, Stickgold R, Otto MW. Cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for insomnia: a randomized controlled trial and direct comparison. *Arch Intern Med* 2004;164(17):1888-1896
doi:101001/archinte164171888. 2004;
15. Ritterband LM, Thorndike FP, Gonder-Frederick LA, Magee JC, Bailey ET, Saylor DK, et al. Efficacy of an Internet-based behavioral intervention for adults with insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2009 Jul; 66(7): 692–698. 2009;
16. Katofsky I, Backhaus J, Junghanns K, Rumpf HJ, Huppe M, von Eitzen U, et al. Effectiveness of a cognitive behavioral self-help program for patients with primary insomnia in general practice - a pilot study. *Sleep Med* 2012 May;13(5):463-8 doi: 101016/j.sleep201112008 Epub 2012 Feb 17. 2012;
17. McClusky HY, Milby JB, Switzer PK, Williams V, Wooten V. Efficacy of behavioral versus triazolam treatment in persistent sleep-onset insomnia. *Am J Psychiatry* 1991 Jan;148(1):121-6. 1991;
18. Power KG, Simpson RJ, Swanson V, Wallace LA. Controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of generalized anxiety disorder in primary care. *Br J Gen Pract* 1990 Jul; 40(336): 289–294. 1990;
19. Otto MW, Pollack MH, Gould RA, Worthington JJ, 3rd, McArdle ET, Rosenbaum JF. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioral group therapy for the treatment of social phobia. *J Anxiety Disord* 2000 Jul-Aug;14(4):345-58. 2000;
20. Creupelandt H, Anthierens S, Habraken H, Declercq T, Sirdifield C, Siriwardena AN, et al. Teaching young GPs to cope with psychosocial consultations without prescribing: a durable impact of an e-module on determinants of benzodiazepines prescribing. *BMC Med Educ*. 19 déc 2017;17(1):259.
21. Irwin MR, Cole JC, Nicassio PM. Comparative meta-analysis of behavioral interventions for insomnia and their efficacy in middle-aged adults and in older adults 55+ years of age. *Health Psychology* 2006; 25(1): 3-14. 2006;
22. Cheuk DK, Yeung W-F, Chung KF, Wong V. Acupuncture for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 [cité 22 janv 2019];(9). Disponible sur:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005472.pub3/abstract>
23. Krisanaprakornkit T, Sriraj W, Piyavhatkul N, Laopaiboon M. Meditation therapy for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2006 [cité 22 janv 2019];(1). Disponible sur:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004998.pub2/abstract>
24. Montgomery P, Dennis JA. Physical exercise for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev* 20024CD003404. 2009;

25. Montgomery P, Dennis JA. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003161. 2003;(1).
26. Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, Christiaens T. The lesser evil? Initiating a benzodiazepine prescription in general practice: a qualitative study on GPs' perspectives. *Scand J Prim Health Care*. déc 2007;25(4):214-9.
27. Leeuwen EV, Petrovic M, Driel ML van, Sutter AID, Stichele RV, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [cité 22 janv 2019];(3). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007726.pub3/abstract>
28. Sirdifield C, Anthierens S, Creupelandt H, Chipchase SY, Christiaens T, Siriwardena AN. General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract*. 13 déc 2013;14:191.
29. Weiß V, Nau R, Glaeske G, Hummers E, Himmel W. The interplay of context factors in hypnotic and sedative prescription in primary and secondary care-a qualitative study. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 2019;75(1):87-97.
30. Pit SW, Byles JE, Henry DA, Holt L, Hansen V, Bowman DA. A Quality Use of Medicines program for general practitioners and older people: a cluster randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2 juill 2007;187(1):23-30.
31. Robert Camille. *Insomnie en médecine générale Estimation de la conformité des prises en charge conformes aux recommandations de l'HAS-SFTG et de leurs déterminants*. 2017.
32. Favre Clément. *Attente des patients lors de leur première consultation pour troubles du sommeil en médecine générale*. 2018;

ANNEXES

Annexe 1 : Fiche médecin généraliste pour la prescription de benzodiazépines



Prescription des benzodiazépines

« Primo-prescription des benzodiazépines : peser les risques, évaluer les bénéfices »

Groupe de travail sous la direction du Dr François LACOIN, Collège de la Médecine Générale

Fiche Médecin généraliste

Quels bénéfices en attendre pour mon patient ?

- Diminuer les manifestations somatiques de l'anxiété
- Améliorer les troubles du sommeil
- Aider à gérer une situation de stress aigüe (familiale, professionnelle, deuil, ...)

Quels risques je fais prendre à mon patient en les prescrivant ?

- amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques usuelles, le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, pouvant survenir précocément
- sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,
- confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- modifications de la libido.
- risque de chute chez la personne âgée
- somnolence au volant

Quelles alternatives puis-je proposer à mon patient ?

- écoute empathique pour lui permettre d'exprimer sa souffrance
- thérapie brève pour initier le changement
- entretien motivationnel
- prise en charge en hypnose
- thérapie cognitivo - comportementale
- toute activité de relaxation type yoga, sophrologie ou autre
- règles d'hygiène du sommeil
- agenda du sommeil

- contrôle du stimulus et restriction de sommeil

Comment structurer ma décision pour améliorer le bénéfice et diminuer les risques ?

- prendre le temps de l'écoute et de la décision : il y a rarement urgence à prescrire
- démarrer une psychothérapie de soutien
- connaître les ressources locales pour prise en charge sous différentes formes de thérapies brèves
- expliquer au patient les risques des médicaments et la nécessité de prendre en charge le problème de fond et pas uniquement le symptôme
- se former éventuellement à l'utilisation de quelques outils et les proposer au patient
- en cas de prescription de benzodiazépines prescrire pour une durée courte (1 semaine) et de préférence une benzodiazépine à demi-vie courte
- revoir rapidement le patient après la prescription pour réévaluer le diagnostic et évaluer ou réévaluer les alternatives proposées et utilisées par le patient
- toute prescription de benzodiazépine doit s'intégrer dans un plan de soins personnalisé

Quelques données concernant l'utilisation des benzodiazépines

- 80% des benzodiazépines sont prescrites par les médecins généralistes
- En 2013, 11,5 millions de français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine
- 4% de la consommation totale de médicaments en France
- Les consommateurs de benzodiazépines sont âgés en moyenne de 56 ans et 64,2 % sont des femmes
- Le temps d'utilisation annuelle des benzodiazépines anxiolytiques est proche de 5 mois et celui des benzodiazépines hypnotiques est d'environ 4 mois avec 55 % des consommateurs qui les utilisent plus de 3 mois consécutifs.

Tableau des différentes benzodiazépines

Benzodiazépines à demi-vie courte à privilégier en particulier chez la personne âgée

Indication	Nom commercial	Molécule	Demi-vie	Durée maximum
Hypnotique	Stilnox et Génériques	Zolpidem	2h30	4 semaines
Hypnotique	Imovane et Génériques	Zopiclone	5h	4 semaines
Hypnotique	Normison	Témazépam	5 à 8 h	4 semaines
Hypnotique	Havlane	Loprazolam	8h	4 semaines
Hypnotique	Noctamide	Lormétazépam	10h	4 semaines
Hypnotique	Nuctalon	Estazolam	17h	4 semaines
Anxiolytique	Veratran	Clotiazépam	4h	12 semaines
Anxiolytique	Séresta	Oxazépam	8h	12 semaines
Anxiolytique	Témesta et Génériques	Lorazépam	10 à 20h	12 semaines
Anxiolytique	Xanax et Génériques	Alprazolam	10 à 20h	12 semaines

Benzodiazépines à demi-vie longue (> 20h) à éviter en particulier chez le sujet âgé (risque d'accumulation)

Hypnotique	Mogadon	Nitrazépam	16 à 48h	4 semaines
Anxiolytique	Lexomil et Génériques	Bromazépam	20h	12 semaines
Anxiolytique	Urbanyl	Clobazam	20h	12 semaines
Anxiolytique	Valium et Génériques	Diazépam	32 à 47h	12 semaines
Anxiolytique	Victan	Ethyle loflazépate	77h	12 semaines
Anxiolytique	Lysanxia et Génériques	Prazépam	30 à 150 h	12 semaines
Anxiolytique	Nordaz	Nordazépam	30 à 150 h	12 semaines
Anxiolytique	Tranxène	Clorazépate dipotassique	30 à 150 h	12 semaines

Liens utiles

- ANSM Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Rapport d'expertise, ANSM 2014.
http://ansm.sante.fr/content/download/57511/738785/version/2/file/ANSM_Rapport+Benzo_09012014.pdf
- HAS. Amélioration de la prescription chez le sujet âgé: les indicateurs d'alerte et de maîtrise de la iatrogénie. Benzodiazépine à demi-vie longue chez le sujet âgé. Prévention de la iatrogénie des psychotropes. HAS. 2012;
- HAS : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_937775/fr/plaintes-du-sommeil-insomnie
- Prise en charge du patient se plaignant d'insomnie en médecine générale RPC SFTG Insomnie - Recommandations

Ce document a été réalisé par le groupe de travail sur le Médicament du Collège, sous la direction de François Lacoïn : Francis Abramovici, Lucas Beurton-Couraud, Sylvain Bouquet, Marie-Hélène Certain, Elisabeth Chorrin, Pascal Clerc, David Darmon, Antoine De Beco, Michel Dore, Madeleine Favre, Mathilde Francois, François Lacoïn, Martine Langlois, Michel Levêque, François Liard, Philippe Nakhlé, Marie Penicaud, Dominique Peyrat

Annexe 2 : Fiche patients pour information sur les benzodiazépines



Prescription des benzodiazépines « Angoisse ? Insomnie ? Quelles réponses possibles ? »

Groupe de travail sous la direction du Dr François LACOIN, Collège de la Médecine Générale

Fiche Patient

*Vous vous sentez angoissé(e), stressé(e), tendu(e) ?
Vous avez des soucis personnels ou professionnels ?
Vous avez des difficultés de sommeil ?
Que peut vous proposer votre médecin traitant pour vous aider ?
Les médicaments ne sont pas la seule réponse à votre souffrance*

Parlez-en à votre médecin généraliste, il est disponible pour vous écouter et vous proposer une prise en charge adaptée :

- Activités de relaxation, yoga ou sophrologie
- Explications sur l'hygiène du sommeil
- Utilisation d'un agenda du sommeil et de techniques de resynchronisation du sommeil
- Entretiens de thérapie brève pour initier des changements de comportement
- Orientation vers des praticiens ou des psychologues pratiquant l'hypnose ou les thérapies comportementales
- Aide médicamenteuse « non dangereuse »

Toutes ces modalités de prise en charge ont pour objectif de vous aider à vous adapter à un environnement difficile que vous ne pouvez pas changer.

L'utilisation de médicaments de la famille des benzodiazépines pour aider à dormir ou calmer les troubles anxieux peut être dangereuse car tous ces médicaments ont des effets secondaires importants, en particulier :

- Des troubles de la mémoire qui peuvent survenir même avec des doses faibles
- Des troubles du comportement avec modification de la conscience, irritabilité, agitation et parfois agressivité
- Une dépendance physique et psychique, même pour des traitements de courte durée, qui rend l'arrêt du traitement très difficile.
- Une baisse de vigilance et même une somnolence rendant la conduite automobile dangereuse
- Un risque de chute

Dans certaines situations particulières votre médecin généraliste peut être amené à vous en prescrire. Il est probable qu'il le fasse alors pour une période courte de 1 ou 2 semaines en y associant des aides non médicamenteuses et vous propose de vous revoir à l'issue de cette prescription pour la réévaluer avec vous et rediscuter des soins utiles à votre santé.

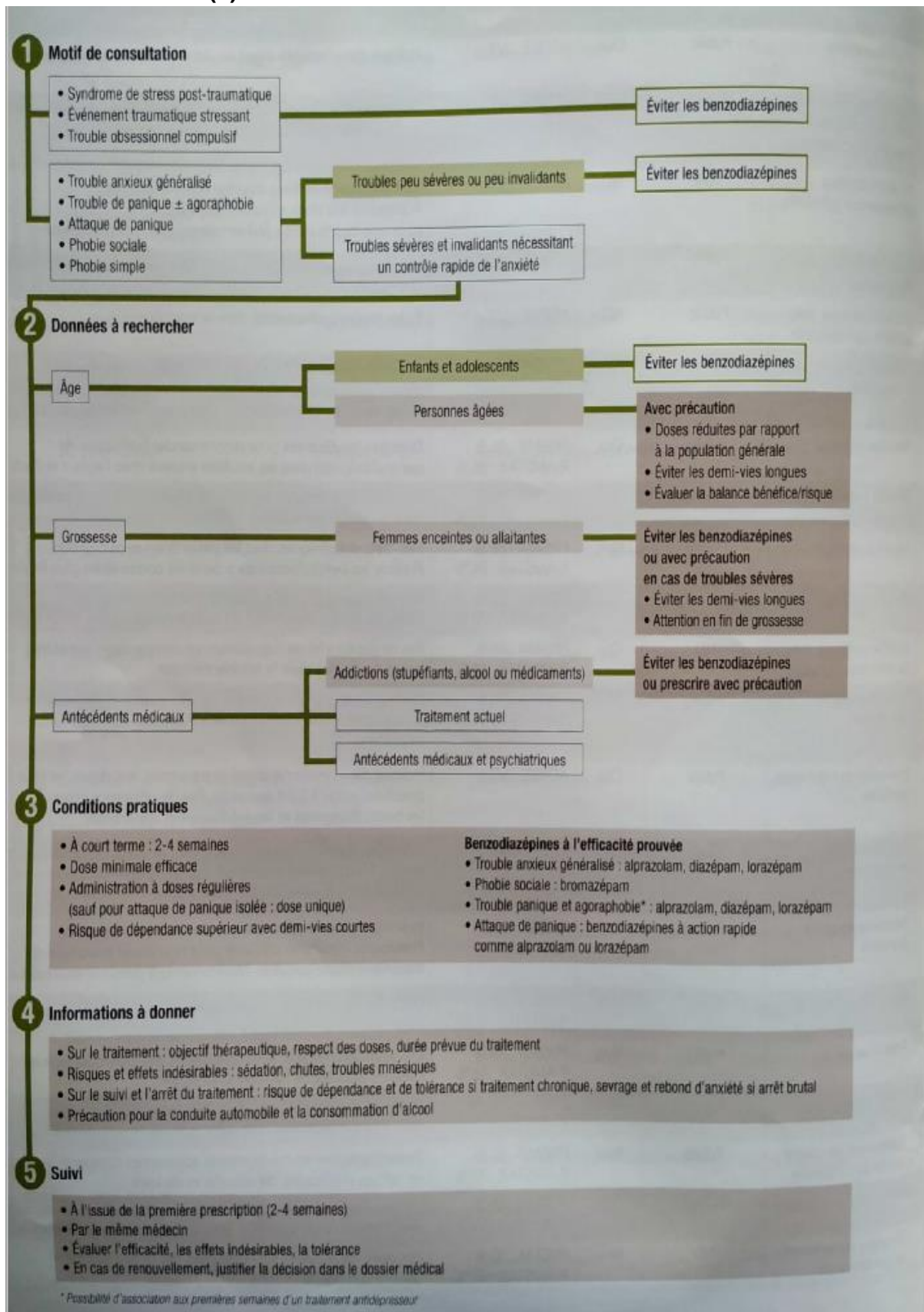
Les benzodiazépines sont des médicaments qui ont des effets secondaires importants et dont on a du mal à se défaire.

Comme c'est la première prescription qui met le doigt dans l'engrenage, nous vous conseillons de ne pas rentrer dans le cycle, qui peut devenir infernal, de l'utilisation de ces molécules et de préférer une prise en charge non médicamenteuse.

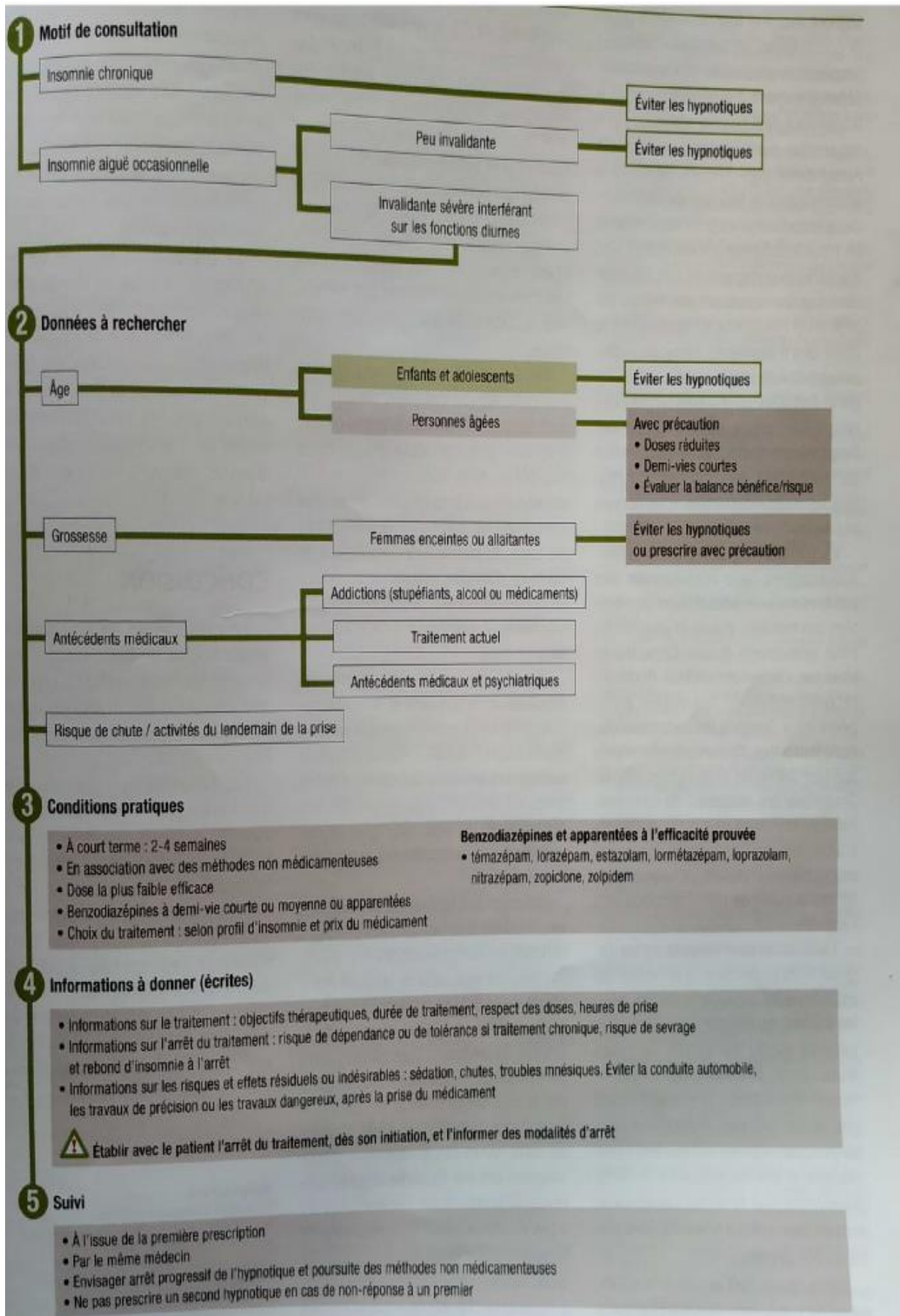
C'est dès la première prescription qu'il faut avoir conscience de ce risque et en parler avec votre médecin traitant pour se tourner vers une autre prise en charge.

Ce document a été réalisé par le groupe de travail sur le Médicament du Collège, sous la direction de François Lacoïn : Francis Abramovici, Lucas Beurton-Couraud, Sylvain Bouquet, Marie-Hélène Certain, Elisabeth Chorrin, Pascal Clerc, David Darmon, Antoine De Beco, Michel Dore, Madeleine Favre, Mathilde Francois, François Lacoïn, Martine Langlois, Michel Levêque, François Liard, Philippe Nakhlé, Marie Penicaud, Dominique Peyrat

Annexe 3 : Guide de la primo-prescription des benzodiazépines dans les troubles anxieux (3)



Annexe 4: Guide de la primo-prescription des benzodiazépines dans l'insomnie (3)



Annexe 5 : Equations de recherche utilisées pour cette recherche sur les différentes bases de données en ligne.

Base de données	Equations de recherches	Nombre d'articles retrouvés	Nombre d'articles inclus sur la base du titre uniquement
PUBMED	<ul style="list-style-type: none"> • (((("family physician"[All Fields] OR "general practitioner"[All Fields]) OR "general practice"[All Fields]) AND ("benzodiazepines"[MeSH Terms] OR "benzodiazepines"[All Fields] OR "benzodiazepine"[All Fields])) OR (((("Physicians, Family"[Mesh] OR "General Practitioners"[Mesh]) OR "General Practice"[Mesh]) AND "Benzodiazepines"[Mesh]) • ("deprescriptions"[MeSH Terms] OR "deprescriptions"[All Fields] OR "deprescribing"[All Fields]) AND (((("family physician"[All Fields] OR "general practitioner"[All Fields]) OR "general practice"[All Fields]) AND ("benzodiazepines"[MeSH Terms] OR "benzodiazepines"[All Fields] OR "benzodiazepine"[All Fields])) OR (((("Physicians, Family"[Mesh] OR "General Practitioners"[Mesh]) OR "General Practice"[Mesh]) AND "Benzodiazepines"[Mesh])) 	696	64
EMBASE *	<ul style="list-style-type: none"> • 'benzodiazepine derivative'/exp AND ('general practitioner'/exp OR 'general practice'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) • 'deprescription'/exp AND 'benzodiazepine derivative'/exp AND ('general practitioner'/exp OR 'general practice'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) 	793	23
Cochrane**	<ul style="list-style-type: none"> • (benzodiazepine OR ("benzodiazepine"):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [Benzodiazepines] explode all tree) AND ("general practitioner" OR ("general practitioner"):ti,ab,kw OR 	511	54

	MeSH descriptor: [general practitioner] explode all tree OR "general practice" OR MeSH descriptor: [general practice] explode all tree OR "family physician" OR ("family physician"):ti,ab,kw OR MeSH descriptor: [physicians, family] explode all tree)		
Lissa	<ul style="list-style-type: none"> • ((benzodiazépines.tl) OU (benzodiazépines.mc)) ET ((médecins généralistes.tl) OU (médecins généralistes.mc) OU (médecine de famille.tl) OU (médecine de famille.mc)) 	48	6
BDSP	<ul style="list-style-type: none"> • benzodiazepines AND (general practitioner OR family physician) • benzodiazepines AND médecin généraliste • Benzodiazepines AND alternative 	56	10

**Sur EMBASE, les termes 'family physician' et 'general practitioner' sont similaires.*

*** En ajoutant le mot 'deprescription', aucun article n'a été retrouvé.*



Liste de contrôle CONSORT 2010 à inclure pour rendre compte d'un essai randomisé*

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
TITRE & RESUME			
	1a	Identification en tant qu' "essai randomisé" dans le titre	
	1b	Résumé structuré du plan d'essai, méthodes, résultats et conclusions (pour une aide spécifique voir CONSORT pour Abstract)	
INTRODUCTION			
Contexte et objectifs	2a	Contexte scientifique et explication du bien-fondé	
	2b	Objectifs spécifiques et hypothèses	
METHODES			
Plan de l'essai	3a	Description du plan de l'essai (tel que : groupes parallèles, plan factoriel) en incluant les ratios d'allocation	
	3b	Changements importants de méthode après le début de l'essai (tel que les critères d'éligibilité), en expliquer la raison	
Participants	4a	Critères d'éligibilité des participants	
	4b	Structures et lieux de recueil des données	
Interventions	5	Interventions pour chaque groupe avec suffisamment de détails pour pouvoir reproduire l'étude, en incluant comment et quand elles ont été véritablement conduites	
Critères de jugement	6a	Critères "à priori" de jugement principal et secondaires entièrement définis, en incluant comment et quand ils ont été évalués	
	6b	Changement quelconque de critères de jugement après le début de l'essai, en expliquer la raison	
Taille de l'échantillon	7a	Comment la taille de l'échantillon a-t-elle été déterminé ?	
	7b	Quand cela est applicable, explication des analyses intermédiaires et des règles d'arrêt	
RANDOMISATION			
Production de la séquence	8a	Méthode utilisée pour générer la séquence d'allocation par tirage au sort	
	8b	Type de randomisation, en incluant les détails relatifs à une méthode de restriction (comme par ex. : par blocs, avec la taille des blocs)	
Mécanisme d'assignation secrète	9	Mécanisme utilisé pour mettre en oeuvre la séquence d'allocation randomisée (comme par exemple : l'utilisation d'enveloppes numérotées séquentiellement), en décrivant chaque mesure prise pour masquer l'allocation jusqu'à l'assignation des interventions.	
Mise en oeuvre	10	Qui a généré la séquence d'allocation, qui a enrôlé les participants et qui a assigné les participants à leurs groupes	
Aveugle	11a	Au cas où, décrire qui a été en aveugle après l'assignation des interventions (par exemple, les participants, les administrateurs de traitement, ceux qui évaluent les résultats) et comment ont-ils été empêchés de savoir	
	11b	Si approprié, description de la similitude des interventions	
Méthodes statistiques	12a	Méthodes statistiques utilisées pour comparer les groupes au regard des critères de jugement principal et secondaires	
	12b	Méthodes utilisées pour des analyses supplémentaires, telles que des analyses de sous-groupes ou des analyses ajustées	

Section/sujet	Item N°	DESCRIPTION	Page N°
RESULTATS			
Flux des participants (un diagramme est fortement conseillé)	13a	Pour chaque groupe, le nombre de participants qui ont été assignés par tirage au sort, qui ont reçu le traitement qui leur était destiné, et qui ont été analysés pour le critère de jugement principal Pour chaque groupe, abandons et exclusions après la randomisation, en donner les raisons	
Recrutement	14a 14b	Dates définissant les périodes de recrutement et de suivi Pourquoi l'essai a-t-il pris fin ou a été interrompu	
Données initiales	15	Une table décrivant les caractéristiques initiales démographiques et cliniques de chaque groupe	
Effectifs analysés	16	Nombre de participants (dénominateur) inclus dans chaque analyse en précisant si l'analyse a été faite avec les groupes d'origine	
Critères de jugement et estimations	17a 17b	Pour chaque critère de jugement principal et secondaire, donner les résultats pour chaque groupe, et la taille estimée de l'effet ainsi que sa précision (comme par ex. : intervalles de confiance à 95%) Pour les variables binaires, une présentation de la taille de l'effet en valeurs absolues et relatives est recommandée	
Analyses accessoires	18	Résultats de toute analyse supplémentaire réalisée, en incluant les analyses en sous-groupes et les analyses ajustées, et en distinguant les analyses spécifiées à priori des analyses exploratoires	
Risques	19	Tous les risques importants ou effets secondaires inattendus dans chaque groupe (pour un conseil détaillé voir 'CONSORT for harms')	
DISCUSSION			
Limitations	20	Limitations de l'essais, en tenant compte des sources de biais potentiels ou d'imprécision, et au cas où, en tenant compte de la multiplicité des analyses	
"Généralisabilité"	21	"Généralisabilité" (validité externe, applicabilité) des résultats de l'essai	
Interprétation	22	Interprétations/conclusions cohérentes avec les résultats, en tenant compte du ratio bénéfices/risques et de possibles autres faits pertinents	
INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES			
Enregistrement	23	Numéro d'enregistrement de l'essai en précisant le registre utilisé	
Protocole	24	Où le protocole complet de l'essai peut-il être consulté, si possible	
Financement	25	Sources de financement et autres ressources (par ex. : fourniture de médicaments), rôle des donateurs	

* Il est instamment recommandé de lire cette liste CONSORT 2010 à l'aide du document 'CONSORT 2010 Explanation and Elaboration' pour mieux comprendre les clarifications apportées à cette nouvelle version. Si opportun, il est aussi recommandé de lire les extensions CONSORT pour les essais en grappes randomisées, les essais de non-infériorité et d'équivalence, les traitements non médicamenteux, les interventions à base d'herbes, les essais pragmatiques. D'autres futures extensions sont attendues. Pour ces extensions et pour des références récentes en rapport avec cette liste CONSORT 2010, aller à : <http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview07>

Traduction originale de la liste CONSORT 2010 issue de l'article de: Schulz KF, Latman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLoS Med.* 2010;7(3): e1000251. doi:10.1371/journal.pmed.1000251, et d'après la traduction originale de la liste CONSORT 2001 par Pauline Brindel, Caroline Tournoux, Jean-Philippe Jais et Paul Landais, 2006, consultable en version interactive sur <http://eb.medecine.univ-paris5.fr/moodle/course/view.php?id=2>

Revue d'Odonto-Stomatologie Février 2010 pp 32-36
 extrait de : Cannac C, Viargues P, Dot D. L'écriture scientifique: approche et discussion. *Rev Odont Stomat* 2010;39:3-75

Liste d'items TIDieR (Template for Intervention Description and Replication - Modèle pour la description et la réplication des interventions) *: Traduction française

Informations à mentionner dans la description d'une intervention et emplacement de l'information



Template for Intervention Description and Replication

Numéro d'item	Emplacement **	
	Article principal (page ou nombre d'annexe)	Autre † (détails)
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		

PRÉSENTATION SUCCINCTE

Présenter le nom de l'intervention ou une phrase décrit l'intervention

POURQUOI

Décrivez tout raisonnement logique, théorie, ou objectif relatifs aux éléments essentiels de l'intervention.

QUOI

Matériel: Décrivez tout matériel et document d'information utilisé durant l'intervention, en incluant le matériel mis à disposition des patients, ou utilisé dans la réalisation de l'intervention, ou utilisé pour la formation des personnes qui réalisent l'intervention. Présentez où il est possible d'accéder au matériel (p. ex. annexe mise en ligne, lien internet)

Procédures: Décrivez chacune des procédures, activités, et/ou procédés utilisés dans l'intervention, y compris toute activité de soutien et d'aide à la réalisation

QUI A RÉALISÉ

Décrivez le niveau d'expertise, le bagage de formation et toute formation spécifique dispensée pour chaque catégorie de personne qui réalise l'intervention (p. ex. psychologue, infirmière auxiliaire),

COMMENT

Décrivez les modes de réalisation de l'intervention (p. ex. face-à-face ou d'autre manière, tel que par internet ou par téléphone), ainsi que si elle était réalisée individuellement ou en groupe

OÙ

Décrivez le(s) type(s) de lieu(x) où l'intervention est réalisée, en mentionnant les infrastructures requises et les caractéristiques pertinentes

<p>8.</p>	<p>QUAND et COMBIEN Décrivez le nombre de fois que l'intervention a été réalisée, durant quelle période, en mentionnant le nombre de séances, leur calendrier, ainsi que leur durée, leur intensité et leur dosage</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>9.</p>	<p>INDIVIDUALISATION S'il était planifié que l'intervention soit personnalisée, ajustée, ou adaptée, décrivez en quoi, pourquoi, quand et comment</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>10.*</p>	<p>MODIFICATIONS Au cas où l'intervention a été modifiée en cours d'étude, décrivez les changements (quoi, pourquoi, quand et comment).</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>11.</p>	<p>FIDELITE' A L'INTERVENTION Tel que planifié: si l'adhérence ou la fidélité à l'intervention a été évaluée, décrivez comment et par qui, et au cas où des stratégies ont été utilisées pour préserver ou améliorer la fidélité, décrivez-les</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>
<p>12.*</p>	<p>Tel que réalisé: si l'adhérence ou la fidélité à l'intervention a été évaluée décrivez dans quelle mesure l'intervention a été réalisée telle que planifié</p>	<p>_____</p> <p>_____</p>

** **Auteurs** – utilisez N/A si un item ne s'applique pas pour l'intervention décrite. **Relecteurs** – utilisez '?' si une information n'est pas rapportée/insuffisamment rapportée pour un élément donné.

† Si l'information n'est pas fournie dans l'article principal, explicitiez où cette information est disponible. Ce peut être dans des emplacements tels qu'une publication de protocole, ou d'autres articles publiés (précisez la référence bibliographique), ou un site internet (mentionnez le lien).

Au cas où vous complétez la liste d'items TIDieR pour un protocole, ces items ne sont pas appropriés pour un protocole et ne peuvent pas être présentés avant la fin de l'étude.

* Nous recommandons vivement d'utiliser la liste d'items en se référant au guide d'utilisation TIDieR (voir *BMJ* 2014;348:g1687), qui inclut une explication et un développement détaillé pour chaque item

* L'attention de TIDieR se centre sur la description précise des éléments de l'intervention (et lorsque c'est approprié, à la comparaison des éléments). Les autres éléments et caractéristiques méthodologiques des études qui doivent être décrites sont répertoriés par d'autres documents et liste d'items, et n'ont pas été répétées dans la liste d'items TIDieR. Lors de la description d'un **essai clinique randomisé**, la liste d'items TIDieR devrait être utilisée en association avec la Recommandation CONSORT (voir www.consort-statement.org), en tant que développement de l'**Item 5 du CONSORT 2010**. Lorsqu'un **essai clinique** est décrit, la liste d'items TIDieR devrait être utilisée en association avec SPIRIT, en tant que développement de l'**Item 11 de SPIRIT** (voir www.spirit-statement.org). Pour d'autres types d'études, TIDieR peut être utilisé en association avec la liste d'items appropriée au type d'étude (Voir www.equator-network.org).

1. Précision et constance d'une intervention, afin d'assurer qu'elle est appliquée telle que planifiée et que chacun de ses composants est administré de manière comparable dans le temps entre tous les participants de l'étude [Traduction]. Smith SW, Daunic AP, Taylor GG. Treatment fidelity in applied educational research: Expanding the adoption and application of measures to ensure evidence-based practice. *Education and Treatment of Children*. 2007;30(4):121-34

 PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria; participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what <u>is already known</u> .	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions <u>being addressed</u> with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it <u>could be repeated</u> .	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data), role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2