



HAL
open science

Comment optimiser la prise en charge et limiter l'impact de la défavorisation sociale des patients atteints d'un trouble anxieux ou d'un trouble dépressif en soins premiers ?

Damien Driot

► To cite this version:

Damien Driot. Comment optimiser la prise en charge et limiter l'impact de la défavorisation sociale des patients atteints d'un trouble anxieux ou d'un trouble dépressif en soins premiers ?. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2023. Français. NNT : 2023TOU30259 . tel-04550701

HAL Id: tel-04550701

<https://theses.hal.science/tel-04550701>

Submitted on 18 Apr 2024

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

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



THÈSE

**En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier**

**Présentée et soutenue par
Damien DRIOT**

Le 21 décembre 2023

**Comment optimiser la prise en charge et limiter l'impact de la
défavorisation sociale des patients atteints d'un trouble anxieux
ou d'un trouble dépressif en soins premiers ?**

Ecole doctorale : **EDMITT - Ecole Doctorale Mathématiques, Informatique et
Télécommunications de Toulouse**

Spécialité : **Epidémiologie**

Unité de recherche :
**CERPOP - Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations
de Toulouse**

Thèse dirigée par
Marie-Eve ROUGE BUGAT et Julie DUPOUY

Jury

M. Paul FRAPPE, Rapporteur
Mme Nadia YOUNES, Rapporteuse
M. Cédric RAT, Examineur
M. Cyrille DELPIERRE, Examineur
Mme Marie-Eve ROUGE BUGAT, Directrice de thèse
Mme Julie DUPOUY, Co-directrice de thèse

Remerciements

Professeure Marie-Eve Rougé Bugat,

Merci pour ta prise d'initiative qui aura été décisive pour initier ce travail, alors que tout me semblait confus et que j'ignorais par où commencer pour mener à bien une thèse. Merci d'avoir persévéré et insisté. Merci de m'avoir accordé ta confiance jusqu'au bout.

Professeure Julie Dupouy,

Merci d'avoir été ma mentore en recherche pendant toutes ces années et d'avoir cru en moi dès que j'ai mis un premier pied dans le labo de pharmaco. Tu as été un exemple de rigueur et de détermination qui m'a permis d'avancer pendant toutes ces années. Ton enthousiasme a été inspirant. Je te remercie encore d'avoir respecté et compris mon choix de prendre un autre chemin dans ma vie professionnelle : aller au bout de cette thèse avec toi est un accomplissement et un point d'honneur à toutes ces riches années passées ensemble.

Professeure Nadia Younès,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Votre travail en faveur d'une collaboration entre la psychiatrie et la médecine générale est une clef de voûte fondamentale pour nos deux disciplines.

Professeur Paul Frappé,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Ta contribution pionnière pour la recherche en soins premiers est source d'aspiration. Je n'y ai pas échappé avec ton « Initiation à la Recherche » puis avec « FAYR-GP » qui auront été déterminants pour moi. Merci de continuer d'œuvrer indéfectiblement pour notre discipline.

Professeur Cédric Rat,

Merci d'avoir accepté d'examiner ce travail. J'ai le souvenir de nos échanges sur le sujet des benzodiazépines en congrès : la qualité de tes recherches est exemplaire en médecine générale. C'est un honneur de te compter parmi les membres de ce jury.

Docteur Cyrille Delpierre,

Merci d'avoir accepté d'examiner ce travail. La qualité pédagogique et la pertinence de vos enseignements en master auront été inspirantes. Bénéficier de votre aide pour parachever ce dernier travail de recherche a été une nouvelle occasion pour moi d'apprendre auprès de vous et j'en suis honoré.

Docteure Pascale Grosclaude,

Merci pour votre aide précieuse pour approfondir et améliorer ce dernier travail de recherche. Votre patience et vos qualités pédagogiques ont été aussi importantes que votre soutien.

Docteure Maryse Lapeyre-Mestre,

Merci d'avoir cru en moi dès le début et insisté avec Julie pour que je continue en recherche : vous m'avez tant appris, avec une rigueur et une bienveillance exemplaires. Vous avez toute ma gratitude et mon respect.

Docteur Yohann Vergès,

Travailler avec toi aura été vrai un plaisir. Nous avons beaucoup appris ensemble, nous nous sommes beaucoup soutenus. Merci pour ta confraternité et ton amitié.

A l'équipe du Département Universitaire de Médecine Générale de Toulouse,

Avoir été un élève de « l'école toulousaine » est une fierté. Vous faites honneur à la discipline. J'ai mûri et j'ai tant appris auprès de vous. Même si j'ai pris un autre chemin aujourd'hui, je ne vous oublierai pas, et aurai toujours du plaisir à vous recroiser. Merci.

Carlos, eu te admiro como professor e pesquisador: você me ajudou imensamente a chegar até aqui. Obrigado por seu apoio inabalável e por me carregar quando fiquei sem coragem. Fazemos isso um pelo outro incondicionalmente, e isso me faz pensar que a vida juntos é uma coisa excelente. Mas isso não é tudo. A vida também é uma aventura, um carnaval, e tudo isso a torna maravilhosa com você..

Maman, merci d'avoir toujours cru en moi. Tu es vraiment une « bonne mère », comme on dit à Marseille ! Merci de m'avoir aussi protégé et conseillé inconditionnellement depuis toutes ces années.

Clémence, ma sœur, merci d'être une source d'amour immense dans ma vie. On s'apporte toujours autant mutuellement malgré le temps et les distances. C'est bon de savoir que nous sommes toujours là l'un pour l'autre.

Sacha, mon beau-père, merci d'avoir été un soutien puissant depuis mes jeunes années, de m'avoir guidé et appris à trouver la voie juste pour me réaliser. Je suis heureux que nous formions cette famille.

Mamie, merci de ton amour et ta tendresse depuis 37 ans. C'est bon de savoir que tu es là et que je peux toujours compter sur toi. Je pense à Papy qui aurait été si fier.

Merci **Adrien**, merci **Camille**, merci **Armand**, merci à **toute ma famille** : je suis chanceux d'être des vôtres et de bénéficier de votre soutien depuis toutes ces années ! Obrigado à minha família brasileira por me aceitar entre vocês. Vocês são muito queridos para mim.

Julie G., voilà, c'est fait ! Chose promise, chose due. Cette seconde thèse : je te la donne ! Merci pour ton amitié et ton écoute depuis tant d'années ! Il est temps de chanter à nouveau maintenant !

Natacha F., tu as été un soutien dans les meilleurs comme les pires moments de ma vie, en sachant me conseiller avec sagesse : ton amitié solide est précieuse pour moi.

Laureline F., on a bien vieilli depuis la P1, et je suis heureux qu'on soit toujours ensemble aujourd'hui, à apprendre et à explorer ensemble. Quel bonheur d'avoir remplacé les heures à remplir des dossiers ECN par notre appétit à explorer le monde du sommet des montagnes au fond des océans ! Merci pour ton amitié sincère.

Yannick B., merci d'être un compagnon d'aventure joyeux et fidèle. Notre amitié nous a amenée si loin, au sens propre comme figuré. Je me réjouis d'aller découvrir encore de nouveaux horizons ensemble.

Pierre Decouard, Marie Decouard, Sandrine Dirat,

Merci de m'avoir accueilli dans mon premier cabinet de la Salade Ponsan : vous m'avez aidé à entrer dans l'exercice du métier avec joie et bienveillance. Merci d'avoir été patients quand je perdais patience, merci de m'avoir soutenu constamment.

Papa, comme une bouteille à la mer, j'écris ces lignes en espérant que peut-être, un jour, tu les lieras. J'ai tant de souvenirs heureux avec toi : je retiens cela. Sache que je suis heureux et épanoui aujourd'hui. J'espère que toi aussi. Peut-être qu'on se reparlera un jour : on peut tout écouter, on peut tout pardonner.

Enfin, **à toutes celles et à tous ceux que j'oublie**, je vous témoigne ici solennellement ma plus profonde gratitude.

« ...quand je serai grand j'écrirai moi aussi les misérables parce que c'est ce qu'on écrit toujours quand on a quelque chose à dire. »

– Romain Gary (Emile Ajar), *La Vie devant soi*.

Table des matières

Abréviations	4
Résumé en français.....	6
Abstract in English	7
INTRODUCTION.....	8
Épidémiologie des troubles anxieux et des troubles dépressifs en Europe et en France. ...	8
Consommation de soins et de médicaments psychotropes en France.....	9
Place du médecin généraliste et difficultés dans la prise en charge des patients atteints d'un trouble mental.	10
Association entre vulnérabilité sociale et troubles mentaux.	12
Impact des inégalités sociales sur la prise en charge ambulatoire des populations les plus précaires atteintes d'un trouble mental	13
Le médecin généraliste face au patient précaire présentant un trouble mental.....	15
OBJECTIF.....	17
PARTIE 1 : Réaliser un état de l'art pour définir la prise en charge optimale des principaux troubles mentaux rencontrés en soins premiers.....	19
Méthodologie générale des méta-revues systématiques en soins premiers	20
Présentation de l'étude	20
Publication	21
Étude 1 : Primo-prescription de benzodiazépines en soins premiers pour les troubles anxieux et l'insomnie.	28
Présentation de l'étude.....	28
Publication	30
Étude 2 : Prise en charge d'un premier épisode de dépression ou de trouble anxieux généralisé chez l'adulte en soins premiers.....	41
Présentation de l'étude	41
Publication	43
Étude 3 : Prise en charge de la dépression de l'enfant et l'adolescent en soins premiers. ...	58

Présentation de l'étude	58
Publication	59
PARTIE 2 : Déterminer la conformité aux recommandations des prises en charge ambulatoires des patients présentant un trouble anxieux ou dépressif.	73
Étude 4 : Alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses aux benzodiazépines prescrites par le médecin généraliste pour l'insomnie.	74
Présentation de l'étude	74
Publication	76
Système des bases de données de l'assurance maladie et construction de l'indice de défavorisation sociale européen (EDI) et de l'accessibilité potentielle localisée (APL) aux médecins généralistes.	86
Étude 5 : Influence de la déprivation sociale sur la délivrance de benzodiazépines chez les enfants et les adolescents.	90
Présentation de l'étude	90
Publication	92
Étude 6 : Influence de la déprivation sociale sur l'inadéquation avec les recommandations des durées de délivrance d'antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques chez l'adulte... 101	101
PARTIE 3 : Mettre en œuvre et évaluer des interventions visant à améliorer les prises en charge en santé mentale en soins premiers	108
Conception d'un site internet d'aide à la prise en charge des pathologies mentales et à la prescription des psychotropes en soins premiers : Psychotropes.fr.....	108
Protocole de recherche : Évaluation d'une expérimentation de prise en charge des thérapies non médicamenteuses pour les troubles en santé mentale d'intensité légère à modérée : thERaPY	123
Présentation du contexte	123
Protocole de recherche soumis à la CNAM	127
DISCUSSION GENERALE	144
Synthèse des principaux résultats	144
Contexte et perspectives de recherche	145

Conclusion	148
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	149

Abréviations

ALD : Affection de Longue Durée.

ARC : Assistants de Recherche Clinique.

APL : Accessibilité potentielle localisée.

BPI : *Brief Pain Inventory*.

CGI : *Clinical Global Impression scale*.

CMU-C : Couverture maladie universelle complémentaire.

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie.

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie.

Drees : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques.

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

DSPP : Dispositif de Soins Partagés en Psychiatrie

DUMG : Département Universitaire de Médecine Générale de la Faculté de Médecine de Toulouse

e-CRF : formulaire de recueil des données électroniques.

EDC : Épisode dépressif caractérisé.

EDI : *European Deprivation Index* (Indice européen de Déprivation)

EVA : Évaluation Visuelle Analogique.

IRIS : Ilots regroupés pour l'information statistique.

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline.

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

OR : *Odds Ratio*.

MG : Médecine généraliste.

MSA : Mutualité Sociale Agricole.

RG : Régime Général.

RSI : Régime Social des Indépendants.

SNIRAM : Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie.

SNDS : Système National des Données de Santé.

TAG : Trouble anxieux généralisé.

TCC : thérapie cognitivo-comportementale.

Résumé en français

Introduction : En France, les troubles mentaux sont largement prévalents, et touchent tout particulièrement les personnes les plus défavorisées. Ces patients précaires sont aussi moins bien pris en charge pour ces troubles. Les difficultés concernent aussi bien la prise en charge de ces patients que l'accès aux soins spécialisés (psychiatres, psychologues).

Objectif : L'objectif des travaux réalisés est i) de définir la prise en charge optimale du trouble anxieux ou du trouble dépressif caractérisé en soins premiers, ii) d'évaluer l'impact de la défavorisation sociale sur les prescriptions de psychotropes, et iii) de mettre en place des outils pour optimiser la prise en charge et limiter l'impact de la défavorisation sociale chez ces patients.

Résultats : Un état de l'art a été réalisé pour définir la prise en charge optimale des principaux troubles mentaux rencontrés en soins premiers en réalisant plusieurs métarevues de la littérature. Elles ont permis de définir les critères d'évaluation d'études épidémiologiques qui ont évalué la conformité aux données scientifiques validées des prises en charge ambulatoires des patients précaires présentant un trouble mental. Ces études ont mis en évidence un impact significatif de la précarité sur la non-conformité aux recommandations des prises en charge en soins premiers des patients exposés à des médicaments psychotropes. Un faible recours aux thérapies non pharmacologiques dans les troubles du sommeil a été mis en évidence en Haute-Garonne. L'ensemble de ces travaux confortait l'idée que des actions devaient être mises en place. Premièrement, le site internet psychotropes.fr a été créé afin de proposer un outil d'aide à la prise en charge des patients atteints de troubles mentaux. Il a été créé à partir des métarevues en proposant des algorithmes de prise en charge. Deuxièmement, un essai clinique a été soumis à un appel à projets de la caisse primaire d'assurance maladie afin d'évaluer l'expérimentation du remboursement des psychothérapies pour les troubles en santé mentale.

Conclusion : Un essai clinique évaluant l'impact du site Psychotropes.fr sur les prises en charge par les médecins généralistes va être mené. Le protocole de recherche d'évaluation du dispositif de remboursement des psychothérapies a été classé second. Le dispositif a été généralisé à tout le pays en 2022, mais des problèmes d'adhésion des acteurs du dispositif émergent. Un travail collaboratif d'évaluation des besoins des différents professionnels impliqués, mais aussi des patients, pourrait permettre d'améliorer son efficacité.

Abstract in English

Title: How to optimise healthcare and limit the impact of social deprivation for patients with anxiety or depressive disorders in primary care?

Introduction: In France, mental disorders are widely prevalent, and affect particularly the most socioeconomically deprived patients. Healthcare management of these precarious patients is also less efficient. Difficulties include the healthcare management of these patients and access to specialised healthcare (psychiatrists, psychologists).

Objective: The aim of the work carried out is i) to define the optimal management of anxiety or depressive disorders in primary care, ii) to assess the impact of social deprivation on psychotropic drug prescriptions, and iii) to implement tools to optimise management and limit the impact of social deprivation in these patients.

Results: Systematic metareviews were conducted to determine the best practices for managing common mental disorders in primary care. They were used in order to define evaluation criteria for epidemiological studies performed to determine compliance with validated scientific data in the outpatient management of precarious patients with mental disorders. A significant influence of precariousness on inappropriate healthcare management in primary care of patients exposed to psychotropic drugs was shown. The little recourse to non-pharmacological therapies for sleep disorders was highlighted in the department of Haute-Garonne. These findings emphasised the need for actions to enhance patients' management by GP. Firstly, the website psychotropes.fr has been created to provide a tool to help GP with the management of patients encountering a mental health problem. It was created on the basis of the meta-reviews from which healthcare management algorithms have been designed. Secondly, a clinical trial has been proposed to the French Health Insurance to evaluate the efficiency of an experimentation of the reimbursement of psychotherapy for mental health disorders.

Conclusion: A clinical trial evaluating the impact of the Psychotropes.fr website on the healthcare management of mental health issues by GP is to be carried out. The research protocol evaluating the reimbursement of psychotherapy was ranked second. This programme was extended to the whole country in 2022, but the adherence of the healthcare professionals is problematic. A collaborative research approach to assess the needs of the various professionals involved, as well as those of patients, could contribute to improving the programme's efficiency.

INTRODUCTION

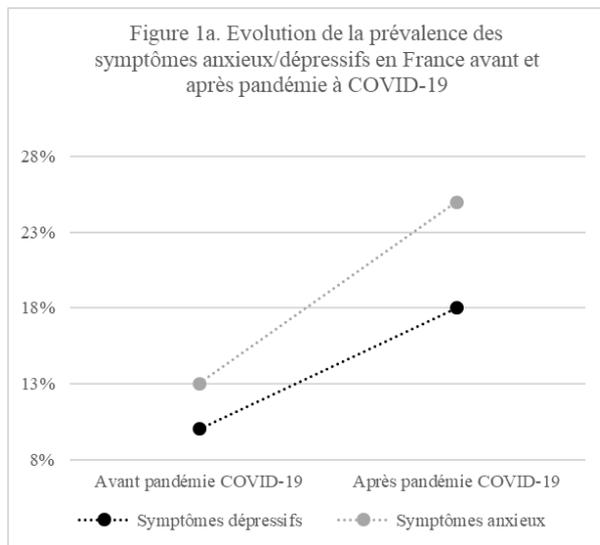
Épidémiologie des troubles anxieux et des troubles dépressifs en Europe et en France.

Les troubles mentaux comptent parmi les pathologies les plus prévalentes en Europe, affectant 38,2% de la population de l'Union européenne au cours de l'année 2010 (1). Les pathologies les plus fréquentes sont les troubles anxieux (14%), les troubles du sommeil (7%) et les épisodes dépressifs caractérisés (6,9%) (1). L'impact des troubles mentaux sur la qualité de vie et sur le nombre de jours d'arrêt de travail est conséquent (2). En 2008, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classait la dépression comme 3ème cause d'incapacité dans le monde, première cause parmi les femmes et les pays à haut et moyen revenus, pour une pathologie qui présente pourtant des traitements (3).

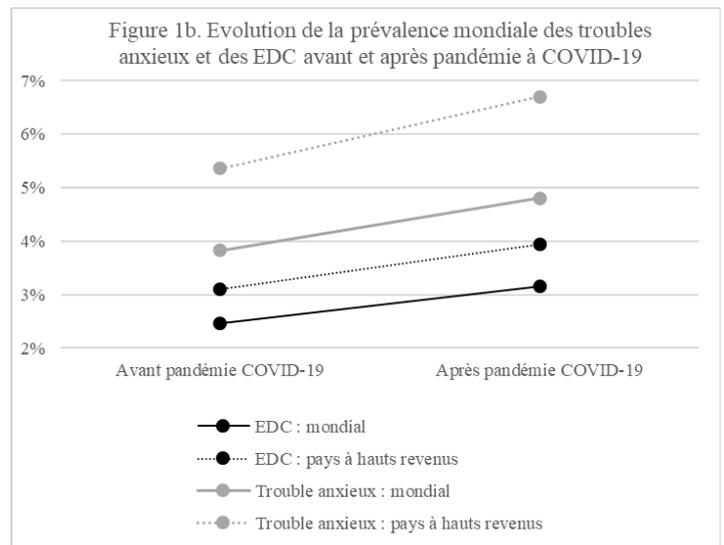
En France, la part d'individus ayant présenté un épisode dépressif caractérisé (EDC) au cours d'une année est estimée à 5% (entre 2,8 et 3,3 millions d'individus selon les études et les définitions), dont près de la moitié sont d'intensité légère à modérée (4–6). La prévalence de l'EDC au cours de la vie entière est estimée à 17,8% (4–6). Cette prévalence reste stable dans les études épidémiologiques entre 2005 et 2010 (7). Les troubles anxieux concernent près de 10% de la population sur une année (la prévalence annuelle représentant environ 4,5 millions d'individus) et plus de 20% sur la vie entière (5,6,8). Ces troubles communs de santé mentale sont fréquemment intriqués : parmi les sujets atteints d'un EDC, plus de 10% ont une anxiété généralisée associée, et parmi ceux ayant un EDC sévère, plus de 20% ont une anxiété généralisée associée (4).

La pandémie liée à la COVID-19 a eu des conséquences majeures sur la santé mentale dans le monde avec une augmentation significative des troubles anxio-dépressifs (9). En France en janvier 2022 (Étude CoviPrev, Santé Publique France) près 18% de la population générale présentait des symptômes dépressifs (soit 8 points en plus par rapport à l'avant-pandémie) et 25% des symptômes anxieux (soit 12 points en plus par rapport à l'avant-pandémie) (10). La figure 1 illustre l'évolution de la prévalence de ces troubles à partir des données épidémiologiques en France (Fig. 1a) et dans le monde (Fig. 1b).

Figure 1 : Évolution de la prévalence des troubles anxieux/dépressifs en France et dans le monde avant et après la pandémie liée à la COVID-19



Données : d'après l'étude CoviPrev (10)



EDC : Épisode dépressif caractérisé.

Données : d'après Santomauro et al., 2021 (9).

Chez les enfants et les adolescents, en France, 5% souffrent d'un trouble de l'humeur (11,12) et les besoins de soins n'ont cessé d'augmenter ces dernières années (13), et plus encore dans le contexte actuel pandémique et avec les mesures de confinement qui ont particulièrement touché les enfants sur le plan mental (14,15).

Consommation de soins et de médicaments psychotropes en France

Malgré une diminution des consommations globales de benzodiazépines en France et en Europe, la France reste le 3^{ème} pays le plus consommateur d'hypnotiques et le 2nd d'anxiolytiques en 2015 (16). Près de 14% de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine au cours de l'année 2015 (16). Au début de la pandémie, les consommations de tous les psychotropes ont beaucoup augmenté en soins ambulatoires, jusqu'à 18% en plus pour les benzodiazépines (17). Au décours du confinement en juin 2020, les délivrances de benzodiazépines ont continué à augmenter (18) et cette tendance s'est poursuivie en 2021(19). La consommation élevée et inappropriée de benzodiazépines est problématique du fait des nombreux effets indésirables, notamment d'abus et de dépendance (16,20–26), et plus actuellement, des problématiques de maniement des psychotropes sédatifs dans le contexte

d'infection à la COVID-19 chez le sujet âgé notamment (27). En 2011, près de 2% de la population a initié un traitement antidépresseur (28), et plusieurs médicaments antidépresseurs comptent parmi les médicaments les plus vendus en 2013 (29). Beaucoup de patients atteints d'un trouble dépressif sont traités par benzodiazépines seules au long cours, bien au-delà des durées recommandées (30), alors qu'ils devraient l'être par antidépresseurs quand ces derniers sont indiqués (31,32). Près de la moitié des patients présentant un EDC léger à modéré reçoivent ainsi un traitement psychotrope seul et la plupart un anxiolytique (33). Alors même qu'une approche non pharmacologique serait à privilégier bien souvent, à peine plus de 3% des sujets concernés ont bénéficié d'une psychothérapie seule, et plus de 8%, un traitement combiné (psychothérapie et médicament) (33). Finalement, le recours à la psychothérapie est sous-utilisé au profit d'un recours au médicament (28,34,35). Toutes ces problématiques sont actuellement exacerbées dans le contexte pandémique lié au SARS-CoV-2 qui vient ébranler les failles de la prise en charge en santé mentale en France et pourrait laisser présager une évolution défavorable de la santé mentale et de ses soins dans les mois à venir (36).

Chez l'enfant et l'adolescent, les médicaments hypnotiques et anxiolytiques sont largement prescrits pour près de 2% d'entre eux, et jusqu'à près de 15% chez les adolescents de 17 ans (37,38). Les médecins généralistes (MG) sont principalement impliqués (37) même si une large part de ces médicaments est prise sans prescription (38). Si la tendance du recours aux antidépresseurs est restée stable au cours des dernières décennies, l'utilisation hors autorisation de mise sur le marché de ces médicaments est fréquente, concernant un quart des prescriptions chez l'enfant et un tiers chez l'adolescent (39). L'offre limitée de soins de santé spécialisés dédiés aux troubles mentaux chez l'enfant est l'un des principaux freins à une prise en charge optimale (13,40).

Place du médecin généraliste et difficultés dans la prise en charge des patients atteints d'un trouble mental.

Les MG sont en première ligne pour prendre en charge les patients présentant un trouble anxio-dépressif : dans près de 50% des cas, le patient souffrant de dépression s'adresse à un MG qui est impliqué dans 67% des parcours de soins liés à la dépression. Dans la moitié de ces cas, le MG est le seul professionnel de santé impliqué (4,41). La part de ces consultations pour troubles mentaux, depuis le début de la pandémie de SARS-CoV-2, a considérablement augmenté (42).

Le MG est responsable de 60% des prescriptions d'antidépresseurs (43). Il est par ailleurs l'initiateur d'environ 82% des prescriptions de benzodiazépines (16). Des plaintes somatiques conduisent souvent le patient à consulter en soins premiers, reléguant au second plan la dimension psychique de la plainte (44,45). Il en résulte donc bien souvent un retard diagnostique avec un délai moyen de 3 ans entre le premier épisode dépressif et la mise en place d'un traitement pharmacologique (46); or ce délai de prise en charge est significativement associé à une diminution des chances d'obtenir une rémission complète (43). De plus, les MG considèrent que l'accès aux soins spécialisés est difficile et le dialogue avec le spécialiste psychiatre compliqué (47). Dans ce contexte, les MG peuvent recourir aussi à une première prescription d'antidépresseur comme un test thérapeutique, considérant le traitement pharmacologique par excès inutile ou inefficace comme moins grave que l'absence de diagnostic de la dépression (48). Ils perçoivent dans l'ensemble les antidépresseurs comme utiles en pratique courante, même s'ils sont conscients qu'il ne s'agit que d'une aide limitée (43) : le nombre de patients à traiter (« *Number Needed to Treat* ») pour les antidépresseurs s'échelonne entre 7 et 16 selon le type d'antidépresseur (49). Du point de vue des psychologues, la majorité rapporte une méconnaissance de leur activité par les MG et un manque d'interaction (50). Bien que les MG rapportent des difficultés à adresser leurs patients à des psychologues (47), une minorité de patients consultant les psychologues de la région Midi-Pyrénées étaient adressés par des MG (50).

Chez l'enfant et l'adolescent, l'épisode dépressif caractérisé est particulièrement sous-diagnostiqué pour près de 70% d'entre eux (51). Les particularités cliniques de la dépression chez l'enfant (52,53) rend difficile le diagnostic et sont difficiles à repérer (54). Pourtant, 8 % des consultations des patients âgés de 10 à 19 ans en soins premiers sont motivées par un problème psychologique (54). À ce titre, les médecins généralistes occupent une place privilégiée dans le repérage du trouble dépressif (54). Le délai d'attente pour obtenir une consultation de psychiatrie ou pédopsychiatrie est un des principaux obstacles (13,40) expliquant probablement l'implication majeure des médecins généralistes (MG) dans la prise en charge du trouble dépressif chez l'enfant et l'adolescent (13). Il est aussi le principal initiateur d'antidépresseurs (55), tout comme des benzodiazépines (37,38) chez l'enfant et l'adolescent.

Bien que des recommandations de bonne pratique existent sur ces sujets, moins d'un tiers des MG français les connaît en 2008 (56). De très nombreuses barrières ont été identifiées pour expliquer l'absence de recours des médecins aux recommandations (57). Même si les MG

reconnaissent l'utilité des recommandations de bonne pratique, ils s'accordent néanmoins sur la difficulté pour les mettre en œuvre dans leur pratique quotidienne. Si les MG reconnaissent l'utilité des recommandations, ils expriment un besoin de les améliorer pour mieux correspondre au cadre de leur pratique (56). Concernant les recommandations sur la dépression, les MG les trouvent peu utiles en pratique courante les conduisant à créer leurs propres outils diagnostiques, se fondant sur leurs propres impressions, leurs expériences et leurs connaissances (48). L'amélioration des pratiques cliniques a été démontrée quand les recommandations de bonne pratique étaient bien prises en compte par les médecins (58), notamment dans le champ de la santé mentale (59,60). Ainsi, améliorer la disponibilité et optimiser l'implémentation des guides et recommandations de bonne pratique, dans le cadre de l'exercice quotidien des MG, pourrait améliorer leur recours et leur usage de ces dernières (61).

L'implémentation de ces types de guides pourrait être réalisée par le biais d'un outil en ligne, car l'utilisation d'internet est quotidienne dans les pratiques (62–68). Des sites web visant à aider les médecins généralistes dans leur pratique sont de plus en plus utilisés, notamment en France (69,70). Certains ont même été officiellement labélisés, comme le site internet Antibioclic© (71). Un site web visant à guider les médecins généralistes dans la prise en charge de la santé mentale, issu des meilleures études fondées sur des données probantes en matière de soins primaires, devrait améliorer les pratiques et les habitudes de prescription d'antidépresseurs dans les pays francophones, comme cela a été démontré au Royaume-Uni (60).

Cependant, améliorer la disponibilité et optimiser le recours aux recommandations de bonnes pratiques cliniques en santé mentale par les médecins généralistes n'est pas le seul frein identifié à la prise en charge la plus conforme aux recommandations en soins premiers : d'une part, la précarité est source d'inégalité sociale de santé, avec des prescriptions inappropriées de médicaments psychotropes, et d'autre part, l'offre de soins en thérapies non médicamenteuses et son coût est une autre inégalité.

Association entre vulnérabilité sociale et troubles mentaux.

En France, les populations les plus fragiles sont plus exposées aux pathologies mentales et au risque suicidaire : la moitié des personnes sans emploi souffre d'au moins un trouble mental, contre moins d'un tiers parmi les personnes employées (72,73). Les troubles de l'humeur sont deux fois plus prévalents au sein de cette population (près de 24%), et le risque suicidaire

significativement plus élevé (72). Il existe un risque plus élevé de développer un trouble anxieux ou dépressif parmi les personnes touchant de faibles revenus ou ayant un emploi précaire (74,75). Les populations les plus vulnérables, notamment les personnes migrantes, sont aussi particulièrement touchées (76). On retrouve de fortes disparités avec les personnes les plus diplômées, plus protégées face aux troubles mentaux (Odds Ratio (OR) jusqu'à 0,7) (41,77). Parallèlement à cela, les étudiants en situation économique précaire sont plus enclins à développer des troubles anxio-dépressifs (78), d'autant plus depuis la crise induite par la pandémie de COVID-19 avec environ deux tiers rapportant une anxiété dans les contextes de confinement, et 43% des symptômes dépressifs (79,80). Les plus jeunes sont plus à risque suicidaire en situation d'isolement (OR ajusté à 1,94) ou de chômage (OR ajusté à 1,80) (81). Ailleurs en Europe, en Grande-Bretagne, l'association entre vulnérabilité socio-économique et maladie mentale a été démontrée (82). La situation pandémique actuelle a propulsé dans la pauvreté des dizaines de millions de personnes à travers le monde (83) et exacerbé l'impact des différences sociales sur la santé mentale au niveau mondial : les marqueurs de précarité, comme les revenus ou l'emploi, sont fortement associés à un risque plus élevé de développer des troubles mentaux pendant la pandémie (84) avec les conséquences des mesures de confinement notamment (85). L'impact psychologique de cette crise a été plus marqué en France pour les personnes bénéficiant d'un faible soutien social, celles confinées dans des logements suroccupés et celles dont la situation financière s'est dégradée (86).

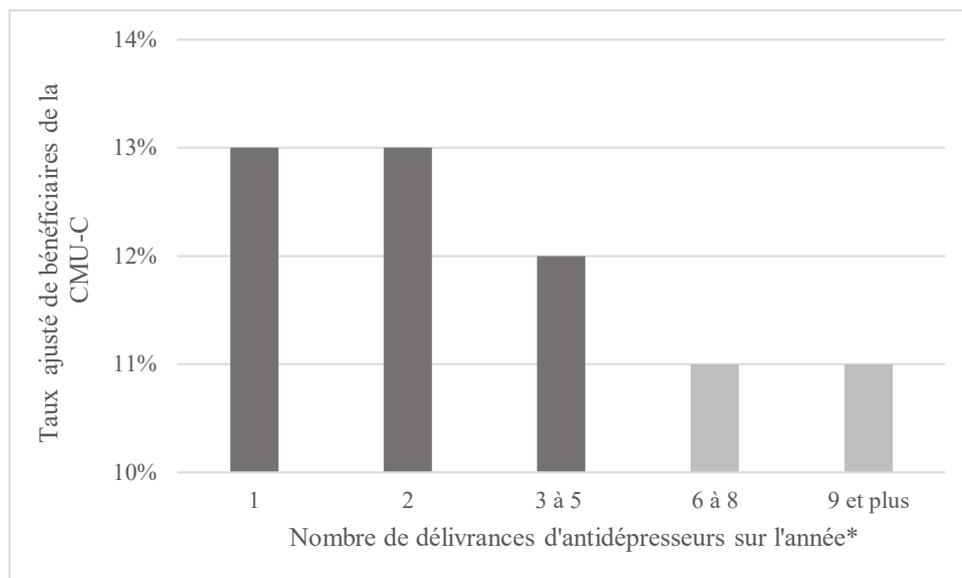
De même, chez l'enfant et l'adolescent en France, certaines études ont suggéré que les facteurs de précarité sont associés à un plus grand besoin de soins de santé mentale chez les enfants et à des disparités dans l'offre de soins (40,87).

Impact des inégalités sociales sur la prise en charge ambulatoire des populations les plus précaires atteintes d'un trouble mental

La précarité est associée en France à des inégalités en termes d'exposition aux médicaments psychotropes. La prévalence de l'usage de benzodiazépines est plus élevée parmi les populations à fort taux de chômage ou parmi les foyers à faibles revenus en région PACA (88–90). L'usage prolongé de benzodiazépines est plus élevé parmi les personnes dont le logement est précaire (89). Dans d'autres pays européens, les indicateurs socio-économiques de précarité sont aussi associés à un usage prolongé de benzodiazépines (91,92). Par ailleurs, une tendance

à des durées de traitement trop courtes d'antidépresseurs (moins de 6 mois) parmi les sujets couverts par la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) a été observée au niveau national sur les données de remboursement de l'assurance maladie en 2007 (35) puis en 2011 (voir Figure 2) (28).

Figure 2. Taux ajustés de bénéficiaires de la CMU-C selon le nombre de délivrances d'antidépresseurs sur l'année 2011 parmi les patients adultes initiateurs d'un traitement en France.



* Une délivrance correspond à 28 jours de traitement : selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé, un traitement de 6 mois minimum est recommandé (93), soit 6 délivrances au plus.

Données : d'après Fagot et al., 2016 (28).

Le même constat est fait ailleurs en Europe, où les populations les plus défavorisées ont souvent des durées de traitements antidépresseurs de trop courte durée (94,95). Ces disparités entre les populations plus ou moins précaires se retrouvent aussi avec d'autres classes pharmacologiques, comme les antipsychotiques (96). Chez les enfants vivant dans une famille bénéficiant de la CMU-C sont plus susceptibles de se voir prescrire des médicaments psychotropes (39), alors même qu'ils sont souvent déconseillés à cet âge, notamment les benzodiazépines.

Plusieurs études ont donc évalué les liens entre la précarité et l'adéquation des traitements antidépresseurs ou anxiolytiques, cependant elles sont sujettes à certaines limites: le lien entre la défavorisation sociale et l'utilisation ou l'adéquation des médicaments psychotropes n'était

pas l'objectif principal, aucune comparaison directe entre les populations plus ou moins défavorisées n'a été réalisée, la taille de l'échantillon était discutable, la défavorisation sociale n'a pas été mesurée avec un indicateur spécifique du degré de défavorisation sociale, mais seulement par des indicateurs de précarité seule.

Concernant la prise en charge non pharmacologique des troubles mentaux, l'accès aux psychothérapies se heurte aux principaux freins suivants : le coût (lorsqu'il n'est pas pris en charge par la protection sociale), les difficultés et les délais d'accès à des professionnels en nombre restreint, et les représentations négatives à leur égard (97). Ces barrières sont d'autant plus importantes et limitantes en cas de dépression (98). Pour autant, la psychothérapie est classée après les médicaments et le soutien de l'entourage, dans les représentations des traitements efficaces dans la dépression par la population française. L'idée que l'intérêt et l'efficacité d'un traitement sont associés avec son remboursement par la protection sociale semble avoir une influence importante (99,100). Le recours à la psychothérapie pourrait être inégal en fonction des caractéristiques sociales des patients. Aucun lien entre le niveau de revenus et le degré de recours à la psychothérapie n'a été démontré. Cependant, certaines études retrouvent une tendance, avec notamment le lien entre un niveau d'étude élevé et un recours plus important aux psychothérapies (101). Cette association entre le statut socio-économique élevé et le recours à la psychothérapie privée a bien été démontrée en Grande-Bretagne (82).

Le médecin généraliste face au patient précaire présentant un trouble mental.

Une large majorité de patients dépressifs en situation de précarité rapporte que leur médecin n'a pas abordé la question de leur moral, alors qu'ils l'auraient largement souhaité (76). Du côté des médecins généralistes, un risque de sous-prescription d'antidépresseur dans les populations les plus fragiles a été démontré (102). Plutôt que de suivre les recommandations, l'impression d'une origine « sociale » de la dépression pourrait conduire à une sous-prescription d'antidépresseur par les MG (103). Parallèlement à cela, les populations les plus fragiles (les personnes sans domicile fixe, les personnes isolées) comptent parmi les principaux consultant des urgences psychiatriques (104). Par ailleurs, il semblerait que les MG français puissent douter de l'intérêt de la psychothérapie en cas de problèmes sociaux (105).

Finalement, les problèmes de dépression et de santé mentale pourraient être moins bien pris en charge chez les personnes moins socialement favorisées, avec notamment une inadéquation des

prescriptions médicamenteuses et un moindre recours de la psychothérapie par les MG, et une moindre efficacité de ces types de traitements non pharmacologiques (66), renforçant l'iniquité sociale de soins concernant la prise en charge de la santé mentale en France (78). Décider d'une éventuelle généralisation de la prise en charge de la psychothérapie pour les personnes présentant des troubles de santé pourrait être une réponse efficace à ces enjeux.

OBJECTIF

Les données présentées suggèrent qu'il existe de nombreuses pistes pour optimiser la prise en charge de patients atteints d'un trouble anxieux ou d'un trouble de l'humeur en soins premiers.

Deux axes d'optimisation se dégagent :

- Proposer des outils adaptés à la pratique du MG afin de l'aider à optimiser la prise en charge des patients atteints de ces troubles.
- Limiter l'impact de la défavorisation sociale des patients, notamment en termes de prescriptions inappropriées, et d'accessibilité aux thérapeutiques non pharmacologiques qui ne sont pas actuellement prises en charge par l'assurance maladie.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer différentes approches pour optimiser la prise en charge et limiter l'impact de la défavorisation sociale des patients atteints d'un trouble anxieux ou d'un trouble de l'humeur en soins premiers.

Ce travail a été mené selon une approche de recherche-action au cours de 3 étapes :

1. Réaliser un état de l'art pour définir la prise en charge optimale des principaux troubles mentaux rencontrés en soins premiers : les troubles anxieux et dépressifs.
2. Déterminer la conformité aux recommandations des prises en charge des patients en soins premiers présentant un trouble anxieux ou dépressif :
 - D'une part, en évaluant la conformité des prescriptions des MG à ces recommandations.
 - D'autre part, en évaluant l'influence de la défavorisation sociale et de l'offre de soins en soins ambulatoires sur la conformité aux recommandations
3. Mettre en œuvre et évaluer des interventions visant à améliorer les prises en charge en santé mentale en soins premiers :
 - Proposition d'évaluation de l'expérimentation du remboursement des thérapies non médicamenteuses.

- Conception d'un site internet d'aide à la prise en charge des pathologies mentales et à la prescription des psychotropes en soins premiers :
Psychotropes.fr.

PARTIE 1 : Réaliser un état de l'art pour définir la prise en charge optimale des principaux troubles mentaux rencontrés en soins premiers.

Dans cette première partie, l'objectif était de réaliser un état de l'art pour définir la prise en charge optimale des principaux troubles mentaux rencontrés en soins premiers : les troubles dépressifs et anxieux. Plusieurs revues systématiques ont été réalisées afin de réaliser cet état de l'art, plus principalement sur la dépression chez l'adulte et l'enfant, et sur les benzodiazépines (trouble anxieux, et troubles du sommeil), afin de couvrir les prises en charge des principales pathologies rencontrées en soins premiers rentrant dans le spectre des troubles anxieux et dépressifs, selon le DSM-5(106). D'une part, ces revues systématiques ont permis de déterminer le contenu scientifique du site internet psychotropes.fr destiné à l'usage du MG en consultation afin d'accéder aux données les plus validées de la science en soins premiers sur la santé mentale. D'une part, elles ont permis de définir les critères d'évaluation des études épidémiologiques sur les facteurs associés à une prise en charge en santé mentale inadéquate. Il existe néanmoins de nombreuses revues déjà réalisées sur ce sujet, dont la pertinence pour les soins premiers n'est pas toujours claire. Des revues de revues systématiques ont donc été réalisées, appelées aussi métarevues. Leur méthodologie spécifique a d'abord été définie pour les adapter au cadre des soins premiers.

Présentation de l'étude

Driot D, Rougé-Bugat M-E, Escourrou É, Bismuth M, Brillac T, Oustric S, Dupouy J. Méta-revues de revues systématiques pour la pratique et la recherche en soins premiers. Exercer. Mai 2018;143:232-8. (107)

Objectif

Malgré le nombre croissant de revues systématiques et méta-analyses publiées, les médecins généralistes ne sont pas toujours en mesure de trouver une réponse à leurs questions. Des approches permettant d'accéder à des données validées, synthétiques, suivant une méthodologie rigoureuse, sont nécessaires. Une solution est la réalisation de revues systématiques de revues systématiques et méta-analyses, appelées méta-revues, ou *overview of review* en anglais. Les méthodes utilisées sont hétérogènes et la plupart des méta-revues publiées ne remplissent pas les critères de qualité attendus pour ce type d'étude en soins premiers. L'objectif de ce travail est de proposer une grille de lecture pour réaliser une méta-revue en soins premiers.

Méthode

Par la synthèse des données bibliographiques issues du manuel Cochrane, des recommandations PRISMA, et de deux propositions de synthèse méthodologique des méta-revues (Selon Li et al. (108), Smith et al. (109)), nous proposons une grille de lecture et d'aide méthodologique à la réalisation de méta-revues en soins premiers.

Résultats

Les méta-revues semblent pertinentes pour la diffusion de l'*evidence-based medicine* auprès des cliniciens, synthétisant les données de revues systématiques et méta-analyses. Nous proposons, par la synthèse des données du manuel Cochrane, des recommandations PRISMA, de guides méthodologiques de méta-revues issus de la littérature, une grille de lecture d'aide à la réalisation de méta-revues adaptée au contexte de la recherche et de la pratique en soins premiers (voir publication ci-dessous pour la grille méthodologique détaillée).

Damien Driot^{1,2}, Marie-Ève Rougé-Bugat^{1,2},
Émile Escourrou¹, Michel Bismuth¹,
Thierry Brillac¹, Stéphane Oustric^{1,2},
Julie Dupouy^{1,2}

1. Département universitaire de médecine générale, Université Paul Sabatier, Toulouse.

2. UMR 1027 Inserm, Université Paul Sabatier, Toulouse.

damien.driot@dumg-toulouse.fr
exercer 2018;143:232-8.

Métarevues de revues systématiques pour la pratique et la recherche en soins premiers

Proposition d'une grille de lecture méthodologique

Overview of reviews for practice and research in primary care. Development of a method checklist

INTRODUCTION

Soixante-quinze essais cliniques et 11 revues systématiques (RS) d'essais cliniques sont publiés chaque jour¹. Ces études servent souvent de base à l'élaboration des guides et recommandations de bonnes pratiques et participent à l'accès à l'*evidence-based medicine* (EBM) en soins premiers²⁻⁵. Le nombre conséquent de RS publiées dépasse les objectifs de Cochrane pour obtenir une synthèse des données de la science^{1,6}.

Malgré le nombre croissant de publications et malgré le souhait d'intégrer les données de l'EBM dans leur pratique⁷, les praticiens de premier recours ne sont pas toujours en mesure de trouver une réponse à leurs questions^{7,8}. De nombreuses barrières limitent le recours aux données de l'EBM : l'accessibilité parfois limitée, le format peu pratique, l'applicabilité difficile dans la pratique courante et le décalage avec les attentes des patients⁹.

Des approches permettant au praticien de premier recours de faire la synthèse des données validées, suivant une méthodologie rigoureuse, sont donc nécessaires⁶. Une solution est la réalisation de RS et méta-analyses (MA). Leur méthodologie est décrite dans le chapitre 22 du manuel *Cochrane* sous le nom d'*overview of reviews*, ou encore *metareview* (« métarevue » [MR]), terminologie que nous avons choisi d'utiliser dans cet article¹⁰.

Selon le manuel *Cochrane*, les MR sont des revues destinées à compiler les preuves issues de multiples revues systématiques d'études interventionnelles en un seul document accessible et utilisable, alors que les RS classiques n'incluent en général que des études primaires (essais cliniques, cohorte, etc.). Les RS, portant sur un sujet précis, sont souvent trop nombreuses à lire pour un clinicien souhaitant accéder rapidement aux données de l'EBM^{6,11,12}. Ainsi, les MR ont un intérêt lorsqu'un grand nombre de RS existent sur une question de santé. Les MR réunissent en un seul document pratique une synthèse utile des données validées pour les prises de décision des praticiens¹³. Elles présentent également l'intérêt de réunir une vaste bibliographie sur une thématique¹³. L'objectif de ce type d'étude est d'apporter aux praticiens, aux autorités de santé et aux patients une vue d'ensemble sur une problématique médicale¹⁰.

État des lieux sur les MR publiées à ce jour

Les MR devraient être facilement accessibles et visibles sur les bases de données usuelles. Cependant, aucun terme consensuel, notamment en MeSH (*Medical Subject Heading*) de la *U.S. National Library of Medicine (PubMed)*, n'existe pour les distinguer^{6,14,15}. L'absence de terminologie consensuelle sur les MR rend difficile la recherche de ce type

Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec le contenu de cet article.

d'études sur les bases de données habituelles, notamment en cas d'usage de termes peu utilisés dans les titres des MR (par exemple : *umbrella review*)^{6,14,15}.

Certains auteurs ont donc développé des équations spécifiques pour les rechercher^{6,14,15}. Lunny *et al.* ont élaboré deux équations de recherche spécifiques à *PubMed* pour retrouver les études correspondant aux MR : une équation maximisant la sensibilité, une autre maximisant la sensibilité et la précision¹⁴. Le terme le plus fréquemment retrouvé est « *overview of reviews* »¹⁴, utilisé par le manuel *Cochrane*¹⁰. Néanmoins, sa traduction française pourrait s'avérer peu spécifique, « aperçu » (*overview*) étant d'utilisation commune pour de nombreuses publications ne suivant pas cette approche méthodologique.

Comparativement aux RS, très peu de MR ont été publiés : seulement 75 entre 2000 et 2011¹⁵. Leur nombre a néanmoins augmenté ces dernières années¹⁶. Hartling *et al.* ont référencé ces MR. Après avoir contacté les auteurs, nous avons pu analyser les 75 références de cette étude¹⁵. Aucune MR fondée sur des essais en soins premiers, ou proposant une synthèse destinée aux médecins généralistes (MG) n'a été retrouvée, même si près d'une trentaine de ces MR abordaient des problématiques de santé rencontrées en soins premiers, notamment la santé de l'enfant¹⁵. Les questions et objectifs formulés sont variables, allant de questions épidémiologiques ou thérapeutiques très précises (par exemple l'impact de la diminution de la pression artérielle sur le risque d'accident vasculaire cérébral¹⁷ ou la dose-réponse de corticoïdes inhalés dans l'asthme¹⁸) aux revues plus globales faisant une synthèse sur une thématique (par exemple sur la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires par la diététique¹⁹ ou la prise en charge psychosociale de l'autisme¹⁶).

Faiblesses et limites des MR publiées

Il existe une grande hétérogénéité des méthodes utilisées pour la réalisation des MR¹⁵. La plupart ne remplissent pas les critères de qualité attendus

pour ce type d'études^{15,20,21}. Les principaux éléments manquants sont les suivants¹ :

- les mots-clés et la stratégie utilisés pour effectuer la recherche dans les bases de données ;
- les critères d'inclusion/exclusion des articles ;
- le processus de sélection/inclusion par deux chercheurs de manière indépendante ;
- la description de la méthode d'extraction des données, la façon de traiter les données discordantes entre RS ;
- la méthode d'évaluation de la qualité du rapport et de la méthodologie des RS et leurs études incluses, ainsi que les niveaux de preuve des interventions étudiées ;
- la discussion des biais de publication.

La valeur d'une MR repose sur la qualité méthodologique des RS incluses et des études qui y sont contenues, indépendamment de la rigueur méthodologique de la MR^{11,22}. De même, la qualité d'une RS dépend largement de la qualité des études primaires incluses. La réalisation des éléments manquants dans la méthodologie des MR décrite ci-dessus permet de pallier ce problème¹⁵.

L'actualité des RS incluses doit aussi être prise en compte : la plupart des auteurs de MR négligent ce point en incluant des RS trop anciennes et non mises à jour, affaiblissant la confiance dans leurs résultats²³.

Certains chercheurs sont à la fois auteurs de MR et de RS qui y seraient incluses. Il s'agit d'un problème fréquent dans les MR *Cochrane*, source de biais et de conflits d'intérêts, qui doit être pris en compte pour attester de la qualité de l'étude²⁴. Néanmoins, dans l'ensemble, les MR de la *Cochrane Collaboration* sont de bonne qualité méthodologique¹².

Enfin, les RS publiées, dans leur large majorité, n'abordent jamais l'applicabilité de leurs résultats aux soins premiers, alors même qu'elles sont destinées à réaliser une synthèse de l'EBM pour les médecins cliniciens. Elles ne précisent pas non plus si elles intègrent des études menées en soins premiers²⁵. Il s'agit d'un écueil majeur à la réalisation

de MR en soins premiers, si les RS incluses ne traitent pas de la question dans ce cadre précis, ou si les études primaires incluses dans ces RS ne sont pas réalisées en soins premiers.

L'objectif de ce travail est de proposer une grille de lecture pour réaliser une MR en soins premiers.

MÉTHODE

La méthode des MR est décrite dans le manuel *Cochrane* au chapitre 22¹⁰. Deux autres guides spécifiques méthodologiques^{13,20} existent. Ils reprennent la plupart des critères du manuel *Cochrane*¹⁰ et de la grille PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement*)²⁶. En effet, sauf sur quelques points, la méthode des RS et MR se rejoignent¹³. Le guide réalisé par Li *et al.* est accompagné d'une grille de lecture destinée à l'évaluation de la qualité du rapport des MR²⁰ (**tableau 1**). Smith *et al.* ont aussi réalisé un guide méthodologique synthétique, plus complet, sans toutefois proposer un tableau synoptique avec des items donnés¹³. Aucun n'aborde spécifiquement la question des MR en soins premiers.

Le **tableau 2** reprend les différents items listés par Li *et al.* que nous avons complétés avec les données issues du guide méthodologique de Smith *et al.*, du manuel *Cochrane* et des recommandations PRISMA, en les adaptant au contexte de la pratique en soins premiers. Nous avons ajouté deux items issus de la grille PRISMA : un sur l'existence d'un protocole de recherche déposé et son numéro d'enregistrement, un autre sur la déclaration de conflits d'intérêts et des sources de financement. Cette grille de lecture (**tableau 2**) est une proposition d'outil méthodologique pratique pour la réalisation de MR en soins premiers.

RÉSULTAT

Méthode des MR

Le **tableau 2** fait la synthèse de la méthode décrite ici. Les MR doivent faire la synthèse des RS incluses et non

des articles inclus dans ces RS. Ainsi, les critères de sélection, la stratégie de recherche, la collecte des données, les analyses, l'évaluation de la qualité et des limites des articles ne concernent que les RS incluses¹⁰.

Selon le manuel *Cochrane*, un des points essentiels est la réalisation d'un tableau de synthèse de l'ensemble des revues trouvées. La mise à jour régulière de MR y est particulièrement soulignée, à l'instar des revues classiques, notamment lorsqu'une des revues incluse est elle-même mise à jour²³.

Le titre devrait spécifier qu'il s'agit d'une MR (« *overview of [systematic] reviews* »). Il devrait aussi préciser qu'il s'agit d'une MR en soins premiers, le cas échéant.

Idéalement, les sections de l'article devraient correspondre au format IMRaD, avec ces particularités (pour chaque section).

Introduction

Elle devrait décrire en premier lieu la problématique de santé abordée, par les données biologiques, cliniques, et épidé-

miologiques, puis les différentes interventions connues en pratique clinique. Enfin, le rationnel de la question de recherche, la justification de la méthodologie par une MR devrait être clairement expliquée. Pour les MR en soins premiers, il nous semble aussi important d'expliquer l'importance de la question pour les MG, les spécificités cliniques et épidémiologiques dans ce cadre, et apporter des informations sur le positionnement et le rôle du MG sur cette problématique.

L'objectif formulé devrait porter sur la réalisation d'une synthèse des

Section de l'article/sujet		#	Item de la grille de lecture
Titre et résumé	Titre	1	Est-ce que le terme « <i>overview of (systematic) review</i> » ou « <i>overview of meta-analysis</i> » ou « <i>umbrella review</i> » ou « <i>metareview/métarevue</i> » apparaît dans le titre ?
	Résumé	2	Est-ce qu'un résumé structuré figure dans l'article ?
	Rationnel de l'étude	3	Est-ce que le rationnel et l'objectif/les objectifs de la métarevue sont décrits ?
Méthodes	Critère d'inclusion et d'exclusion	4	Les critères d'inclusion et d'exclusion de la métarevue étaient-ils rapportés (incluant les participants, les interventions, les comparateurs, et le schéma d'étude [PICOS]) ?
	Source d'information	5	Est-ce que toutes les sources d'information (base de données), et la stratégie de recherche pour chacune, étaient détaillées (nom des sources, date de la recherche, stratégie compréhensible et précise) ?
	Sélection des revues	6	Est-ce que le processus de sélection des études et ses détails pertinents (qui et comment) sont décrits ?
	Extraction des données	7	Est-ce que le processus d'extraction des données issues des revues, et ses détails pertinents (par qui, comment, quel type de données) sont décrits ?
	Évaluation de la qualité du rapport	8	Est-ce que la qualité du rapport de chaque revue incluse est évaluée ?
	Évaluation de la qualité méthodologique	9	Est-ce que la qualité méthodologique de chaque revue incluse est évaluée ?
	Évaluation du niveau de preuve	10	Est-ce que le niveau de preuve de chaque résultat est évalué ?
Résultats	Sélection des revues	11	Est-ce que le détail, ou un diagramme des flux, de la sélection des revues est donné ?
	Caractéristiques des revues incluses	12	Est-ce que les caractéristiques de chaque revue (notamment le titre, les PICOS, le nombre d'études et les participants inclus, la durée du suivi, la période de recherche, l'évaluation de la qualité des études incluses, etc.) sont décrites ?
	Évaluation de la qualité du rapport	13	Est-ce que l'évaluation de la qualité du rapport de chaque revue incluse est détaillée ?
	Évaluation de la qualité méthodologique	14	Est-ce que l'évaluation de la qualité méthodologique de chaque revue incluse est détaillée ?
	Évaluation du niveau de preuve	15	Est-ce que l'évaluation du niveau de preuve de chaque résultat est détaillée ?
Conclusion	Résumé des preuves	16	Est-ce que les principaux résultats de chaque revue, les forces et les défauts de ses preuves, et ses limites, étaient rapportés ?
	Limites	17	Est-ce que les limites de la métarevue sont discutées ?
	Conclusion	18	Est-ce qu'une brève interprétation des résultats de la métarevue, son implication future dans la pratique et la recherche sont présentées ?

Tableau 1 - Grille de lecture des métarevues, d'après Li *et al.*²⁰

	Section de l'article/Sujet	#	Item de la grille de lecture
Titre et résumé	Titre	1	Est-ce que le terme « <i>overview of (systematic) review</i> » ou « <i>overview of meta-analysis</i> » ou « <i>umbrella review</i> » ou « <i>metareview/métarevue</i> » et les termes « <i>primary care</i> » ou « <i>general practice/practitioners</i> » apparaissent dans le titre ?
	Résumé	2	Est-ce qu'un résumé structuré figure dans l'article ?
	Rationnel de l'étude	3	Est-ce que le rationnel et l'objectif/les objectifs de la métarevue sont décrits, et plus particulièrement dans le contexte des soins premiers ?
Méthodes	Protocole et enregistrement	4	Est-ce qu'un protocole de la revue existe, si oui, est-il accessible, et à quelle adresse (internet) ? S'il est disponible, est-ce qu'un numéro et des informations sur l'enregistrement du protocole sont fournis ?
	Critère d'inclusion et d'exclusion	5	Les critères d'inclusion et d'exclusion de la métarevue étaient-ils rapportés (incluant les participants, les interventions, les comparateurs, et le schéma d'étude [PICOS]) ? Sont-ils pertinents dans le cadre d'une métarevue en soins premiers ?
	Source d'information	6	Est-ce que toutes les sources d'information (base de données), et la stratégie de recherche pour chacune, étaient détaillées (nom des sources, date de la recherche, stratégie compréhensible, précise et adaptée pour les soins premiers), notamment pour garantir l'inclusion la plus exhaustive de revues en soins premiers ? Quelle stratégie a été retenue pour explorer la littérature grise ?
	Sélection des revues	7	Est-ce que le processus de sélection des études et ses détails pertinents (qui et comment) sont décrits ?
	Extraction des données	8	Est-ce que le processus d'extraction des données issues des revues et ses détails pertinents (par qui, comment, quel type de données) sont décrits ?
	Évaluation de la qualité du rapport	9	Est-ce que la qualité du rapport de chaque revue incluse est évaluée ?
	Évaluation de la qualité méthodologique	10	Est-ce que la qualité méthodologique de chaque revue incluse est évaluée ?
	Évaluation du niveau de preuve	11	Est-ce que le niveau de preuve de chaque résultat est évalué ?
Résultats	Sélection des revues	12	Est-ce que le détail, ou un diagramme des flux, de la sélection des revues est donné ?
	Caractéristiques des revues incluses	13	Est-ce que les caractéristiques de chaque revue (notamment le titre, les PICOS, le nombre d'études et les participants inclus, la durée du suivi, la période de recherche, l'évaluation de la qualité des études incluses, etc.) sont décrites, notamment s'il s'agit d'une revue en soins premiers, et si les études primaires incluses sont réalisées en soins premiers ?
	Évaluation de la qualité du rapport	14	Est-ce que l'évaluation de la qualité du rapport de chaque revue incluse est détaillée ?
	Évaluation de la qualité méthodologique	15	Est-ce que l'évaluation de la qualité méthodologique de chaque revue incluse est détaillée ?
	Évaluation du niveau de preuve	16	Est-ce que l'évaluation du niveau de preuve de chaque résultat est détaillé ?
Discussion	Résumé des preuves	18	Est-ce que les principaux résultats de chaque revue, les forces et les défauts de ses preuves, et ses limites sont rapportés ?
	Limites	19	Est-ce que les limites de la métarevue sont discutées ?
	Conclusion	20	Est-ce qu'une brève interprétation des résultats de la métarevue, son implication future dans la pratique et la recherche sont présentées ? Est-ce que son implication spécifique pour les soins premiers et des messages clés ciblés à destination des médecins généralistes sont donnés ?
	Conflits d'intérêts et sources de financement	21	Les conflits d'intérêts et les sources de financement, s'il y en a, sont-ils déclarés et détaillés ? Le rôle des sources de financement est-il décrit ?

Tableau 2 - Grille de lecture des métarevues en soins premiers

Figure en gras les propositions de compléments, pour l'élaboration de métarevues en soins premiers, de la grille de lecture élaborée par Li et al.²⁰

preuves existantes sur des interventions données pour une problématique de santé spécifique, à partir de RS et MA¹⁰. Pour les MR en soins premiers, l'objectif devrait explicitement s'inscrire dans ce champ.

Méthode

Le dépôt d'un protocole de la RS auprès d'un registre adapté devrait être indiqué, ainsi que son numéro d'enregistrement²⁷. Cette section devrait clairement décrire les critères d'inclusion et d'exclusion des RS, fondés sur la question de recherche (en s'appuyant notamment sur les critères PICOS¹³). Ces critères devraient, le cas échéant, s'inscrire dans la thématique des soins premiers (études en soins premiers, population rencontrée en soins premiers, interventions réalisées et accessibles en soins premiers, etc.). Cette section doit aussi préciser l'ensemble des bases de données explorées et la stratégie de recherche complète et détaillée pour chacune d'elles.

Les mots-clés et les équations de recherche utilisés pour l'exploration des bases de données devraient être précisément décrits. Le choix des mots-clés devrait être le plus exhaustif possible, pour identifier l'ensemble des revues pertinentes, tout en cherchant à optimiser les termes pour limiter la surabondance de données à évaluer¹³. Les mots-clés et termes MeSH référant aux soins premiers devraient être détaillés pour garantir l'exhaustivité de la recherche dans ce domaine, le cas échéant.

La méthode de recherche manuelle (littérature grise), nécessaire pour limiter les biais de publication, devrait être aussi décrite¹³. La consultation de registres de protocoles de RS comme PROSPERO semble nécessaire dans le cadre des MR pour rechercher des RS ou MA non publiées ou en cours de réalisation²⁷. Pour les MR en soins premiers, la consultation de sites de sociétés savantes, des résumés de congrès, en rapport avec la discipline et la thématique plus spécifique abordée, semble aussi importante^{12,18}.

La plupart des guides et recommandations de bonnes pratiques sont réalisés à partir d'une RS, rendant donc pertinente leur inclusion dans une MR². Des échelles validées, comme AGREE-II (*Advancing Guideline development, REporting and Evaluation in health care*), permettent l'évaluation de la qualité de leur méthodologie et de leur rédaction².

La problématique de l'actualité des données incluses doit être prise en compte par les auteurs de MR. Il peut être nécessaire pour cela de vérifier s'il existe d'autres études primaires plus récentes que les RS déjà incluses²³.

Le processus de sélection, d'inclusion, et d'extraction des données des RS devrait être clairement décrit. Le nombre de chercheurs (plus d'un) ayant réalisé de manière indépendante chaque étape de l'étude devrait être précisé. Cette approche « systématique » permet de limiter les biais de sélection des articles. Le processus de résolution des désaccords entre chercheurs devrait être décrit. Deux évaluations de la qualité des RS incluses devraient être réalisées par au moins deux chercheurs indépendants : d'une part, une évaluation de la qualité méthodologique, d'autre part, une évaluation de la qualité du rapport. Ces échelles ne sont pas destinées à exclure ou inclure une étude, mais plutôt à les évaluer de manière standardisée, et permettre une discussion critique sur des critères objectifs. L'évaluation globale peut servir aussi à une hiérarchisation des données selon l'évaluation de la RS ou de la MA incluse. Plusieurs échelles d'évaluation sont actuellement utilisées^{15,21} : l'échelle OQAQ (*Overview Quality Assessment Questionnaire*²⁸) et PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement*²⁶) plus axées sur la qualité du rapport, et l'échelle R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*²⁹), plus axée sur l'évaluation méthodologique. La synthèse des données de la MR pourra se faire, soit par une approche dite quantitative, par des comparaisons entre études fondées sur des analyses statistiques formelles, soit par une approche plutôt qualitative, au

travers des figures ou tableaux, selon une méthode de synthèse narrative standardisée, indiquant notamment les niveaux de preuve retrouvés des interventions.

Résultats

La description des RS incluses devrait être concise mais exhaustive (décrivant notamment leur résultat principal, les interventions étudiées, les critères d'inclusion de ces RS, les évaluations réalisées, etc.). Beaucoup de RS n'abordent jamais leur applicabilité aux soins premiers, ni l'inclusion d'éventuels essais et études menées en soins premiers²⁵. La description des RS incluses dans une MR en soins premiers devrait préciser les RS spécifiquement réalisées en soins premiers ou fondées sur des études primaires et essais réalisés en soins premiers. Ce point semble essentiel pour l'extrapolation des résultats. Les principaux résultats de l'effet de l'intervention étudiée devraient être résumés dans cette partie, et être rapidement et facilement accessibles au clinicien.

Discussion

Elle devrait se focaliser tout d'abord sur la synthèse des principaux résultats, puis sur la réalisation de l'objectif principal de la MR. Pour les MR en soins premiers, il semble pertinent d'adapter et mettre facilement en avant les messages clés destinés aux MG. La discussion devrait s'orienter ensuite sur les biais de la MR : les biais de publication (revue de la littérature grise, restriction de langage), les biais de sélection, la validité externe et interne (biais méthodologiques, qualité des RS incluses) et l'impact potentiel de ces biais sur les résultats. Enfin, l'extrapolation des résultats de la MR dans le contexte des pratiques actuelles devrait être aussi abordée, notamment dans le contexte de l'exercice en soins premiers. Si aucune des revues incluses dans la MR n'est réalisée à partir d'études en soins premiers, il n'existe pas de méthode, à notre connaissance, pour extrapoler les résultats à l'exercice de la médecine générale. Il pourrait s'agir d'une piste de

recherche, la pratique du MG étant souvent fondée à partir d'études réalisées en soins secondaires³⁰.

La conclusion pourrait se focaliser sur une interprétation brève des résultats, les implications pour la pratique clinique et la recherche, notamment par des messages clés.

DISCUSSION

Les MR semblent donc pertinentes pour la diffusion de l'EBM auprès des cliniciens par la réalisation d'une synthèse compilant des données de RS et MA^{6,11,12}. Le recours à cette approche semble intéressant face à l'augmentation croissante du nombre de RS et MA rendant plus difficile encore l'accès aux données de l'EBM¹. Les MR permettent la synthèse des données cliniques utiles, validées, et réunissent une bibliographie importante sur le sujet traité¹³.

Si cette méthode de revue, déjà ancienne mais encore peu utilisée, semble intéressante, plusieurs limites sont à souligner. Tout d'abord, des limites méthodologiques, avec une importante hétérogénéité des méthodes utilisées¹⁵. La plupart des MR ne remplissent pas les critères de qualité de ce type d'étude^{15,20,21}. Les RS ne précisent presque jamais leur applicabilité aux soins premiers, ni leur inclusion d'études menées en soins premiers²⁵. La valeur d'une MR reposant sur les RS incluses^{11,22}, indépendamment de la rigueur méthodologique de la MR, le recours à cette méthode semble donc limité sans évaluation de la pertinence des études incluses pour les soins premiers. L'inclusion d'essais cliniques randomisés classiques, trop idéalisés et éloignés de la véritable population vue par les MG, est discutable pour les RS comme pour les MR en soins premiers. Le modèle classique des essais cliniques nécessiterait d'être adapté à la réalité du « terrain »³¹, en adoptant une approche pragmatique³². À titre d'exemple, sur l'efficacité des médicaments antidépresseurs, la MA de Arroll *et al.*³³ sur des essais cliniques en soins premiers conclut à l'efficacité

des médicaments antidépresseurs, sans distinguer de supériorité d'un médicament par rapport à un autre au sein d'une même classe, contrairement aux conclusions de la MA de Cipriani *et al.*³⁴ ne portant pas spécifiquement sur des essais cliniques en soins premiers, qui plaide en faveur de certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine par rapport à d'autres.

La mise en œuvre de l'EBM apporte une amélioration clinique significative dans la plupart des spécialités médicales³⁵ ; il serait néanmoins nécessaire de fonder l'EBM applicable aux soins premiers sur des essais cliniques réalisés dans ce cadre. Actuellement, les guides et recommandations de bonnes pratiques destinés au MG sont fondés sur des données dont la pertinence en soins premiers est incertaine, risquant de conduire à une surprescription en se fondant sur des études menées dans

des populations trop différentes de celles rencontrées en soins premiers³⁰. La réalisation de MR en soins premiers, fondées sur une littérature spécifique aux soins premiers et une méthodologie rigoureuse, permettrait de diffuser l'EBM adaptée à ce cadre spécifique. Il reste toutefois fondamental de poursuivre le développement d'études et d'essais spécifiquement menés en soins premiers.

Nous proposons, par la synthèse des données méthodologiques du manuel *Cochrane*¹⁰, des recommandations PRISMA, et de deux propositions de synthèse méthodologique des MR^{13,20}, une grille d'aide méthodologique à la réalisation de MR en soins premiers. Cette grille reprend celle proposée par Li *et al.*, complétée à partir d'autres guides et grilles de lecture^{10,13,26}, adaptée au contexte de la recherche en soins premiers²⁵. ●

Résumé

Malgré le nombre croissant de revues systématiques (RS) et méta-analyses (MA) publiées, les praticiens de premier recours ne sont pas toujours en mesure de trouver une réponse à leurs questions. Des approches permettant d'accéder à des données validées, synthétiques, suivant une méthodologie rigoureuse sont nécessaires. Une solution est la réalisation de revues systématiques de RS et MA, appelées métarevues (MR), ou *overview of reviews* en anglais. Peu de MR ont été publiées jusqu'à ce jour, notamment en soins premiers. L'absence de terme consensuel pour les dénommer rend toutefois difficile leur identification dans les bases de données. Les méthodes utilisées sont hétérogènes, et la plupart des MR publiées ne remplissent pas les critères de qualité attendus pour ce type d'études. La stratégie de recherche utilisée, les critères d'inclusion, le processus de sélection et d'inclusion des articles, la méthode de synthèse des données, l'évaluation de la qualité du rapport et de la méthode des études incluses, et les stratégies de contrôle des biais de publication sont les éléments les plus souvent manquants. Nous proposons, par la synthèse des données du manuel *Cochrane*, des recommandations PRISMA, et de propositions de guides méthodologiques de MR, issues de la littérature, une grille de lecture d'aide à la réalisation de MR adaptée au contexte de la recherche et de la pratique en soins premiers.

→ **Mots-clés** : revue (type de publication) ; caractéristiques d'une étude (type de publication) ; soins premiers, méthode.

Summary

Despite the increasing number of systematic reviews (SR) and meta-analyses (MA) published, primary care practitioners are not always able to find an answer to their questions. Research methods to access validated and synthetic data, using a rigorous methodology are therefore necessary. Systematic reviews of RS and MA, called metareviews (MR), or overviews of reviews, could be a solution. Few MR have been published to date, including in primary care. Identifying them in databases is difficult because of the lack of consensual terms to name them. The methods used are heterogeneous and most published MR do not meet the quality criteria expected for this kind of review. Research strategy used, inclusion criteria, selection and inclusion process, data synthesis method, quality assessment of the report and the method of included studies, and bias control strategies are the most commonly missing items. We propose, through the synthesis of the *Cochrane* handbook, PRISMA recommendations, and MR methods guidelines available in the literature, a methodological checklist to elaborate MR, suited for primary care research and practice.

→ **Keywords**: review (publication type); study characteristics (publication type); primary care; methods.

Références

1. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med* 2010;7:e1000326.
2. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42.
3. Lin KW, Slawson DC. Identifying and using good practice guidelines. *Am Fam Physician* 2009;80:67-70.
4. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997;126:376-80.
5. Gopalakrishnan S, Ganeshkumar P. Systematic reviews and meta-analysis: understanding the best evidence in primary healthcare. *J Fam Med Prim Care* 2013;2:9-14.
6. Silva V, Grande AJ, Martimbianco ALC, Riera R, Carvalho APV. Overview of systematic reviews - a new type of study: part I: why and for whom? *Sao Paulo Med J* 2012;130:398-404.
7. Tracy CS, Dantas GC, Upshur RE. Evidence-based medicine in primary care: qualitative study of family physicians. *BMC Fam Pract* 2003;4:6.
8. Davies K. Evidence-based medicine: is the evidence out there for primary care clinicians? *Health Inf Libr J* 2011;28:285-93.
9. Zwolsman S, te Pas E, Hooft L, Wieringa-de Waard M, van Dijk N. Barriers to GPs' use of evidence-based medicine: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2012;62:e511-521.
10. Becker L, Oxman A. Overviews of reviews. In : Higgins JPT, Green S (Eds). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration, 2011.
11. Hartling L, Vandermeer B, Fernandes RM. Systematic reviews, overviews of reviews and comparative effectiveness reviews: a discussion of approaches to knowledge synthesis. *Evid Based Child Health* 2014;9:486-94.
12. Silva V, Grande AJ, Carvalho APV de, Martimbianco ALC, Riera R. Overview of systematic reviews - a new type of study. Part II. *Sao Paulo Med J* 2015;133:206-17.
13. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:15.
14. Lunny C, McKenzie JE, McDonald S. Retrieval of overviews of systematic reviews in MEDLINE was improved by the development of an objectively derived and validated search strategy. *J Clin Epidemiol* 2016;74:107-18.
15. Hartling L, Chisholm A, Thomson D, Dryden DM. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. *PloS One* 2012;7:e49667.
16. Seida JK, Ospina MB, Karkhanavah M, Hartling L, Smith V, Clark B. Systematic reviews of psychosocial interventions for autism: an umbrella review. *Dev Med Child Neurol* 2009;51:95-104.
17. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:776-85.
18. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006;100:1297-306.
19. Mead A, Atkinson G, Albin D, et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease - evidence from systematic reviews of randomized controlled trials (second update, January 2006). *J Hum Nutr Diet* 2006;19:401-19.
20. Li L, Tian J, Tian H, Sun R, Liu Y, Yang K. Quality and transparency of overviews of systematic reviews. *J Evid Based Med* 2012;5:166-73.
21. Pieper D, Buechter R, Jerinic P, Eikermann M. Overviews of reviews often have limited rigor: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2012;65:1267-73.
22. Thomson D, Russell K, Becker L, Klassen T, Hartling L. The evolution of a new publication type: Steps and challenges of producing overviews of reviews. *Res Synth Methods* 2010;1:198-211.
23. Pieper D, Antoine S-L, Neugebauer EAM, Eikermann M. Up-to-dateness of reviews is often neglected in overviews: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1302-8.
24. Büchter RB, Pieper D. Most overviews of Cochrane reviews neglected potential biases from dual authorship. *J Clin Epidemiol* 2016;77:91-4.
25. Missiou A, Tatsioni A. Systematic reviews do not comment on applicability for primary care. *J Clin Epidemiol* 2015;68:1152-60.
26. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
27. Booth HP, Prevost TA, Wright AJ, Gulliford MC. Effectiveness of behavioural weight loss interventions delivered in a primary care setting: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract* 2014;31:643-53.
28. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1271-8.
29. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, et al. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
30. Steel N, Abdelhamid A, Stokes T, et al. A review of clinical practice guidelines found that they were often based on evidence of uncertain relevance to primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1251-7.
31. Gupta A, Thorpe C, Zwarenstein M. Why most randomized controlled trials are irrelevant: And why yours will not be. *Can Fam Physician* 2015;61:811-2.
32. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Clin Epidemiol* 2009;62:499-505.
33. Arroll B, Elley CR, Fishman T, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3:CD007954.
34. Cipriani A, Furukawa T a, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis (Brief record). *Lancet* 2009;373:746-58.
35. Bassand J-P, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs. 'impressionist' medicine: how best to implement guidelines. *Eur Heart J* 2005;26:1155-8.

Étude 1 : Primo-prescription de benzodiazépines en soins premiers pour les troubles anxieux et l'insomnie.

Présentation de l'étude

Driot D, Bismuth M, Poutrain J-C, Birebent J, Berthes A, Oustric S, Dupouy J. Revue systématique de la primo-prescription de benzodiazépines en soins premiers pour les troubles anxieux et l'insomnie. Exercer. 2017;131:120-30. (110)

Objectif

Les MG sont les premiers prescripteurs de benzodiazépines en Europe. Largement utilisées dans les troubles anxieux et l'insomnie, les MG ont rapporté des difficultés à gérer ces prescriptions. Proposer des outils spécifiques pour améliorer les pratiques semble donc pertinent. L'objectif de cette étude était, à partir d'une revue narrative de la littérature, de créer des algorithmes synthétiques adaptés au cadre de la consultation des MG, pour guider l'initiation d'un traitement par benzodiazépines et médicaments apparentés pour un trouble anxieux ou une insomnie.

Méthode

Une revue systématique de la littérature des méta-analyses, revues systématiques, et recommandations de bonnes pratiques, publiées entre 2002 et 2014, a été réalisée. Elle incluait des études concernant les patients en soins premiers consultant pour trouble anxieux ou insomnie, conduisant à une prescription de benzodiazépines. Trois bases ont été explorées : PubMed, Cochrane, ISI Web of Science. Une revue de la littérature grise a été réalisée. La grille AGREE II a été utilisée pour évaluer les recommandations de bonnes pratiques, PRISMA et R-AMSTAR pour évaluer les méta-analyses et les revues systématiques.

Résultats

Cinquante-huit articles ont été inclus. Dans le trouble anxieux, l'utilisation de benzodiazépines devrait être réservée aux troubles sévères et invalidants, sur une courte durée. Le traitement à la demande, plutôt qu'une prise régulière, serait plus à risque d'usage prolongé du médicament. Dans l'insomnie, les médicaments apparentés (zopiclone, zolpidem), bien que largement prescrits, ne sont pas plus efficaces que les benzodiazépines hypnotiques. Les hypnotiques devraient être utilisés sur une courte période de 2 à 4 semaines maximum. Nous avons recueilli

les principales informations validées à donner au patient sur les précautions à prendre lors de la consommation de benzodiazépines, les effets indésirables et le suivi à planifier. Deux algorithmes de la primo-prescription des benzodiazépines en soins premiers ont été réalisés pour une utilisation adaptée en MG.

Damien Driot^{1,2}, Michel Bismuth¹,
Jean-Christophe Poutrain¹,
Jordan Birebent¹, Adeline Berthès¹,
Stéphane Oustric^{1,2}, Julie Dupouy^{1,2}

1. Département universitaire de médecine générale, Université Paul-Sabatier, Toulouse.

2. UMR 1027 Inserm, Université Paul-Sabatier, Toulouse.

damien.driot@dumg-toulouse.fr
exercer 2017;131:120-30.

Revue systématique de la primo-prescription de benzodiazépines en soins premiers pour les troubles anxieux et l'insomnie

Systematic review of benzodiazepines first prescription for anxiety disorders and insomnia in primary care

INTRODUCTION

En Europe, la prévalence annuelle des troubles anxieux est de 8,4 % par an, et de 14,5 % pour la vie entière¹. La consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques y est élevée. Parmi ces médicaments, les benzodiazépines et médicaments apparentés, aussi appelés *Z-drugs* (zopiclone, zolpidem, zaleplon), sont les plus fréquemment prescrits. Selon l'étude ESEMED (*European Study of the Epidemiology in Mental Disorders*) publiée en 2001, mais aussi selon des données plus récentes, la France se classerait à la 4^e position en Europe pour la consommation de benzodiazépines et en deuxième position pour les médicaments hypnotiques^{1,2}. En France, la prévalence annuelle d'exposition à au moins une benzodiazépine ou médicament apparenté a été estimée à 20 % parmi les bénéficiaires de l'assurance maladie³.

Ces médicaments peuvent entraîner de nombreux effets indésirables, notamment une sédation, des vertiges, des troubles de la concentration et de la coordination, ou un syndrome confusionnel. Lorsqu'ils sont prescrits à des personnes âgées, ils peuvent occasionner des chutes et augmentent le risque de fracture du col du fémur⁴.

De plus, il existe un risque de dépendance physique et psychologique, qui peut occasionner un syndrome de sevrage lors de l'interruption du traite-

ment dans 15 à 26 % des cas, et jusqu'à 80 % des cas lorsque le médicament est prescrit pour une durée de plus de 3 mois^{5,6}. Ces médicaments peuvent être aussi responsables de décès lors d'intoxications mixtes ou de tentatives de suicide. En raison de leurs effets sur les fonctions cognitives et locomotrices, ils ont été incriminés dans des accidents de la voie publique. 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 débats⁷⁻¹⁰.

Alors que les recommandations françaises préconisent une durée maximale de prescription de 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques et de 2 à 4 semaines pour les hypnotiques, la durée médiane de traitement par benzodiazépines était de 7 mois entre 2006 et 2011 selon les données de l'assurance maladie³. Les personnes âgées étaient particulièrement concernées, avec 80 % des patients de plus de 70 ans ayant une durée de traitement supérieure à 3 mois.

Les médecins généralistes (MG) sont très fortement impliqués dans la prise en charge des patients atteints de troubles anxieux ou de troubles du sommeil. En France, plus de 80 % des initiations de traitement par benzodiazépines et apparentés sont faites par des MG³. La nécessité de disposer d'outils spécifiquement adaptés à la consultation de médecine générale pour aider

Base de données	Équation de recherche
PubMed	1. ("benzodiazepines" [MeSH] OR "anti-anxiety agents" [MAJR] OR "hypnotics and sedatives" [MeSH]) 2. ("drug utilization" [MeSH] OR "prescriptions" [MeSH] OR "guideline" [publication type] OR "guidelines as topic" [MeSH] OR "review literature as topic" [MeSH] OR "practice guideline" [publication type] OR "practice guidelines as topic" [MeSH] OR "meta-analysis as topic" [MeSH] OR "meta-analysis" [publication type] OR "meta-analysis" [title] OR "systematic review" [title]) 3. 1 AND 2
ISI Web of Science	1. Topic = (benzodiazepine* OR anti-anxiety agent* OR sedative* OR hypnotic*) 2. Topic = (prescription* OR meta-analysis OR systematic review OR guideline*) 1 AND 2
The Cochrane Library	(benzodiazepine*) OR (hypnotic*) OR (anti-anxiety-agent)

Tableau 1 - Bases de données et équations de recherche

à la prise en charge des troubles psychiatriques, notamment médicamenteuse, a été soulignée¹¹⁻¹³. Les MG s'accordent sur la difficulté de mettre en œuvre les recommandations françaises existantes lors de la consultation¹¹⁻¹⁴. De plus, en raison des difficultés de sevrage d'un traitement prolongé par benzodiazépines, il semble pertinent de mettre en œuvre des actions pour améliorer les pratiques lors de l'initiation du traitement.

L'objectif de cette étude était, à partir d'une revue de la littérature, de créer des algorithmes synthétiques adaptés au cadre de la consultation des MG, pour guider l'initiation d'un traitement par benzodiazépines et médicaments apparentés pour un trouble anxieux ou une insomnie.

MÉTHODES

Une revue systématique de la littérature a été réalisée en se basant sur les recommandations PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)¹⁵.

Critères d'inclusion

Type d'articles : revues systématiques, méta-analyses, guides thérapeutiques et recommandations de bonne pratique.

Date de publication : du 1^{er} janvier 2002 au 31 décembre 2013.

Langue : anglais et français.

Population : patients consultant en médecine générale.

Médicaments étudiés : benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, et médicaments apparentés, ayant une autorisation de mise sur le marché en France dans les indications étudiées.

Diagnostic conduisant à une prescription médicamenteuse : troubles anxieux ou insomnie.

Critères d'analyse : première prescription de benzodiazépines et médicaments apparentés.

Stratégie de recherche bibliographique

Les recherches ont été effectuées sur trois bases de données : *PubMed*, *The Cochrane Library* et *ISI Web of Science*. Les équations de recherche figurent dans le **tableau 1**. Les bases de données *PubMed*, *The Cochrane Library* et *ISI Web of Science*, ont été explorées entre le 1^{er} janvier 2002 et le 31 décembre 2013. La littérature grise a été explorée manuellement à partir des sites internet des sociétés savantes, des agences nationales et internationales de santé ou du médicament, du *National Guideline Clearinghouse* et du *Guideline International*

Network (GIN). Le guide de l'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé a été utilisé pour effectuer cette revue de la littérature grise¹⁶. Les mots-clés utilisés étaient *benzodiazepine**, *hypnotic**, *anti-anxiety agent**, *anxiety* et *insomnia*. Les listes de références des articles inclus ont été analysées afin de rechercher d'éventuelles publications pertinentes non retrouvées au préalable.

Sélection des études

La sélection des études a été effectuée en deux étapes : d'abord en lisant les titres et les résumés des articles identifiés dans les bases de données, puis, pour les articles correspondant *a priori* à nos critères, en lisant le texte intégral pour les inclure dans la revue. Chaque étape a été effectuée par un premier chercheur (AB), puis un autre chercheur (JD) a vérifié la liste des articles inclus afin de valider la sélection des études.

Évaluation de la qualité des études

La qualité méthodologique de chacun des articles sélectionnés a été évaluée. Ces étapes ont été effectuées indépendamment par deux chercheurs (AB et JD). Les guides thérapeutiques et recommandations pour la pratique clinique ont été évalués à l'aide de l'outil AGREE II (*Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation*)¹⁷ permettant d'évaluer la rigueur méthodologique, la transparence du processus d'élaboration et la qualité des recommandations. L'évaluation est synthétisée ici par une note sur 7 points. Pour les méta-analyses et les revues systématiques, la qualité de la publication a été évaluée à l'aide de la *check-list* PRISMA¹⁵, et la méthodologie de mise en œuvre avec la grille R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*)¹⁸. L'évaluation pour chacune de ces grilles est exprimée par un pourcentage. Les données issues des sources les mieux évaluées ont été priorisées lors de la synthèse narrative.

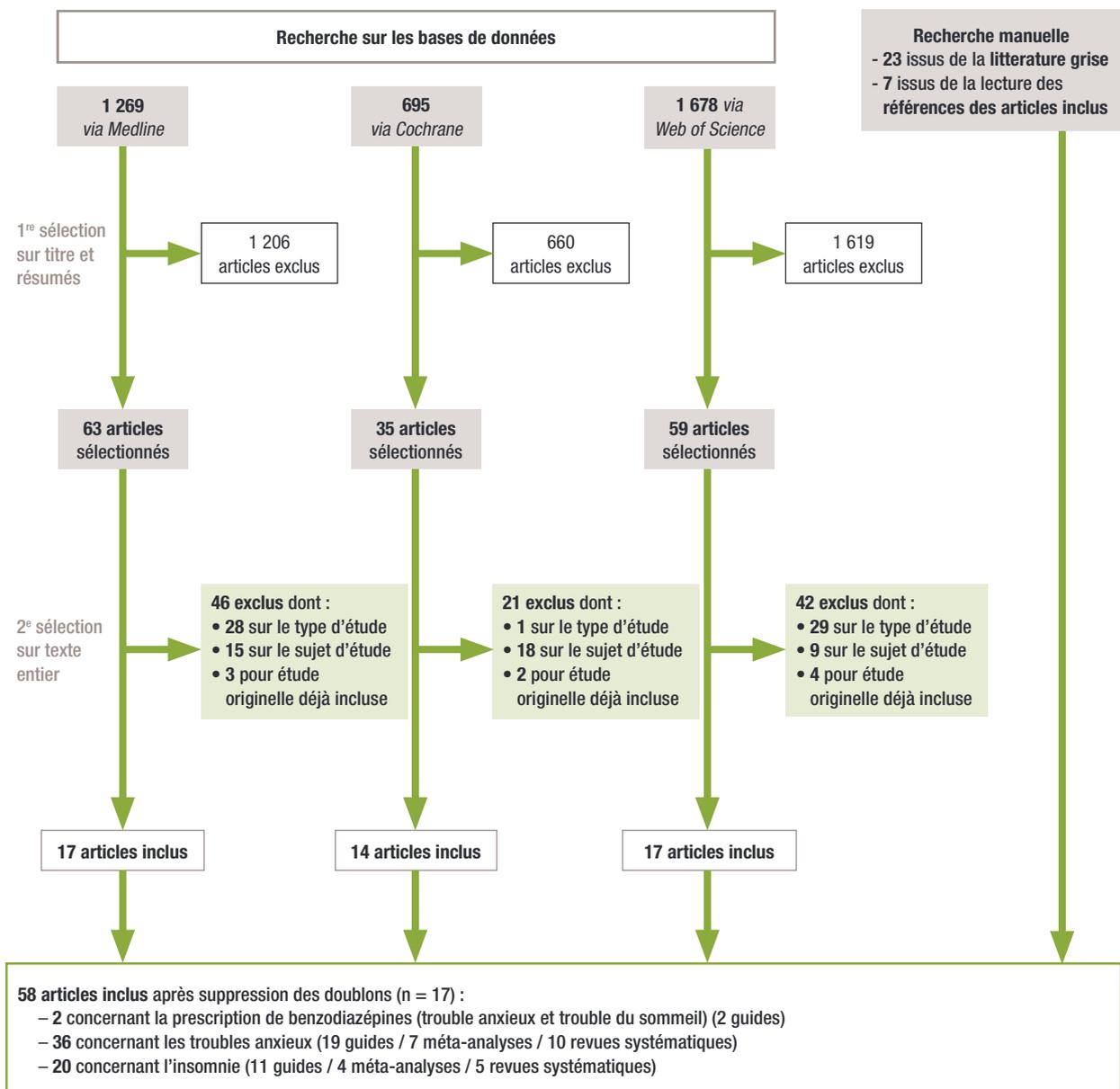


Figure 1 - Diagramme de flux des articles inclus dans la revue

Analyse des données

L'ensemble des articles retenus a été analysé à la recherche d'informations concernant la primo-prescription de benzodiazépines. Une synthèse narrative des données a alors été élaborée selon la méthode de Popay *et al.*¹⁹. Ces étapes ont également été effectuées indépendamment par les deux chercheurs (AB et DD). Les études ont été catégorisées selon le type d'article

(recommandations, revues systématiques et méta-analyses). Les données ont été collectées sur une grille établie *a priori*. Les éléments suivants ont été collectés :

- indication des benzodiazépines ;
- affections dans lesquelles les benzodiazépines ne sont pas recommandées ;
- nature du médicament lorsqu'il est indiqué ;

- conditions particulières de prescription pour les MG ;
- éléments cliniques pertinents à rechercher avant prescription et comorbidités à prendre en compte ;
- informations à fournir au patient lors de la prescription ;
- suivi du patient ;
- situations particulières : personnes âgées, enfants et adolescents, femmes enceintes, autres cas particuliers.

Élaboration des algorithmes

À partir de la synthèse narrative de cette revue, les données les plus validées en soins premiers ont été recueillies afin de créer les deux algorithmes. Dans le cas de données contradictoires, celles issues de l'article le mieux coté par les grilles d'évaluation ont été retenues. Cette synthèse est présentée sous la forme de deux algorithmes pratiques pour la primo-prescription des benzodiazépines : un pour les troubles anxieux et un pour l'insomnie. Leur mise en forme, adaptée à la pratique du MG en prenant en compte les différents temps de la consultation, a été réalisée par un groupe d'experts en MG du département universitaire de médecine générale de la faculté de médecine de Toulouse. Une mise à jour de cette revue systématique tous les 5 ans est prévue.

RÉSULTATS

Un total de 3 642 articles a d'abord été obtenu après interrogation des bases de données, et 23 supplémentaires après exploration de la littérature grise. Aucun article supplémentaire n'a été identifié selon nos critères sur le site GIN. Sept articles additionnels ont été identifiés grâce aux références des articles déjà inclus. Le diagramme de flux (**figure 1**) résume le processus d'identification, d'évaluation et de sélection des articles ainsi que les motifs d'exclusion. Un total de 58 articles a finalement été inclus (32 recommandations, 11 méta-analyses et 15 revues systématiques). Deux recommandations traitaient simultanément des deux contextes d'utilisation étudiés (troubles anxieux ou insomnie).

Le **tableau 2** résume les principales caractéristiques des articles inclus les mieux évalués (avec évaluation AGREE > 3/7 et évaluation R-AMSTAR/PRISMA > 50 %). La première partie est dédiée aux troubles anxieux, la deuxième à l'insomnie. Chacune des parties a été divisée en deux sous-parties : la première sous-partie est dédiée aux recommandations (évaluées grâce à la

grille d'évaluation AGREE), et la seconde consacrée aux revues systématiques et aux méta-analyses (évaluée avec les grilles PRISMA et R-AMSTAR). À l'intérieur de chaque sous-partie, les articles ont été priorisés selon leur évaluation, les meilleurs articles apparaissant en premier. Deux recommandations générales sur les benzodiazépines traitaient à la fois de deux affections ciblées, elles ont été intégrées dans les deux parties avec les éléments pertinents pour chaque indication d'intérêt. Les articles inclus, dont l'évaluation AGREE est $\leq 3/7$ et l'évaluation R-AMSTAR/PRISMA $\leq 50\%$ sont disponibles en ligne (**annexe 1** pour les troubles anxieux et **annexe 2** pour l'insomnie).

Concernant les troubles anxieux, et plus particulièrement les troubles sévères et invalidants, la plupart des auteurs concluaient en faveur d'une prescription de benzodiazépines pour une courte durée. En raison du risque lié à un usage prolongé des benzodiazépines dans un trouble anxieux chronique, certains auteurs ne recommandent l'utilisation de benzodiazépines qu'en deuxième ou troisième intention puisque les données ne sont pas en faveur d'une efficacité sur le long terme²⁰⁻²⁴. Certaines recommandations ne préconisent pas l'utilisation prolongée des benzodiazépines²⁵⁻²⁸.

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées, en raison de leur inefficacité, dans les troubles obsessionnels compulsifs^{21,29,30} ou dans le syndrome de stress post-traumatique^{21,31,32}. Le clonazépam a montré son efficacité pour le traitement de la phobie sociale^{20,21,24,33,34} et du trouble panique^{21,34-36} mais ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché en France dans ces indications.

Quelle que soit l'indication, l'utilisation des benzodiazépines chez la personne âgée nécessite un encadrement particulier : si leur utilisation semble nécessaire, il est préférable de ne pas utiliser de benzodiazépines à demi-vie longue, mais plutôt des benzodiazépines à demi-vie intermédiaire^{28,37,38}.

L'association d'une benzodiazépine avec un antidépresseur est possible dans le trouble panique avec

ou sans agoraphobie. Les données pour les autres troubles ne sont pas concluantes^{20,21,34,39}.

Pour ce qui est de la fréquence des délivrances dans le trouble anxieux, les données s'accordent pour recommander une prise à des intervalles réguliers plutôt qu'à la demande^{20,21,40}.

Concernant l'insomnie, les données sont parfois contradictoires et la formulation d'une synthèse est plus délicate. La plupart des auteurs ne recommandent pas l'usage d'hypnotiques pour traiter l'insomnie. Bien que l'utilisation intermittente de médicaments hypnotiques puisse paraître intéressante, cette pratique ne pourrait être recommandée que dans le cas du zolpidem, afin de traiter certains cas d'insomnie chronique^{41,42}. La synthèse des articles de cette revue ne montre pas de supériorité des médicaments apparentés (*Z-drugs*) en comparaison aux benzodiazépines hypnotiques, en termes d'efficacité et de tolérance^{24,28,42-45}. Cette revue suggère que le choix d'un médicament hypnotique (benzodiazépines ou médicaments apparentés) doit être décidé sur la base des caractéristiques de l'insomnie présentée et du prix du traitement. Les médicaments hypnotiques à demi-vie courte ou intermédiaire devraient être alors privilégiés^{43,46,47}.

À l'issue de cette synthèse des données, deux algorithmes pour la primo-prescription des benzodiazépines, à l'usage du MG, ont été développés : un pour les troubles anxieux et un pour l'insomnie (**figures 2 et 3**).

DISCUSSION

Cette revue de la littérature est à notre connaissance la première à s'intéresser aux modalités de la primo-prescription des benzodiazépines en soins premiers afin de fournir aux MG des outils utiles et pratiques pour la consultation.

La promotion d'un meilleur usage des benzodiazépines et apparentés est nécessaire, en raison de leur haut niveau d'utilisation en Europe et en France et du risque lié à leur utilisation chronique ou inappropriée. Les

		Article	Pays	Méthodologie	Population
TROUBLES ANXIEUX	Guides thérapeutiques et recommandations pour la pratique clinique	<i>National collaborating centre for mental health - 2011</i> ²⁵	Grande-Bretagne	Revue systématique	Population générale adulte
		MP Austin - 2011 ⁵³	Australie	Revue systématique	Femmes enceintes, ou dans l'année suivant la grossesse
		<i>Guideline development group on treatment of patients with anxiety disorders in primary care - 2008</i> ³⁵	Espagne	Revue de la littérature	Population générale adulte
		<i>National Collaborating Centre for Mental Health - 2006</i> ³⁰	Grande-Bretagne	Revue systématique	Population générale
		A McIntosh - 2004 ²⁶	Grande-Bretagne	Revue de la littérature	Population générale adulte
		* Haute Autorité de santé - 2007 ³⁸	France	Revue de la littérature accompagnée de la constitution de groupe de travail	Personnes âgées
	Revue systématiques et méta-analyses	JC Ipser - 2010 ²³	Afrique du Sud	Revue systématique et méta-analyse	Enfants et adolescents de moins de 18 ans
		N Watanabe - 2009 ⁵⁴	Japon	Revue systématique et méta-analyse	Population adulte
		B Candy - 2012 ⁵⁵	Grande-Bretagne	Revue systématique et méta-analyse	Population adulte en unité de soins palliatifs
		JC Ipser - 2008 ³³	Afrique du Sud	Revue systématique et méta-analyse	Population adulte
		S Moylan - 2011 ⁵⁶	Australie	Revue systématique et méta-analyse	Population adulte
		K Mitte - 2005 ⁵⁷	Allemagne	Revue systématique et méta-analyse	Population adulte
INSOMNIE	Guides thérapeutiques et recommandations pour la pratique clinique	<i>Guideline development group for the management of patients with insomnia in primary care - 2009</i> ⁴²	Espagne	Revue systématique	Population générale
		* Haute Autorité de santé - 2007 ³⁸	France	Revue de la littérature et constitution de groupe de travail	Personnes âgées
		T Declerq - 2005 ⁴⁶	Belgique	Revue de la littérature et validation d'experts. Étude d'applicabilité	Population générale
	Revue systématiques, méta-analyses	N Buscemi - 2007 ⁵⁸	Canada	Revue systématique et méta-analyse	Population adulte
		TB Huedo-Medina - 2012 ⁵⁹	États-Unis	Revue systématique et méta-analyse	Population adulte
		J Glass - 2005 ⁶⁰	Canada	Revue systématique et méta-analyse	Patients de 60 ans et plus
		Y Dündar - 2004 ⁴⁵	Grande-Bretagne	Revue systématique et méta-analyse	Non spécifié
		P Montgomery - 2007 ⁶¹	Grande-Bretagne	Revue systématique	Personnes âgées
		O Bruni - 2010 ⁶²	Italie	Revue systématique	Enfants entre 2 et 16 ans

Tableau 2 - Caractéristiques et principaux résultats des articles les mieux évalués concernant les troubles anxieux et l'insomnie (AGREE > 3/7 ; R-AMSTAR/PRISMA > 50 %)
Cl : conflit d'intérêts ; *ND* : non disponible ; * Pour les deux recommandations traitant simultanément de l'anxiété et de l'insomnie : les principaux résultats concernant le trouble anxieux et l'insomnie sont présentés dans ce tableau.

	Pathologie	Financement	CI	Évaluation	Principaux résultats
	Trouble anxieux généralisé	Public	Oui	AGREE : 6/7	Indiqué dans l'anxiété aiguë ou dans le trouble anxieux généralisé
	Syndromes dépressifs associés à d'autres troubles psychiatriques	Public	Non	AGREE : 6/7	Utilisation lors de la grossesse ou de la lactation : à considérer uniquement en cas de troubles anxieux sévères
	Troubles anxieux en médecine générale	Public	ND	AGREE : 5/7	Indication dans certains troubles anxieux sévères. À prescrire à la dose efficace la plus faible, pour une courte durée (2-4 semaines) avec arrêt progressif
	Troubles obsessionnels compulsifs	Public	ND	AGREE : 5/7	Les benzodiazépines sont à éviter dans les troubles obsessionnels compulsifs
	Trouble panique avec ou sans agoraphobie	Public	ND	AGREE : 5/7	Éviter les benzodiazépines dans le trouble panique
	Troubles anxieux et insomnie	Public	ND	AGREE : 4/7	Utilisation possible chez la personne âgée en cas d'anxiété d'installation récente ou sévère. Diminuer la posologie de moitié, durée de prescription courte et réévaluations fréquentes du traitement
	Troubles anxieux	Public	Oui	PRISMA : 96 % R-AMSTAR : 86 %	Données insuffisantes pour recommander l'utilisation de benzodiazépines dans les troubles anxieux chez l'enfant et l'adolescent
	Trouble panique avec ou sans agoraphobie	Public	Oui	PRISMA : 96 % R-AMSTAR : 80 %	Pas d'intérêt à associer les benzodiazépines à la psychothérapie dans le trouble panique
	Troubles anxieux	Public	Non	PRISMA : 86 % R-AMSTAR : 94 %	Peu d'études cliniques chez les patients en soins palliatifs. Préférer les benzodiazépines à demi-vie courte et les plus faibles doses
	Phobie sociale	Privé	Oui	PRISMA : 93 % R-AMSTAR : 80 %	Indiqué dans la phobie sociale en seconde intention. Efficacité du clonazépam et du bromazépam
	Trouble panique avec ou sans agoraphobie	ND	Oui	PRISMA : 89 % R-AMSTAR : 64 %	Pas de supériorité de l'alprazolam en comparaison aux autres benzodiazépines dans le trouble panique
	Trouble anxieux généralisé	Public	ND	PRISMA : 70 % R-AMSTAR : 57 %	Dans le trouble anxieux généralisé : durée courte de prescription uniquement. Benzodiazépines étudiées : alprazolam, diazépam, lorazépam
	Insomnie en médecine générale	Public	Oui	AGREE : 5/7	Indiqué dans l'insomnie aiguë et transitoire, aux doses les plus faibles possibles, jusqu'à 2 à 4 semaines. Pas de différence entre les benzodiazépines et les médicaments apparentés.
	Troubles anxieux et insomnie	Public	ND	AGREE : 4/7	Indication dans l'insomnie d'ajustement ou dans l'insomnie chronique sévère. Médicaments à demi-vie courte si insomnie d'endormissement : médicaments apparentés aux benzodiazépines à préférer.
	Insomnie en soins premiers	Public	Oui	AGREE : 4/7	Indication dans l'insomnie aiguë si sévère ou invalidante. Posologies minimales efficaces pour une durée maximale de traitement d'une semaine. Médicaments à demi-vie intermédiaire.
	Insomnie chronique	Public	Non	PRISMA : 85 % R-AMSTAR : 80%	Efficacité des benzodiazépines et médicaments apparentés dans l'insomnie
	Insomnie	Public	Non	PRISMA : 89 % R-AMSTAR : 68 %	Efficacité des médicaments apparentés aux benzodiazépines dans les troubles de l'endormissement
	Insomnie	Aucun	Non	PRISMA : 81 % R-AMSTAR : 75 %	Efficacité des hypnotiques dans l'insomnie du sujet âgé, mais effets indésirables fréquents
	Traitement de courte durée de l'insomnie	Public	Non	PRISMA : 67 % R-AMSTAR : 70 %	Benzodiazépines et médicaments apparentés comparables en termes d'efficacité, de sécurité et de coût
	Insomnie	Aucun	ND	PRISMA : 55 % R-AMSTAR : 53 %	Efficacité des benzodiazépines et médicaments apparentés dans l'insomnie du sujet âgé. Risque accru d'effets indésirables.
	Troubles du sommeil et parasomnies	ND	Non	PRISMA : 50 % R-AMSTAR : 53 %	Pas assez de données sur l'utilisation des benzodiazépines dans l'insomnie de l'enfant

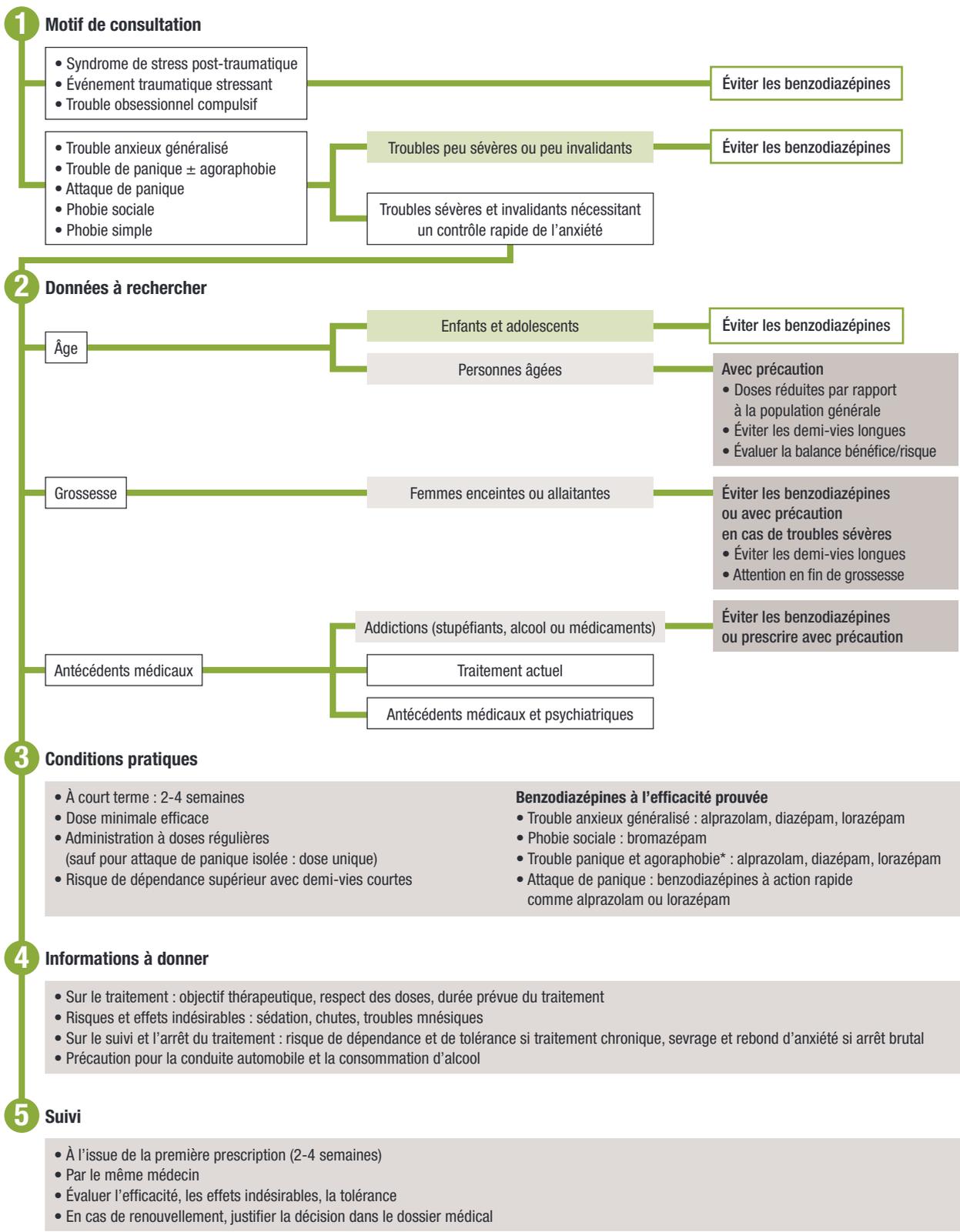


Figure 2 - Guide de la primo-prescription des benzodiazépines dans les troubles anxieux

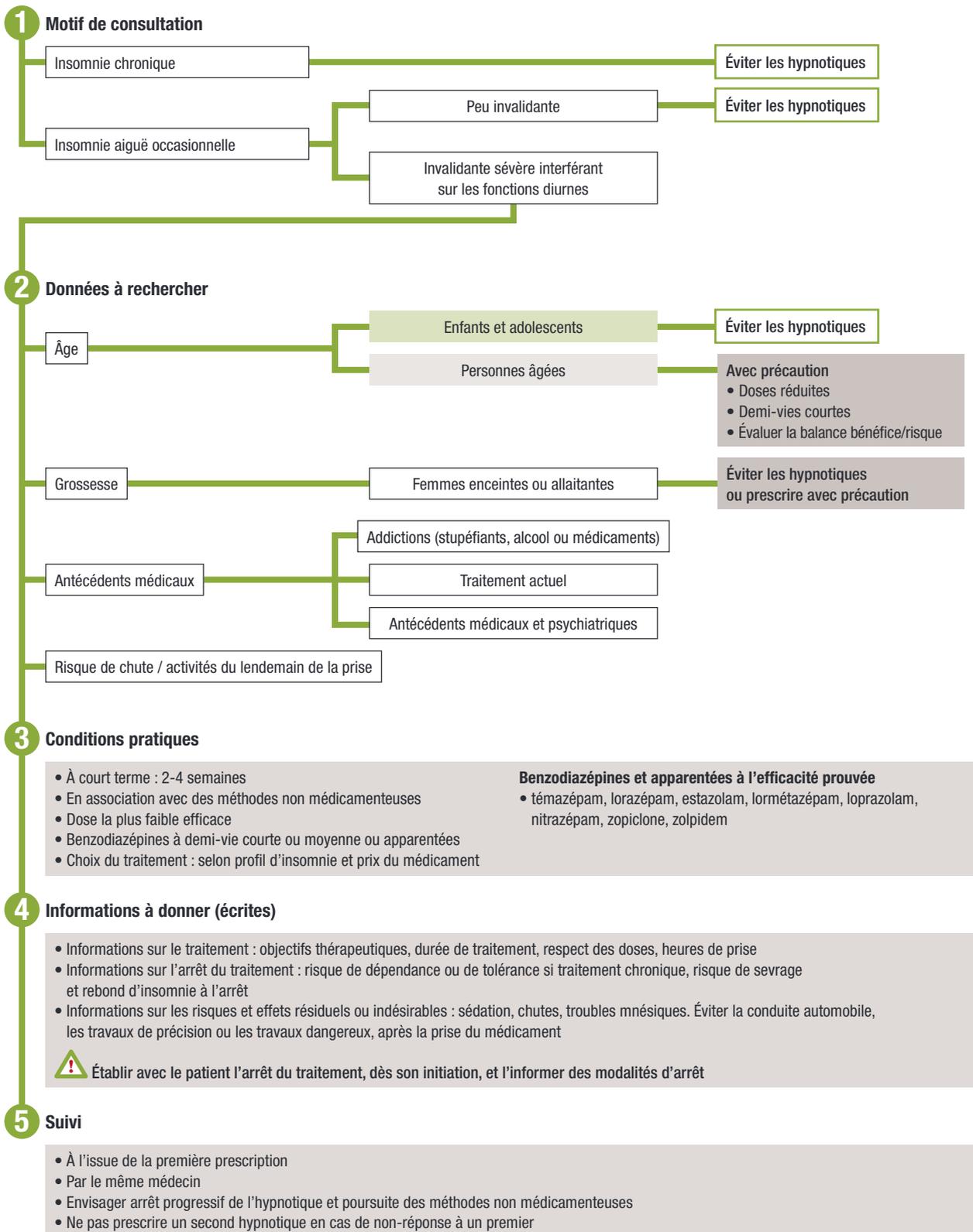


Figure 3 - Guide de la primo-prescription des benzodiazépines dans l'insomnie

MG ont exprimé leur difficulté à gérer la prescription de benzodiazépines : l'exposition chronique aux benzodiazépines menant à la dépendance et à la tolérance, l'interruption du traitement est rendue particulièrement difficile¹⁴. Aussi deux algorithmes destinés à accompagner le MG lors de l'initiation des benzodiazépines pour l'insomnie et les troubles anxieux ont été établis. Ces algorithmes comprennent des informations sur les indications des benzodiazépines et médicaments apparentés, le choix des traitements, l'éducation des patients sur son traitement, sa pathologie et son suivi. En d'autres termes, ces recommandations mettent l'accent sur l'importance d'informer le patient sur son traitement, les modalités d'utilisation, les effets indésirables et les risques liés au traitement.

Ce travail souligne la place des benzodiazépines dans le traitement des troubles anxieux : elles doivent être limitées aux troubles graves et invalidants, pour une courte durée. Cette durée n'est pas clairement définie. Plusieurs recommandations nationales européennes, y compris les recommandations françaises, s'accordent néanmoins sur une durée de prescription courte. Toutefois, les données de consommation montrent que cette durée de traitement recommandée n'est pas respectée en pratique. La nécessité de limiter la durée de traitement doit être rappelée.

L'utilisation intermittente de benzodiazépines (traitement à la demande) est fréquente (plus de la moitié selon les études), qu'elle soit à l'initiative des patients ou du médecin⁴⁸. Ce mode d'utilisation pourrait augmenter le risque d'utilisation prolongée, avec une appétence plus importante pour les benzodiazépines comparées à leur placebo, et une décroissance de l'effet anxiolytique avec le temps. Les données sont en faveur d'une prise régulière plutôt qu'à la demande^{20,21,40}.

Cette revue met en évidence l'absence de supériorité des médicaments apparentés aux benzodiazépines en comparaison aux benzodiazépines hypnotiques dans l'insomnie^{24,28,42-45},

alors que le zolpidem et la zopiclone représentent 77 % des médicaments hypnotiques prescrits en France³. De la même façon que pour les benzodiazépines anxiolytiques, cette revue met l'accent sur des durées d'utilisation courtes (2-4 semaines) pour les benzodiazépines hypnotiques.

À l'exception de l'étape de sélection indépendante, réalisée par un chercheur, puis vérifiée par un second, les recommandations PRISMA ont été suivies au plus près pour effectuer cette revue.

La littérature internationale a été explorée. Afin de contrôler d'éventuels biais de publication, nous avons réalisé une revue de la littérature grise, comme l'illustre les 40 % d'articles inclus qui en étaient issus. La restriction de langue constitue une autre source potentielle de biais de publication. Toutefois, le nombre d'articles initialement retrouvé, ni francophone ni anglophone, reste très faible (7 articles sur 3 642), limitant ainsi ce biais.

Dans cette étude, les méthodes d'évaluation de la qualité et de la méthodologie étaient conformes aux recommandations PRISMA. L'évaluation de la qualité des articles a été réalisée grâce à des échelles validées, les articles ont été priorisés de façon objective, favorisant les données issues des articles les mieux évalués.

Actuellement en France, deux guides sur la même thématique que ces algorithmes existent, élaborés il y a une dizaine d'années : celui de la Haute Autorité de santé (HAS) sur le trouble anxieux grave publié en 2006²⁷ et celui de la Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG) publié en format court par la HAS sur l'insomnie en 2007⁴³. À l'instar des algorithmes créés à partir de cette revue, ces guides de sociétés savantes ont été élaborés d'après une revue de la littérature. Cependant, il n'y a pas eu d'évaluation indépendante de la qualité des articles inclus grâce à des outils validés, ce qui contribue pourtant à rapprocher la pratique médicale des données scientifiques les plus valides (médecine basée sur les preuves), un enjeu important en santé⁴⁹.

De plus, la difficulté à mettre en œuvre en pratique courante les recommandations par les cliniciens est un problème important qui limite leur recours⁵⁰. Les algorithmes élaborés ici se distinguent par leur format synthétique, facilement diffusable et rapidement utilisable dans le cadre d'une consultation de MG, ce qui pourrait pallier ce problème.

La publication récente de deux articles sur la prise en charge globale de l'insomnie en médecine générale^{51,52} est complémentaire des algorithmes élaborés ici, qui n'abordent que la problématique de la prescription des benzodiazépines dans l'insomnie, sans traiter de manière aussi approfondie d'autres mesures médicamenteuses ou non.

CONCLUSION

La prescription de psychotropes, en particulier de benzodiazépines et apparentés, reste un champ important d'amélioration des pratiques, notamment pour les principaux prescripteurs que sont les MG.

Les résultats de cette revue démontrent la place limitée que devraient avoir les benzodiazépines et apparentés dans la prise en charge des troubles anxieux et de l'insomnie et offrent au MG des repères simples et valides pouvant le guider lors de l'initiation d'un tel traitement. Cette synthèse des données de la littérature, rigoureusement sélectionnées et évaluées dans cette revue, pourrait participer à l'amélioration des prescriptions de benzodiazépines et médicaments apparentés par les MG. ◆

Remerciements :
les auteurs souhaitent remercier le Dr Maryse Lapeyre-Mestre pour ses précieux conseils au cours de ce travail.

Financement :
pas de financement spécifique.

Liens d'intérêts :
les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec le contenu de cet article.

Résumé

Contexte. Les médecins généralistes (MG) sont les premiers prescripteurs de benzodiazépines en Europe. Les MG ont rapporté des difficultés à gérer ces prescriptions largement utilisées dans les troubles anxieux et l'insomnie. Proposer des outils spécifiques pour améliorer les pratiques semble donc pertinent.

Objectifs. L'objectif de cette étude était, à partir d'une revue de la littérature, de créer des algorithmes synthétiques adaptés au cadre de la consultation des MG, pour guider l'initiation d'un traitement par benzodiazépines et médicaments apparentés pour troubles anxieux ou insomnie.

Méthodes. Une revue systématique de la littérature des méta-analyses, revues systématiques, et recommandations de bonnes pratiques, publiées entre 2002 et 2014, a été réalisée. Elle incluait des études concernant les patients en soins premiers consultant pour troubles anxieux ou insomnie, conduisant à une prescription de benzodiazépines. Trois bases ont été explorées : *PubMed*, *The Cochrane Library*, *ISI Web of Science*. Une revue de la littérature grise a été réalisée. La grille AGREE II a été utilisée pour évaluer les recommandations de bonnes pratiques, PRISMA et R-AMSTAR pour évaluer les méta-analyses et les revues systématiques.

Résultats. Cinquante-huit articles ont été inclus. Dans les troubles anxieux, l'utilisation de benzodiazépines devrait être réservée aux troubles sévères et invalidants, sur une courte durée. Le traitement à la demande, plutôt qu'une prise régulière, serait plus à risque d'usage prolongé du médicament. Dans l'insomnie, les médicaments apparentés (zopiclone, zolpidem), bien que largement prescrits, ne sont pas plus efficaces que les benzodiazépines hypnotiques. Les hypnotiques devraient être utilisés sur une courte période de 2 à 4 semaines maximum. Nous avons recueilli les principales informations validées à donner au patient sur les précautions à prendre lors de la consommation de benzodiazépines, les effets indésirables et le suivi à planifier.

Conclusion. Deux algorithmes de la primo-prescription des benzodiazépines en soins premiers ont été réalisés pour une utilisation adaptée en médecine générale.

→ **Mots-clés :** benzodiazépine ; revue de la littérature ; trouble anxieux ; trouble de l'endormissement et du maintien du sommeil.

Summary

Background. The general practitioners (GP) are the first prescribers of benzodiazepines in Europe, GPs expressed difficulties to deal with these prescriptions, widely used in anxiety disorders and insomnia. Proposing specific tools suited for primary care consultation to improve practice seems relevant.

Objectives. The objective of this study was to create synthetic algorithms, suited to GPs consultation, to guide benzodiazepines and related drugs first prescription for anxiety disorder and insomnia, from a literature review.

Method. A systematic review of meta-analysis, systematic reviews, guidelines and clinical practice recommendations, published between 2002 and 2014, was performed. Included studies had to concern primary care patients consulting for anxiety disorders or insomnia, leading to a benzodiazepine or related drug first-prescription. Three databases were explored: *PubMed*, *The Cochrane Library*, *ISI Web of Science*. A manual grey literature exploration was performed. AGREE II evaluation grid was used to evaluate guidelines or clinical recommendations. PRISMA checklist and R-AMSTAR grid were used to evaluate meta-analysis and systematic reviews.

Results. Fifty-eight articles were included. In anxiety disorders, benzodiazepines use should be restricted to severe or invalidating disorders, for a short duration. Treating on demand, rather than using fixed schedule, would be accompanied by a risk of prolonged use. In insomnia, benzodiazepine related drugs, although widely prescribed, are not more effective than hypnotic benzodiazepines. Hypnotics should be used for a short duration, 2 to 4 weeks maximum. We collected main evidence-based information that should be provided to patients regarding precautions, adverse drug reactions and follow-up.

Conclusion. Primary care benzodiazepine first-prescription algorithms for anxiety disorders and insomnia to be used in daily practice were developed, based on evidence found in the literature.

→ **Key words:** benzodiazepine; review; anxiety disorders; sleep initiation and maintenance disorders.

1. Alonso J, Lépine J-P, ESEMeD/MHEDEA 2000 Scientific Committee. Overview of key data from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD). *J Clin Psychiatry* 2007;68 (Suppl 2):3-9.

2. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Médicaments psychotropes. Consommations et pharmacodépendances. Paris : Éditions Inserm, 2012.

3. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. AFSSAPS. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, janvier 2012. Paris : Afssaps, 2012.

4. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003;17:825-37.

5. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le bon usage des

médicaments psychotropes, Paris, 2006. Disponible sur : <http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3187.pdf> [consulté le 3 février 2017].

6. Barthelmé B, Poirot Y. Anxiety level and addiction to first-time prescriptions of anxiolytics: a psychometric study. *Presse Med* 2008;37:1555-60.

7. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 2012;66:869-73.

8. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231.

9. Hausken AM, Skurtveit S, Tverdal A. Use of anxiolytic or hypnotic drugs and total mortality in a general middle-aged population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:913-8.

10. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000850.

11. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau J-P, Van Royen P, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a qualitative study among french GPs. *BMC Fam Pract* 2011;12:99.

12. Mercier A, Aubin Auger I, Stalnikiewicz B et al. Satisfaction des généralistes sur la prise en charge des patients déprimés. *exercer* 2009;20:100-5.

13. Trépos J-Y, Laure P. Médecins généralistes et recommandations médicales: une approche sociologique. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56: S221-9.

14. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction* 2011;106:2086-109.

15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.

16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Grey Matters: A practical search tool for evidence-based medicine, Ottawa: CADTH, 2015. Disponible sur : https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/Grey-Matters_A-Practical-Search-Tool-for-Evidence-Based-Medicine.doc [consulté le 3 février 2017].

17. Brouwers M, Kho ME, Browman GP et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010;182:E839-842.

18. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, et al. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.

19. Popay J, Roberts H, Sowden A, et al. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. ESRC Methods Programme. 2006. Disponible sur: http://www.lancaster.ac.uk/shm/research/nssr/research/dissemination/publications/NS_Synthesis_Guidance_v1.pdf [consulté le 3 février 2017].

20. Bandelow B, Zohar J, Hollander E et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248-312.

21. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Can J Psychiatry* 2006;51:9S-91S.

22. Western Australian Psychotropic Drugs Committee. Anxiety disorders drug treatment guidelines. Focus on benzodiazepines. East Perth : WATAG, 2015. Disponible sur : <http://www.watag.org>.

au/wapdc/docs/Focusonbenzodiazepines.pdf [consulté le 3 février 2017].

23. Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S, Hoppe L. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD005170.

24. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol* 2010;24:1577-601.

25. National Collaborating Centre for Mental Health. Generalised anxiety disorders in adults management in primary, secondary and community care. London : Nice, 2011.

26. National Collaborating Centre for Primary Care. Clinical guidelines and evidence review for panic disorder and generalised anxiety disorder, London : Nice, 2004.

27. Haute Autorité de santé. Affections psychiatriques de longue durée, troubles anxieux graves. Saint-Denis : HAS, 2007.

28. Singapore Ministry of Health, College of Family Physicians Singapore, Academy of Medicine Singapore, Singapore Sleep Society. Prescribing of Benzodiazepines. Singapore, 2008.

29. Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB, American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007;164:5-53.

30. National Collaborating Centre for Mental Health. Obsessive-compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder. London : Nice, 2006.

31. Ursano RJ, Bell C, Eth S, et al. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:3-31.

32. Bisson JI. Post-traumatic stress disorder. *BMJ Clin Evid* 2010;1005.

33. Ipser JC, Kariuki CM, Stein DJ. Pharmacotherapy for social anxiety disorder: a systematic review. *Expert Rev Neurother* 2008;8:235-57.

34. Centre belge d'information pharmaco-thérapeutique. Prise en charge des troubles anxieux, Bruxelles : CBIP, 2008.

35. Guideline working group for the treatment of patients with anxiety disorders in primary care. Clinical practice guideline for treatment of patients with anxiety disorders in primary care. Madrid : National Plan for the NHS of the MSC, 2008.

36. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for Panic Disorder and Agoraphobia. Australian and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Aust N Z J Psychiatry* 2003;37:641-56.

37. Wetherell JL, Lenze EJ, Stanley MA. Evidence-based treatment of geriatric anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28:871-96

38. Haute Autorité de santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. Saint-Denis : HAS, 2007.

39. Perna G, Daccò S, Menotti R, Caldirola D. Antianxiety medications for the treatment of complex agoraphobia: pharmacological interventions for a behavioral condition. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:621-37.

40. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Arlington: APA, 2009.

41. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of insomnia in adult. Stockholm : SBU, 2010.

42. Guideline development group for the management of patients with insomnia in primary care. Clinical practice guidelines for the management of patients with insomnia in primary care. Madrid : National Plan for the NHS of the MSC, 2009.

43. Société de formation thérapeutique du généraliste. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Saint-Denis : HAS, 2006.

44. National Institute for Health and Clinical Excellence, Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. London : Nice, 2004.

45. Dündar Y, Boland A, Strobl J, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004;8:1-125.

46. Société scientifique de médecine générale. Insomnie : recommandation en première ligne de soins. Bruxelles : SSMG, 2005.

47. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med* 2008;4:487-504.

48. Westra HA, Stewart SH. As-needed use of benzodiazepines in managing clinical anxiety: incidence and implications. *Curr Pharm Des* 2002; 8:59-74.

49. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003;362:1225-30.

50. Gagliardi AR, Brouwers MC. Integrating guideline development and implementation: analysis of guideline development manual instructions for generating implementation advice. *Implement Sci* 2012;7:67.

51. Chambe J, Dumas C, Kilic-Huch U, Montigneau L, Rougerie F. Prendre en charge l'insomnie chronique en médecine générale - Première partie : démarche diagnostique et évaluation. *exercer* 2015; 26:217-26.

52. Chambe J, Kilic-Huch U, Rougerie F, Dumas C. Prendre en charge l'insomnie chronique en médecine générale - Deuxième partie : démarche thérapeutique. *exercer* 2015;26:256-66.

53. Beyondblue: the national depression initiative. Clinical practice guidelines for depression and related disorders - anxiety, bipolar disorder and puerperal psychosis - in the perinatal period. Melbourne : Beyond Blue, 2011.

54. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: CD005335.

55. Candy B, Jackson KC, Jones L, Tookman A, King M. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD004596.

56. Moylan S, Staples J, Ward SA, Rogerson J, Stein DJ, Berk M. The efficacy and safety of alprazolam versus other benzodiazepines in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:647-52.

57. Mitte K, Noack P, Steil R, Hautzinger M. A meta-analytic review of the efficacy of drug treatment in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:141-50.

58. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007;22:1335-50.

59. Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 2012; 345:e8343.

60. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169.

61. Montgomery P, Lilly J. Insomnia in the elderly. *BMJ Clin Evid* 2007;2302.

62. Bruni O, Novelli L. Sleep disorders in children. *BMJ Clin Evid* 2010;2034.

Étude 2 : Prise en charge d'un premier épisode de dépression ou de trouble anxieux généralisé chez l'adulte en soins premiers.

Présentation de l'étude

Driot D, Bismuth M, Maurel A, Soulie-Albouy J, Birebent J, Oustric S, Dupouy J. Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: A systematic metareview. Presse Med. déc 2017;46(12 Pt 1):1124-38 (111)

Objectif

Les MG sont les premiers prescripteurs d'antidépresseurs en Europe et en France. Ces derniers éprouvent des difficultés pour mettre en œuvre les recommandations existantes dans leur pratique quotidienne. L'objectif de cette étude était d'élaborer deux algorithmes pour guider le MG dans la prise en charge des patients présentant un premier épisode dépressif caractérisé ou un trouble anxieux généralisé (TAG), en soins premiers.

Méthode

Les bases PubMed, Cochrane, et ISI Web of Science ont été explorées, utilisant principalement les mots-clés suivants : depressive disorder, anxiety disorders, antidepressive agents or antidepressant. La recherche sur PubMed a été réalisée en utilisant les termes du Medical Subject Heading (MeSH). La littérature grise a été également considérée à travers l'analyse des références des articles, des guides et recommandations de bonne pratique. Une métarevue systématique (« overview of review ») incluant des revues systématiques, méta-analyses et guides et recommandations de bonne pratique, publiées entre janvier 2002 et décembre 2015, a été réalisée. Les grilles AGREE II, PRISMA et R-AMSTAR ont été utilisées pour évaluer la qualité méthodologique des études. Chaque étape a été réalisée indépendamment par deux chercheurs, selon les recommandations PRISMA. Une synthèse narrative portant sur les principales données cliniques à recueillir avant une prescription d'antidépresseurs en soins premiers, les informations à fournir au patient et le suivi recommandé a été réalisée.

Résultats

Trente articles ont été inclus : 11 méta-analyses et 19 guides. Pour un EDC modéré à sévère, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) devraient être associés à une psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale (TCC)). Pour le TAG, les ISRS ou la TCC

devraient être proposées si l'impact fonctionnel est marqué. Deux algorithmes destinés à guider les MG dans la prise en charge de l'EDC et du TAG ont été créés à partir de la synthèse des données de cette revue. Un groupe d'experts en MG a discuté et adapté les algorithmes pour correspondre au mieux aux attentes des MG. Peu d'articles traitaient spécifiquement des soins premiers, et une seule méta-analyse, basée uniquement sur des essais cliniques en soins premiers, a été retrouvée. Deux algorithmes élaborés à partir des données les mieux évaluées de la littérature ont été créés pour aider le MG dans la prise en charge d'un EDC ou d'un TAG. Ces algorithmes seront implémentés via un site internet disponible en consultation.



Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: A systematic metareview

Damien Driot^{1,2}, Michel Bismuth², Adrien Maurel¹, Julie Soulie-Albouy², Jordan Birebent², Stéphane Oustric^{1,2}, Julie Dupouy^{1,2}

Available online: 15 November 2017

1. University Toulouse III, UMR 1027 Inserm, 37, allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France
2. University Toulouse III, General Practice Department, 133, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex, France

Correspondence:

Damien Driot, UMR 1027 Inserm, 37, allées Jules-Guesde, 31400 Toulouse, France.
damien.driot@univ-tlse3.fr

■ Summary

Context > General Practitioners (GPs) are the leading antidepressants prescribers in Europe and in France. Difficulties in implementing existing recommendations in daily practice have been described.

Objective > The objective of this study was to elaborate two algorithms to guide GPs in the patient management for a first major depressive disorder (MDD) or generalized anxiety disorder (GAD) episode in primary care.

Data sources > PubMed, Cochrane, and ISI Web of Science were explored using mainly the following keywords: depressive disorder, anxiety disorders, antidepressive agents or antidepressant. PubMed was explored using Medical Subject Headings (MeSH). Grey literature was also considered through the analysis of articles references, congress publications, guidelines and clinical practice recommendations.

Study selection > A systematic meta-review (overview of reviews) including systematic reviews, meta-analyses, guidelines and clinical practice recommendations, published from January 2002 to December 2015, was performed. The methodological and report qualities were assessed by the AGREE II, PRISMA checklist and R-AMSTAR grid. Each step was performed independently by two researchers following a process derived from the PRISMA statement. A narrative synthesis on main clinical data to collect before prescription in primary care, key information for patients, and recommended follow-up was realized.

Results > Thirty articles were included: 11 meta-analyses, 19 guidelines. For moderate to severe MDD, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) should be associated with psychotherapy (cognitive behavioral therapy). For GAD, SSRI or CBT should be proposed if functional impairment is marked. Two algorithms to guide GPs for the management of MDD and or the management of GAD

were created based on the data synthesis of this review. A GPs expert group discussed and adapted the algorithms to match with GPs expectancies.

Limits > Few articles dealt specifically with primary care practice, and only one meta-analysis of clinical trial on antidepressants in primary care was found.

Conclusions > From the best evidence-based data, we created two algorithms to guide GPs for the management of MDD and or the management of GAD. These algorithms will be implemented through a website available for GPs consultation.

■ Résumé

Prise en charge d'un premier épisode dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux généralisé chez l'adulte en soins primaires : une métarevue systématique

Contexte > Les médecins généralistes (MG) sont les premiers prescripteurs d'antidépresseurs en Europe et en France. Ces derniers éprouvent des difficultés pour mettre en œuvre les recommandations existantes dans leur pratique quotidienne.

Objectif > L'objectif de cette étude était d'élaborer deux algorithmes pour guider le MG dans la prise en charge des patients présentant un premier épisode dépressif caractérisé (EDC) ou un trouble anxieux généralisé (TAG), en soins primaires.

Sources documentaires > Les bases PubMed, Cochrane, et ISI Web of Science ont été explorées, utilisant principalement les mots-clés suivants: depressive disorder, anxiety disorders, antidepressive agents or antidepressant. La recherche sur PubMed a été réalisée via les termes du Medical Subject Heading (MeSH). La littérature grise a été également considérée au travers l'analyse des références des articles, des guides et recommandations de bonne pratique.

Sélection des études > Une métarevue systématique (« overview of review ») incluant des revues systématiques, méta-analyses et guides et recommandations de bonne pratique, publiées entre janvier 2002 et décembre 2015, a été réalisée. Les grilles AGREE II, PRISMA et R-AMSTAR ont été utilisées pour évaluer la qualité méthodologique des études. Chaque étape a été réalisée indépendamment par deux chercheurs, selon les recommandations PRISMA. Une synthèse narrative portant sur les principales données cliniques à recueillir avant une prescription d'antidépresseurs en soins primaires, les informations à fournir au patient et le suivi recommandé, a été réalisée.

Résultats > Trente articles ont été inclus : 11 méta-analyses et 19 guides. Pour un EDC modéré à sévère, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) devraient être associés à une psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementale (TCC)). Pour le TAG, les ISRS ou la TCC devraient être proposées si l'impact fonctionnel est marqué. Deux algorithmes destinés à guider les MG dans la prise en charge de l'EDC et du TAG ont été créés à partir de la synthèse des données de cette revue. Un groupe d'expert en MG a discuté et adapté les algorithmes pour correspondre au mieux aux attentes des MG.

Limites > Peu d'articles traitaient spécifiquement des soins primaires, et une seule méta-analyse, basée uniquement sur des essais cliniques en soins primaires, a été retrouvée.

Conclusions > Deux algorithmes élaborés à partir des données les mieux évaluées de la littérature ont été créés pour aider le MG dans la prise en charge d'un EDC ou d'un TAG. Ces algorithmes seront implémentés via un site internet disponible en consultation.

Introduction

Antidepressants are widely prescribed in North America [1-3], in Europe [4], and above all in France [5,6]. General practitioners (GPs) are the main prescribers in North America [7] and in European

countries [8-10]. The main reason for antidepressants prescribing by GPs is for a major depressive disorder (MDD), followed by a generalized anxiety disorder (GAD) [6,11]. GPs are the first caregivers involved in the diagnosis and treatment of MDD [10,12,13].

GPs face several challenges when dealing with depressive disorders, including diagnosis difficulties [14-16], and therapeutic difficulties, which were highlighted in Canada [17], in France [6,18-20] and in some other European countries, with compliance difficulties for the available recommendations [21]. Among French GPs, some are not aware of the MDD recommendations [22] and those who are, generally consider them little helpful in common practice [23]. Several factors limit physicians in implementing guidelines [24,25]. If recommendations usefulness is acknowledged, the need to improve them to better match GPs practice has been emphasized [26].

Improvement of clinical outcomes were shown when the guidelines were taken into account by physicians [25], particularly in mental health care [27,28]. Thus, focusing on guidelines implementation in daily practice may improve their use by physicians [29].

Besides, specific tools appropriate for primary care consultations are required, in particular, practical algorithms to apply during consultations and tips for prescriptions in order to better guide GPs first prescription of antidepressants [23,30]. For the moment, no such tool exists in French speaking countries. The implementation of these types of algorithms could be realized via an online tool as more and more GPs use internet during their daily practice [31-37]. Websites aiming to assist GPs in their practice are increasingly used in French speaking countries [38,39]. Some of them have been officially labeled [40]. A website aiming to guide GPs to deal with mental health care, derived from best primary care evidence-based studies, should improve practices and antidepressants prescription patterns in French speaking countries, as it was shown in the United Kingdom [28].

The objective of this study was to create two different algorithms to guide GPs for the management (diagnosis, treatments, follow-up) of adult patients presenting a first MDD (excluding bipolar disease) or a GAD episode, through a synthesis of guidelines, systematic reviews and meta-analyses. These evidence-based algorithms are created to be implemented through a website designed by a group of experts of teaching GPs.

Methods

We performed a systematic meta-review (overview) as described in the Cochrane handbook [41]. Currently, an increasing number of overviews is being published [42]. They make a synthesis of knowledge suitable for clinical practice [43-45] including general practice [46]. Guidelines and clinical recommendations were added to our selection criteria to enhance and complete our synthesis with practical data. This meta-review was performed according to a process derived from the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement [47]. Two researchers (DD, and AM or JS-A) performed independently each step and consulted a third researcher in case of disagreement (JD).

To be included, articles had to focus on adult patients in primary care, treated by antidepressants and potential associated drugs prescribed for a first MDD (excluding bipolar onset) or a GAD episode, with any complementary health care in parallel of these prescriptions. Articles included were published in English or French.

PubMed, Cochrane and ISI Web of Science were independently explored by two researchers in March 2015. Research equations used on these three databases are detailed below:

On PubMed: (("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Anxiety Disorders"[Mesh]) AND ("Antidepressive Agents"[Mesh])) AND ("Drug Utilization"[Mesh] OR "Prescriptions"[Mesh] OR "Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Review" [Publication Type] OR "Review Literature as Topic" [Mesh]). Following limits were applied: humans, French, English, from 01/01/2002 to 31/12/2015.

On Web of Science: TS = (antidepress*) AND TS = (depress* OR anxiety) AND TS = (prescription* OR meta-analysis OR systematic review OR guideline*) AND Language = (English OR French). Databases = SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH Time-span = 2002-2015.

On The Cochrane Library: Antidepressive agents. Limits: from 2002 to 2015, In Cochrane Reviews and Other Reviews.

To ensure the currency of the data, this review was restricted to the twelve prior years (2002-2014). Grey literature was investigated on learned society websites, national and international health or medicine agencies, the National Guideline Clearinghouse website, and the Guideline International Network Website (GIN) identified by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Guide [48]. Keywords used were: antidepress*, antidepressive agent, depressive disorder, depress*, generalized anxiety disorder and anxiety. The references of included articles were also analyzed.

The study selection was performed through a two-step process: first, titles and abstracts of identified articles were screened, followed by reading the full-texts and articles fulfilling the inclusion criteria. Inclusion results were then pooled and discussed. For each selected article, method and quality of reporting were appraised in order to better control the quality of the meta-review [42,49-51]. Guidelines were evaluated by the AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) methodological rigor and transparency evaluation grid [52]. For meta-analyses and systematic reviews, the quality of reporting was assessed by the PRISMA checklist [53], and the methodological quality was assessed by the R-AMSTAR grid (Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews) [54]. Studies were grouped according to the type of articles and classified by increasing rating. In addition, each researcher extracted independently relevant clinical data of each article within a pre-established synthesis grid built with the following items:

- indication and contraindication of antidepressants;
- situations where inpatient management is recommended;
- indication of drug;
- practical conditions for prescription;
- non-pharmacological care;
- investigation of clinical data and comorbidities before prescribing;
- information to provide;
- follow-up;
- specific contexts (elder people, pregnant women. . .).

A narrative synthesis was performed according to Popay et al. [55]: the two practical algorithms were created with the most relevant and best-evidence data extracted in the synthesis grids. Every data of these grids was included, unless a data was contradicted by a best-evaluated article or, in case of equality, by the most recent data. A GPs expert group, from the academic department of family medicine of Toulouse (including DD, JB, JD, MB, SO), discussed and adapted the algorithms issued from this synthesis, their design and their form, to match with GPs expectancies. Secondly, a group of experts in psychiatry were asked to arbitrate non-consensual points. The result of this synthesis process is presented in two practical guides built for online algorithms.

An update of the meta-review is planned every five years to implement new evidences in the website algorithms, as recentness is part of meta-reviews relevance [51].

Results

The article selection procedure (with reasons for exclusion) with a total of 21 articles is presented in *figure 1*. A list of excluded articles with detailed reasons for their exclusion is provided in supplementary material on the editor's website. Ten articles were identified following grey literature exploration.

Table I shows the characteristics of the articles focusing on MDD, while *Table II* deals with GAD. Each table is divided in two parts: one for the guidelines ($n = 19$), the other for meta-analyses ($n = 11$). Within each part, articles were prioritized according to their assessment score (best articles are at the top). Best articles assessment for depression was 84% for guidelines [56] and 93% for meta-analyses. For GAD, best assessment was 74% for guidelines [57], and above 82% for meta-analyses [58].

Two articles are dealing with both disorders and were integrated in each table. Detailed tables with method and quality assessment for each article are provided as supplementary material on the editor's website.

Results on depression

Most of the studies used the DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th Edition-Text Revision) [59] or the ICD-10 (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10th Revision) [60] for MDD diagnosis.

Best-evidence studies agree on the greatest benefit of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), and to a lesser extent, for serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SSNRI), with no preference for any drug among each class [56,61,62]. Escitalopram and sertraline may have the best profile efficacy and acceptability [63]. These are also considered as the best cost-effectiveness drugs [63,64]. Due to their numerous adverse drug reactions, tricyclic antidepressants are considered as second intention drug. According to most guidelines [56,65-69], the treatment should be continued around 6 months after depression remission.

Adverse drug reactions can be a factor of non-adherence or discontinuation of treatment. Guidelines agree on the necessity to inform patients on adverse drug reactions (such as digestive troubles, headaches for SSRI and SSNRI, or hypertension for SSNRI), insisting on their mildness and transiency. Patients should be warned of the increased risk of anxiety, agitation and suicidal ideations at the beginning of the treatment, especially among those under 30 [56]. Physicians should insist on how to seek help in such situations. Most guidelines particularly insist on sexual dysfunction research, which is even more disabling in such psychiatric conditions.

The role of psychotherapy was discussed in most guidelines and specific meta-analyses of good evidence [70-72]. Even if we did not include specifically psychotherapy keywords in the research equations, several good evidence meta-analyses and guidelines dealt with the benefit of the association between pharmacotherapy and psychotherapy. The best-evidence meta-analysis [70] comparing pharmacotherapy to psychotherapy (PRISMA: 89%; R-AMSTAR: 75%) preferred an association of these two therapies for moderate to severe MDD; whereas the best-evidence guidelines [56] preferred psycho- or pharmacotherapy for the same diagnosis severity (moderate to severe), with best-evidence for cognitive behavioral therapy (CBT). All guidelines underlined the limited place of benzodiazepines in primary care management of major depressive disorder: they should be only kept for acute anxiety, agitation and insomnia, for a short duration (2 weeks), and always in association, at antidepressant initiation.

Guidelines enabled us to synthesize clinical key elements to collect before prescribing, information to provide and follow-up to schedule. They are detailed in the MDD management guide realized (*figure 2*). Before prescribing, hospitalization criteria should first be searched (suicidal crisis, isolation. . .), followed by psychiatrist follow-up criteria. Besides, lifestyle, history of addictions or organic diseases and drugs possibly prone to depression should be explored and should condition the management of the diagnostic approach and treatment choice. Identifying false beliefs about antidepressants (such as addiction), patient's fears about his disease, and potential stigmatizations or discriminations linked to patient's condition is recurrent in most good evidence articles [56,65], and would improve treatment adherence and the patient-physician confidence relationship.

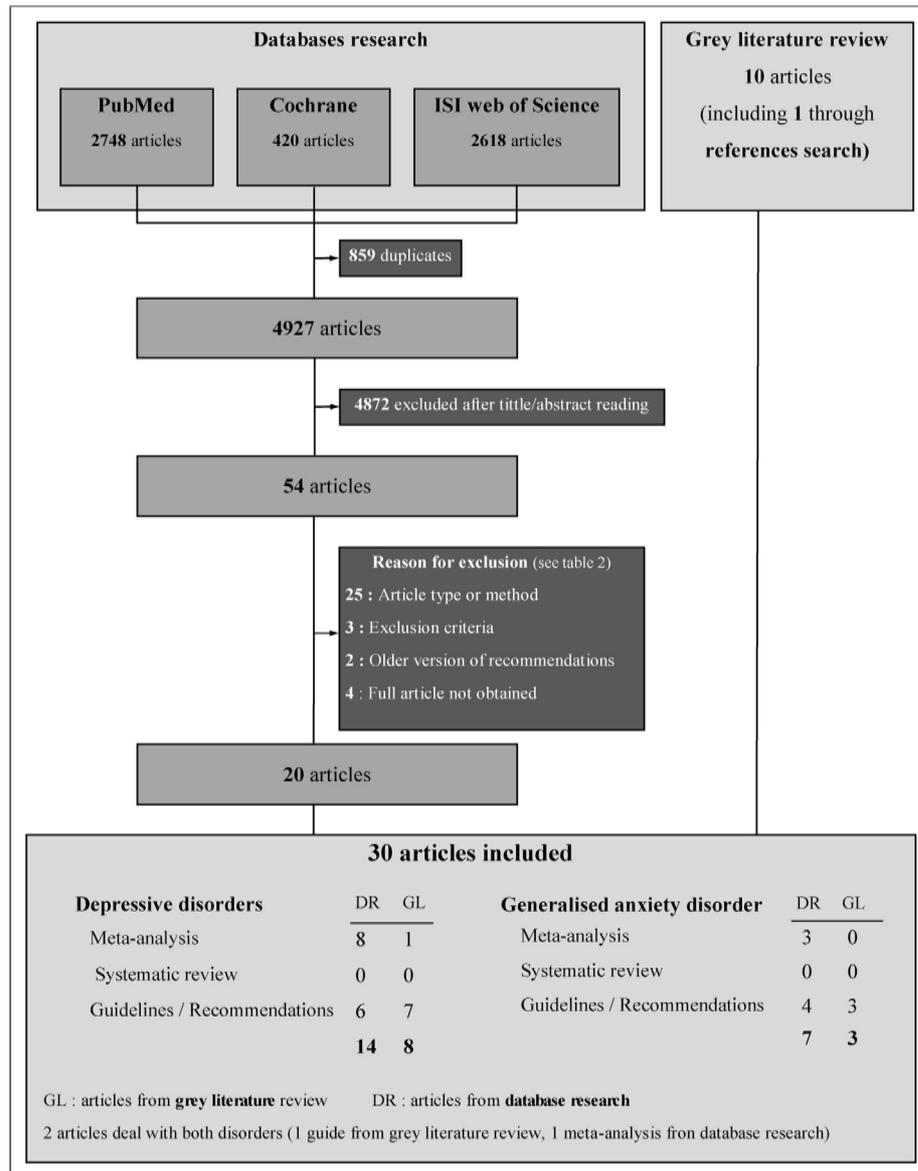


FIGURE 1
Flow-chart of selection and inclusion of articles

Guidelines synthesis enabled us to determine specific populations prescription patterns (depending on age, organic comorbidities, specific features of depression). Information to provide to patients was also stressed: informing about the efficiency delay of antidepressants, the main and transient adverse drug reactions, the need to continue at least 6 months the treatment after remission, and the risk of relapse in the case of discontinuation, should contribute to the improvement of treatment adherence and prevent relapses. Finally, data compiled on the follow-up may help GPs to draw a schedule with their patients.

Results on generalized anxiety disorder

The definition of the DSM-IV-TR [59] was mostly used for GAD. The choice of antidepressants was divergent between studies. The best-evidence guideline advocates for the use of most SSRIs with the exception of paroxetine due to the withdrawal syndrome and toxicity risks in case of overdose [57]. Venlafaxine use was also recommended in second intention based on the toxicity risks arguments. The best-evidence meta-analysis advocates for tricyclic antidepressant, and also paroxetine and venlafaxine [58]. Data from the best-evidence guideline [57] was kept due to its recentness, and the recommendation of

TABLE I
Included articles dealing with depressive disorders

Evaluation	Context	Main results	Population	Method	Fundings	COI	Country	Article
84% (AGREE II)	MDD without organic chronic disease.	Mild MDD: avoid AD. Active monitoring 14 days. If persistence, or moderate to severe MDD: SSRI or CBT/interpersonal therapy/couples therapy. SSRI best benefit/risk ratio: no superiority between them Treatment duration: at least 6 months after remission. See 1 week after if suicidal risk or below 30 years-old	18 years-old or more Clinical guidelines	Systematic review and recommendations elaborate by a development group	NA	NA	UK	NICE, Clinical Excellence, The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists-2009 [56] ¹
69% (AGREE II)	MDD without organic chronic disease.	Mild MDD: suivi rapproché, approches non-pharmacologiques Moderate MDD: SSRI ou psychothérapie (CBT, TIP). Severe MDD: SSRI and psychotherapy. Children, adolescents, pregnant women: no AD without specialised consultation	Any primary care patient	Development group, systematic review, reading group	Public	Yes	NZ	New Zealand Guidelines Group - 2008 [65] ¹
5% (AGREE II)	MDD: acute and continuation treatment phases. Treatment resistance Dysthymia	Mild MDD: SSRI, NSRI (1st intention), imipraminic (2nd intention). Moderate MDD: SSRI, Severe MDD: SSRI, NSRI, imipraminic,	Adults, children, adolescents, pregnancy and breastfeeding	Systematic review, guide realized by expert group	NA	Yes	International Collaboration	Bauer M.- 2013 [78]
65% (AGREE II)	New management of a MDD episode in primary care	Mild MDD: no AD in 1st intention Moderate to severe MDD: association psychotherapy and AD	18 years-old or more primary care patients	Review and consensus multidisciplinary group. Reading by external multidisciplinary group	Public	Yes	USA	* Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)-2013 [79]
63% (AGREE II)	Mild to severe MDD	MDD mild: non-pharmacological treatment in first intention MDD moderate à severe: AD and psychotherapy eventually. SSRI in 1st intention Elder people: SSRI	Adults but not pregnant women, in secondary or primary care	Development group and reading group	Public	No	Malaysia	Ministry of Health Malaysia-2007 [69] ¹
58% (AGREE II)	MDD	SSRI, NSRI and latest drugs in 1st intention, no difference between them. Between SSRI prefer escitalopram and sertraline. Imipraminic in 2nd intention (lower acceptability). Escitalopram superior to paroxetine or fluoxetine if severe depression. Avoid AD with children, or rather fluoxetine or citalopram	NA	Systematic review	Public	Yes	Canada	Lam R.W.-2009 [62]
55% (AGREE II)	Isolated MDD	SSRI or NSRI in 1st intention, imipraminic in 2nd intention for moderate to severe MDD, and	Adult in primary care, without	Review, multidisciplinary	Public	NA	France	Agence Nationale d'Accréditation et

TABLE 1 (Continued)

Evaluation	Context	Main results	Population	Method	Fundings	COI	Country	Article
Clinical guidelines								
53% (AGREE II)	MDD: acute and continuation treatment phases. Treatment resistance.	eventually propose psychotherapy. If mild MDD consider psychotherapy in 1st intention, if not AD. Treatment duration: 6 to 12 month after remission. Mild à moderate MDD: pharmacotherapy (venlafaxine, escitalopram) OR psychotherapy Severe MDD: pharmacotherapy + psychotherapy	organic comorbidity, or pregnancy Adult, pregnancy, breastfeeding	expert group and similar external reading group Systematic review, expert group for guideline elaboration	NA NA	NA	UK	d'Evaluation en Santé (ANAES)-2002 [68] ¹ Anderson I.-2008 [67]
52% (AGREE II)	Depressive disorder	1st intention: ISSRI, NSRI, other. Association to CBT, interpersonal therapy. Melancholia: imipraminics, NSRI, mirtazapine superior to SSRI Treatment duration: 1 years at least after first symptoms	Adults	Review then guidelines elaborate by multidisciplinary international group	NA	Yes	Australia	Malhi G.S. - 2009 [80]
52% (AGREE II)	Depression and anxiety disorders	Mild MDD: AD equal to placebo. AD or psychotherapy, or both if bad adherence Moderate to severe MDD: SSRI, or NSRI, or other AD, in 1st intention, imipraminics in 2nd intention because of acceptability profile	Adults in primary or secondary care	Systematic review and recommendations elaborated by development group	Public	NA	France	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFFSAPS)-2006 [81], ²
45% (AGREE II)	MDD	Moderate to severe MDD: AD recommended. Psychotherapy recommended in acute phase of a mild to moderate MDD (CBT or interpersonal therapy).	Adult in primary care, without organic comorbidity, or pregnancy	Systematic review, multidisciplinary expert group and external reading groupe	Public	NA	Canada	British Columbia Guideline-2013 [82] ¹
43% (AGREE II)	Unipolar depression: acute phase, relapse, dysthymia	Mild MDD: no treatment psychotherapy; moderate MDD: psychotherapy and/or AD; severe MDD: psychotherapy and AD	18 years-old or more	Systematic review, consensus group	NA	Yes	Germany	Härter M. - German National Clinical Practice Guideline-2010 [66]
42% (AGREE II)	Depression	Mild MDD: lifestyle, close follow-up. Moderate MDD: imipraminics, or SSRI, or psychotherapy (CBT or interpersonal therapy) MDD severe: imipraminics or SSRI or venlafaxine or psychotherapy Treatment duration: 1 year at least	Patients in primary care	Systematic review, meta-analysis, guideline elaborated by a working group	Public	Yes	NZ	Ellis - 2002 [83] ¹
Meta-analyses								
96% (PRISMA) 82% (R-AMSTAR)	Unipolar depression	Imipraminic and SSRI are more effective than placebo to treat MDD comorbidities, in primary care	Adults from 18 to 65, without comorbidities, in primary care	Systematic review then meta-analysis of randomised	Public	Yes	NZ, Australia, UK	Atroll-2009 [61] ¹

TABLE 1 (Continued)

		Meta-analyses					
		in primary care (moderate to severe MDD mainly)	controlled trials in primary care.				
93% (PRISMA) 93% (R-AMSTAR)	MDD	Most effective AD are not the best tolerated: Sertraline and escitalopram have the best benefit/risk ratio	Systematic review and meta-analysis of 117 randomised controlled trials	No	Yes	UK	Cipriani A.-2009 [63]
89% (PRISMA) 75% (R-AMSTAR)	Moderate to severe MDD	Psychotherapy and pharmacotherapy association is significantly superior to pharmacotherapy alone to obtain remission and prevent relapse in moderate to severe MDD	Subjects without neuro-psychiatric comorbidity, out of postpartum	Public	No	Denmark	Oestergaard S.-2011 [70]
78% (PRISMA) 64% (R-AMSTAR)	Acute MDD from mild to severe, or chronic	AD associated with psychotherapy significantly superior to psychotherapy alone in moderate or chronic MDD.	Adults	NA	NA	Europe (Netherlands)	De Maat S.-2007 [71]
78% (PRISMA) 61% (R-AMSTAR)	mild to severe MDD	Escitalopram more effective to obtain remission, cost cost-effectiveness ratio.	NA	No	No	Sweden	Ramsberg J.-2012 [64]
74% (PRISMA) 66% (R-AMSTAR)	Depression and anxiety disorders	Psychotherapy more effective than imipraminics Other drugs were not more effective than psychotherapy	Adults	NA	NA	Netherlands	Cuijpers P.-2013 [72] ²
70% (PRISMA) 64% (R-AMSTAR)	MDD	Pharmacotherapy is equivalent to psychotherapy	Adults	NA	No	Netherlands	Cuijpers P.-2012 [84]
67% (PRISMA) 57% (R-AMSTAR)	MDD	Imipraminics are more effective than latest AD (SSRI, NSRI, others) when reviewing placebo-controlled trials (result probably linked to the evolution of clinical trials design through the last decades)	Pediatrics or elder populations excluded, neuro-psychiatrics comorbidities excluded	Private	No	USA, Spain	Undurraga J.-2012 [85]
48% (PRISMA) 58% (R-AMSTAR)	MDD, atypical depression	Mild MDD: monitoring time. If treatment: SSRI, venlafaxine, imipraminics (adverse drug reactions)	Adults, pregnancy, breastfeeding	NA	Yes	Canada	Cipriani A.-2007 [86]

AD: antidepressant; CBT: cognitive behavioral therapy; COI: conflict of interest; MDD: major depressive disorder; NSRI: noradrenaline, serotonin reuptake inhibitors; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; NA: not available; NZ: New Zealand; UK: United Kingdom; USA: United States of America.

¹Articles from grey literature review.

²Articles dealing both with anxiety and depressive disorders.

TABLE II
Included articles dealing with generalized anxiety disorder

Evaluation	Context	Main results	Population	Method	Fundings	COI	Country	Article
Clinical guidelines								
74% (AGREE II)	GAD and panic troubles with or without agoraphobia	Mild/suspected GAD: no AD, close monitoring No improvement: low intensity psychotherapy No response, GAD with marked functional impairment: pharmacotherapy or psychotherapy of high intensity	Adults (18 or more) in primary or secondary care	Systematic review and recommendations elaborate by a development group	Public	Yes	UK	NICE, Clinical Excellence, The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists-2011 [57] ¹
66% (AGREE II)	GAD	SSRI: escitalopram, paroxetine, sertraline IRSN: venlafaxine eventually imipraminic OR psychotherapy (CBT)	Adults	Review by expert group	NA	NA	UK	Baldwin D.-2005 [74]
56% (AGREE II)	GAD, obsessive compulsive disorder, or post traumatic stress disorder	SSRI: escitalopram, paroxétine, sertraline NSRI: venlafaxine, duloxétine imipraminics Psychotherapy: CBT	Adults	Expert consensus group	Private	NA	USA	Bandelow B.-2008 [73]
53% (AGREE II)	GAD, obsessive compulsive disorder, or post traumatic stress disorder	SSRI: escitalopram, paroxétine, sertraline NSRI: venlafaxine Psychotherapy	Adults	Comitee of 30 international experts: recommendations from randomised control trials	Private	NA	USA	Bandelow B.-2012 [87]
52% (AGREE II)	Depression and anxiety disorders	Lifestyle advices in 1st intention If pharmacotherapy: AD in 1st intention: venlafaxine, paroxetine, escitalopram, sertraline Duration: 6 month at least	Adults (18 or more) in primary or secondary care	Systematic review and recommendations elaborate by a development group.	Public	NA	France	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFFSAPS)-2006 [81] ¹
40% (AGREE II)	Anxiety disorder	First intention: SSRI and IRSN - paroxetine, escitalopram, venlafaxine - duration: 6 month at least Effectiveness equal to CBT Anxiolytics: benzodiazepine if rapid control of anxiety essential. Twelve weeks maximum, progressive withdrawal to limit anxiety rebound, withdrawal syndrom and addiction. Carefull if history of substance abuse or addiction	Adults (from 18 to 65)	Guide elaborated by a multidisciplinary team	NA	NA	France	Haute Autorité de Santé (HAS)-2007 [75] ^{1,2}

TABLE II (Continued)

Evaluation	Context	Main results	Population	Method	Fundings	COI	Country	Article
Clinical guidelines								
20% (AGREE II)	GAD according to DSM-IV criteria	Prefer venlafaxine, paroxetine Treatment duration 24-28 weeks Psychotherapy: CBT	Adults, children and adolescents	Expert group	NA	NA	USA	Allgulander C.-2003 [76]
Meta-analyses								
89% (PRISMA) 82% (R-AMSTAR)	Trouble anxieux généralisé	Adults: prefer imipramine, paroxetine, venlafaxine.	Adults	Randomised controlled trials review and meta-analysis	NA	Yes	Brazil	Kapczinski FFR.-2009 [58]
74% (PRISMA) 66% (R-AMSTAR)	Depression and anxiety disorders	AD are more effective than psychotherapy.	Adults	Systematic review and meta-analysis of 67 randomised clinical trials	NA	NA	Netherlands	Cuijpers P.-2013 [72] ²
63% (PRISMA) 68% (R-AMSTAR)	GAD without comorbidity of DSM-IV-TR axe I	AD effective to treat GAD: Imipramine, venlafaxine, paroxetine.	Any age, sexe, ethnic group or nationality	Systematic review and meta-analysis	No	No conflict of interest	Brazil	Schmitt R.-2004 [88]

AD: antidepressant; CBT: cognitive behavioral therapy; COI: conflicts of interest; GAD: generalised anxiety disorder; NA: not available; NSRI: noradrenaline, serotonin reuptake inhibitors; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; UK: United Kingdom; USA: United States of America.

¹Articles from grey literature review.

²Articles dealing both with anxiety and depressive disorders.

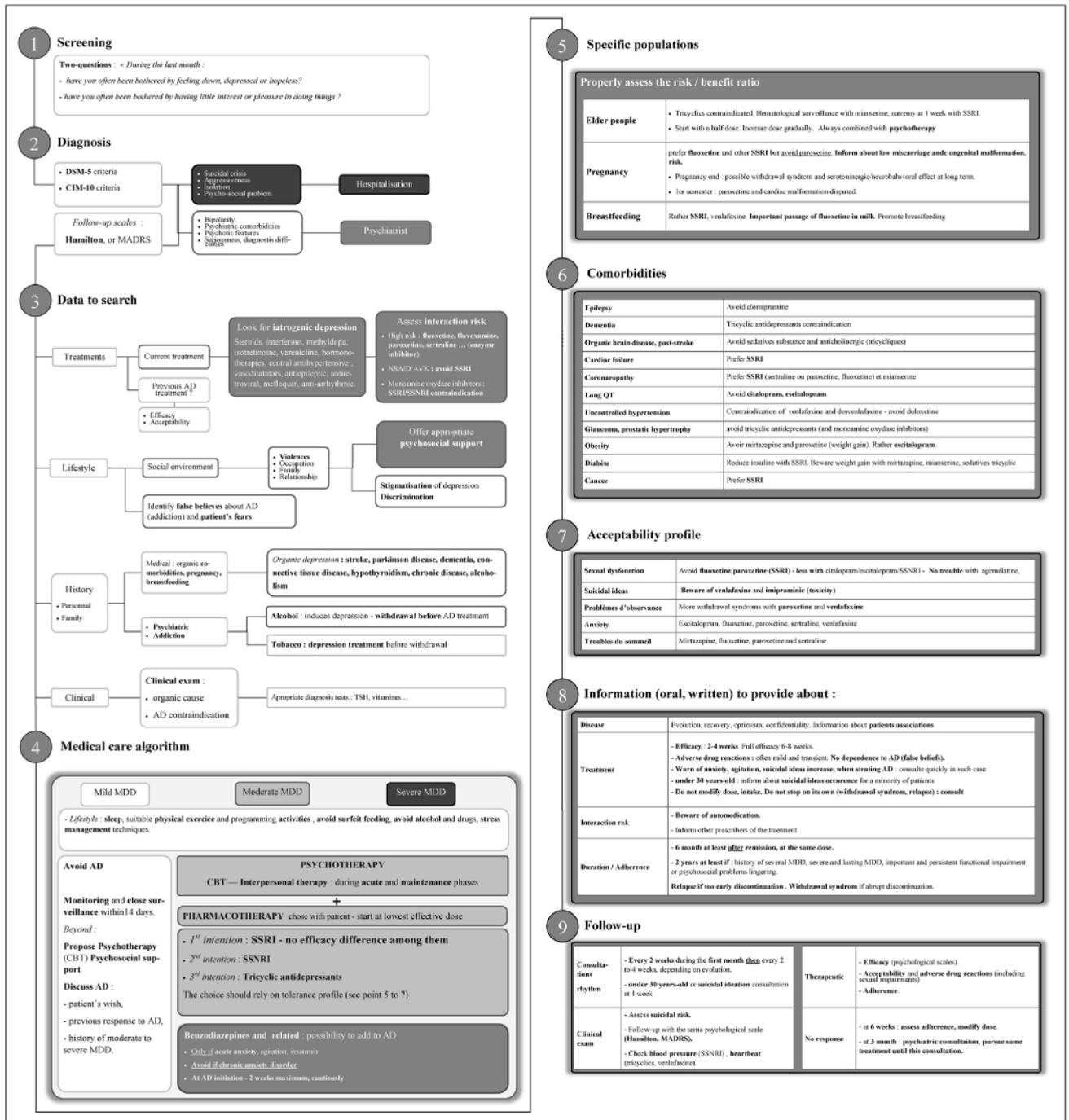


FIGURE 2
 Algorithm for the management of major depressive disorder in primary care

sertraline in first intention, is not controversial in any other study. Besides, reasons to avoid venlafaxine and paroxetine prescription due to the risk of withdrawal syndrome or toxicity seems to be relevant in primary care practice, and results from the best meta-analysis are based on effectiveness only [58].

Most good-evidence guidelines recommend a treatment duration of at least 12 months [57,73,74]. Guidelines consider benzodiazepines use as controversial and advocate for short duration use at the beginning of an antidepressant treatment, in the acute phase [57,75,76].

Psychotherapy can be an alternative to pharmacotherapy: its effectiveness is equivalent for CBT [57,72,75]. The patient preference and motivation for treatment should thus be discussed. Guidelines enabled us to synthesize the most important clinical data to look for before treating, the information to provide, and follow-up to schedule. These detailed data are provided in the GAD management guide realized (figure 3). Before prescribing, psychiatric data such as suicidal ideas, isolation, addiction, or other psychiatric condition, should be explored to determine whether a hospitalization or the transfer to a psychiatrist is necessary. In the same way as for the depression, identifying false beliefs about antidepressants, patient's fears about its disease, and information to provide to the patient about his treatment and his condition, should contribute to the improvement of treatment adherence. Schedule the follow-up with

patients also essential to improve treatment adherence and disease outcome.

Discussion

This is the first meta-review characterizing the main features of primary care management of diseases leading to antidepressants prescription, to implement decision algorithms through a website designed to be used during GPs consultations. According to the review performed, the best prescription pattern is the association of SSRI (or SSNRI in second intention) with CBT for severe to moderate MDD in primary care. The comparable effectiveness of antidepressant and CBT in GAD management for most impairing troubles was highlighted. This meta-review also highlights all the consultation tips and skills before and after prescription, including patient information.

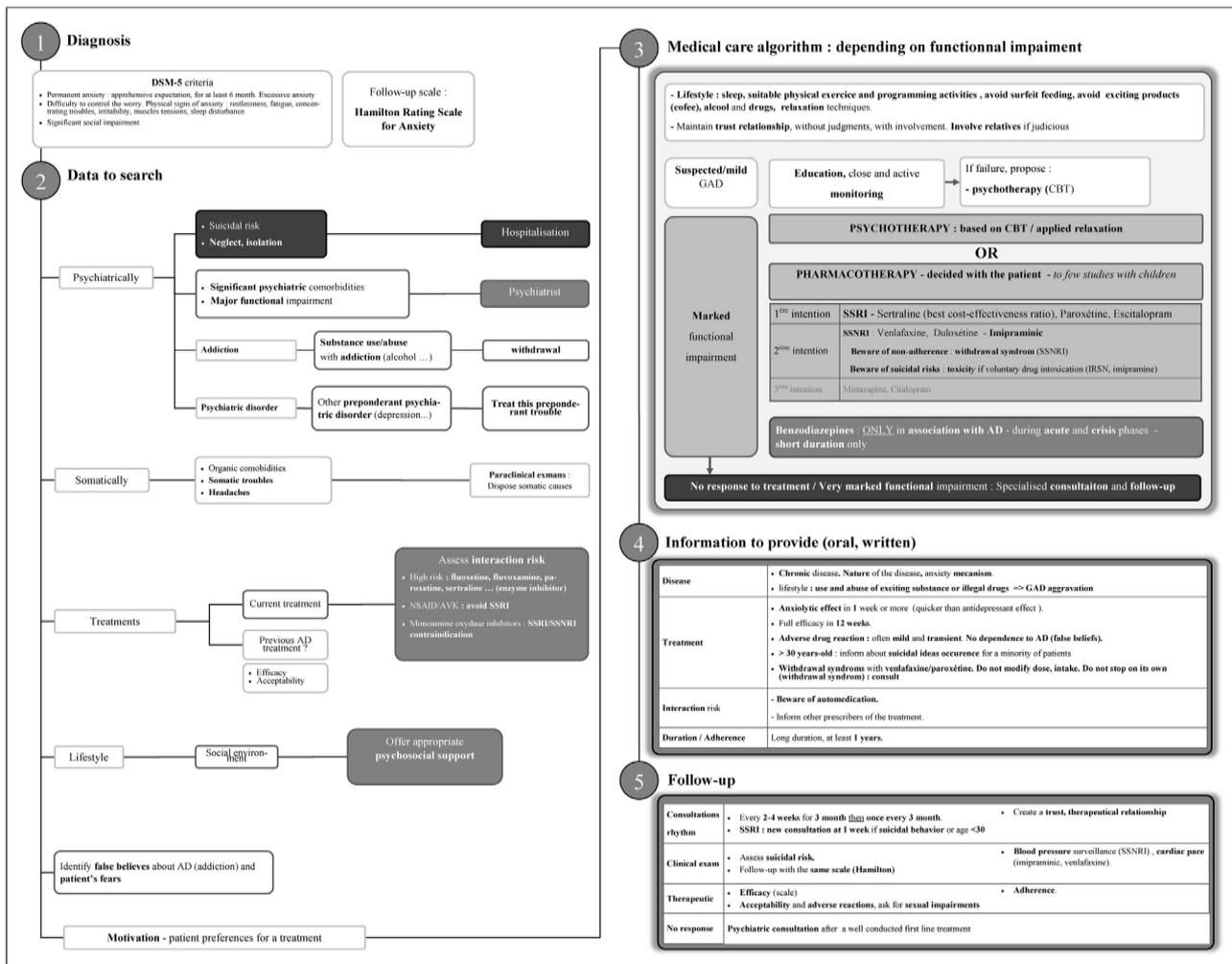


FIGURE 3 Algorithm for the management of generalized anxiety disorder in primary care

Most articles based their disease definition on the DSM-IV-TR [59] since the studies and trials they included were set up before the DSM-5 publication [77]. In the DSM-5, for MDD diagnosis, bereavement is not an exclusion criterion anymore [78]. No substantial changes have occurred for GAD criteria [78]. According to the psychiatry experts, DSM-5 should be used by GPs, since it should become the new standard. The planned evaluation of GPs expectancies and satisfaction before broadcasting this tool as a website should explore, in particular, their point of view on DSM-5 use.

Meta-reviews usually include useful articles to enhance GPs access to evidence-based medicine [79]. Besides, the meta-review's method is suited to make a synthesis aiming to support clinical practice [43–45].

Even if meta-reviews can be prone to several weakness, already underlined [42,49–51], we tried to avoid them by following the PRISMA statement for its proceeding: we appraised the quality of included studies, we described the narrative synthesis process, we explored several databases, and we planned an up-to-date process. Best-evidence articles included had a high rating, up to 93%.

Our meta-review was focused on primary care outpatients only. Most meta-analyses were conducted from clinical trials [63,64], and only one included specifically primary care clinical trials [61]. Nonetheless, data from these explicit primary care articles were prioritized in case of discrepancy. Guidelines provided distinct recommendations for either inpatients or outpatients, enabling primary care data distinction. British guidelines of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [56,57] have the best-evidence in our study, and most of our algorithm is based on its primary care data. To illustrate that point, one difficulty was to decide was between the recommendation of the use of any SSRI, as advocated in the only primary care Cochrane meta-analysis on antidepressants [61], or the preference for escitalopram and sertraline, as suggested in Cipriani et al. meta-analysis [63]. Both were almost equally evaluated. We chose to prioritize primary care data from Arroll et al. Cochrane Review of primary care trials. It was also confirmed by the psychiatry experts that aroused the necessity to refer to studies realized in real clinical practice context. Besides, GPs should choose the most appropriate SSRI, depending on the

adverse drug reaction profile adequacy with patient's co-prescription and medical history. For instance, escitalopram, which is advocated in Cipriani's meta-analyses, should not be proposed as a default first intention choice before the GP lead his clinical reflection on QT lengthening risk of his patient.

Potential for selection and publication biases was considered during the whole review process by exploring international literature. Besides, 32% of the selected articles were extracted from grey literature, limiting publication bias. The two algorithms were established after a narrative synthesis with a pre-defined method [55], built after a GPs expert group to match GPs expectancies. To limit interpretation and subjectivity biases, the algorithms designed by a GPs expert group were based on the systematic meta-review that provided the hierarchized content of the algorithms thanks to the quality assessment.

Based on the synthesis of this meta-review, we created a set of tools to accompany GPs during their consultation: one algorithm for the management of MDD and one for the management of GAD. These algorithms are designed to provide an answer to GPs difficulties in dealing with these conditions [23,30]. They will be implemented in a global project of a psychotropic drug prescription support website in French, accessible to GPs during their consultation. These algorithms will be used as a basis of the website content and architecture. An expert group of GPs and psychiatrists will assess the beta-version of the website. Then, a sample of GPs will evaluate the website content, relevance and ergonomic for daily practice, before its larger broadcast. Besides, an intervention study will assess the impact of the implementation of the website on psychotropic drugs prescription patterns improvement.

Acknowledgement: we would like to thank Pr Laurent Schmitt from the psychiatry department of Toulouse University Hospital, and Dr Maurice Bensoussan, psychiatrist in ambulatory care, for their expertise in the psychiatric field. We would also like to thank Dr Maryse Lapeyre-Mestre from the pharmacology department of Toulouse University Hospital for her precious methodological advices during this work.

Role of the funding source: no funding was required for this study.

Disclosure of interest: the authors declare that they have no competing interest.

References

- [1] Beck CA, Williams JVA, Wang JL, Kassam A, El-Guebaly N, Currie SR, et al. Psychotropic medication use in Canada. *Can J Psychiatry* 2005;50:605–13.
- [2] Patten SB, Wang JL, Williams JVA, Lavorato DH, Beck CA, Bulloch AGM. Frequency of antidepressant use in relation to recent and past major depressive episodes. *Can J Psychiatry* 2010;55:532–5.
- [3] Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the united states from 1999–2012. *JAMA* 2015;314:1818–31. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.13766>.
- [4] Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European study of the epidemiology

- of mental disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;21-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>.
- [5] Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:38-46. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0047.2004.00329.x>.
- [6] Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France: résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/(ESEMeD) en population générale. *Encephale* 2005;31:195-206. [http://dx.doi.org/10.1016/S0013-7006\(05\)82386-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0013-7006(05)82386-3).
- [7] Mojtabai R, Olfson M. National patterns in antidepressant treatment by psychiatrists and general medical providers: results from the national comorbidity survey replication. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1064-74.
- [8] Kjosavik SR, Hunskaar S, Aarstrand D, Ruths S. Initial prescription of antipsychotics and antidepressants in general practice and specialist care in Norway. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:459-65. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01697.x>.
- [9] Ohayon MM, Caulet M, Priest RG, Guilleminault C. Psychotropic medication consumption patterns in the UK general population. *J Clin Epidemiol* 1998;51:273-83.
- [10] Magalon-Bingenheimer K, Magalon D, Zendjidian X, Boyer L, Griguer Y, Lançon C. [Depression in general practitioner]. *Presse Med* 2013;42:419-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.09.008>.
- [11] Grolleau A, Cougnard A, Bégaud B, Verdoux H. [Psychotropic drug use and correspondence with psychiatric diagnoses in the mental health in the general population survey]. *Encephale* 2008;34:352-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2007.07.011>.
- [12] Dezetter A, Briffault X, Bruffaerts R, De Graaf R, Alonso J, König HH, et al. Use of general practitioners versus mental health professionals in six European countries: the decisive role of the organization of mental health-care systems. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2013;48:137-49. <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-012-0522-9>.
- [13] Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert Ph. La dépression en France - enquête Anadep 2005. St-Denis: INPES; 2009 [208 p].
- [14] Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009;374:609-19. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60879-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60879-5).
- [15] Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:19-29.
- [16] Tylee A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:139-51.
- [17] Patten SB, Esposito E, Carter B. Reasons for antidepressant prescriptions in Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:746-52. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1385>.
- [18] Briffault X, Morvan Y, Rouillon F, Dardennes R, Lamboy B. [Use of services and treatment adequacy of major depressive episodes in France]. *Encephale* 2010;36:D48-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2008.10.011>.
- [19] Hérique A, Kahn J-P. [Guidelines and reality in practical use of and compliance to antidepressants in the treatment of depression: incidence survey in Lorraine and Champagne-Ardenne (France)]. *Encephale* 2009;35:73-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2007.12.010>.
- [20] Mercier A, Benichou J, Auger-Aubin I, Lebeau J-P, Houivet E, Van Royen P, et al. How do GP practices and patient characteristics influence the prescription of antidepressants? A cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry* 2015;14:3. <http://dx.doi.org/10.1186/s12991-015-0041-7>.
- [21] Fernández A, Haro JM, Martínez-Alonso M, Demyttenaere K, Brugha TS, Autonell J, et al. Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2007;190:172-3. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.106.023507>.
- [22] Mercier A, Kerhuel N, Stalnikiewicz B, Aulanier S, Boulnois C, Bécrot F, et al. [Obstacles to effective treatment of depression. A general practitioners' postal survey in the north-west region of France]. *Encephale* 2010;36(2):D73-82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2009.04.002>.
- [23] Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau J-P, Van Royen P, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a qualitative study among French GPs. *BMC Fam Pract* 2011;12:99. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-12-99>.
- [24] Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet Lond Engl* 2003;362:1225-30. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14546-1).
- [25] Bassand J-P, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs. "impressionist" medicine: how best to implement guidelines. *Eur Heart J* 2005;26:1155-8. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehi262>.
- [26] Trépos J-Y, Laure P. Médecins généralistes et recommandations médicales: une approche sociologique. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:S221-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2008.04.007>.
- [27] van Dijk MK, Oosterbaan DB, Verbraak MJPM, Hoogendoorn AW, Penninx BWJH, van Balkom AJLM. Effectiveness of the implementation of guidelines for anxiety disorders in specialized mental health care. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:69-80. <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12338>.
- [28] Kendrick T, Stuart B, Newell C, Geraghty AWA, Moore M. Did NICE guidelines and the Quality Outcomes Framework change GP antidepressant prescribing in England? Observational study with time trend analyses 2003-2013. *J Affect Disord* 2015;186:171-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.052>.
- [29] Gagliardi AR, Brouwers MC. Integrating guideline development and implementation: analysis of guideline development manual instructions for generating implementation advice. *Implement Sci IS* 2012;7:67. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-7-67>.
- [30] Mercier A, Aubin Auger I, Stalnikiewicz B, Aulanier S, Kerhuel N, Boulnois C, Hermil JL, Czernichow P. Satisfaction des généralistes sur la prise en charge des patients déprimés. *Exercer* 2009;20:100-5.
- [31] Eberhart-Phillips J, Hall K, Herbison G, Jenkins S, Lambert J, Ng R, et al. Internet use amongst New Zealand general practitioners. *N Z Med J* 2000;113:135-7.
- [32] Bennett NL, Casebeer LL, Kristofco R, Collins BC. Family physicians' information seeking behaviors: a survey comparison with other specialties. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005;5:9. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6947-5-9>.
- [33] MacWalter G, McKay J, Bowie P. Utilisation of internet resources for continuing professional development: a cross-sectional survey of general practitioners in Scotland. *BMC Med Educ* 2016;16:24. <http://dx.doi.org/10.1186/s12909-016-0540-5>.
- [34] Sim MG, Khong E, Jiwa M. Does general practice Google? *Aust Fam Physician* 2008;37:471-4.
- [35] Magrabi F, Coiera EW, Westbrook JL, Gosling AS, Vickland V. General practitioners' use of online evidence during consultations. *Int J Med Inf* 2005;74:1-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2004.10.003>.
- [36] European Commission. Information society and media directorate general: benchmarking ICT use among general practitioners in Europe: final report; 2008.
- [37] CESSIM.. 3^e baromètre sur l'utilisation professionnelle des support numériques par le corps médical; 2011.
- [38] Gilbert R, Jeanmougin P, Hamouda AB, Bercherie J, Valencia JSS, Baruch D. Outils d'aide à la décision clinique. *Rev Prat Med Generale* 2014;28:638-42.
- [39] Sepulchre C, Bouniton M, Collette G, Vanmeerbeek M, Giet D. [Some Websites frequently used in general practice]. *Rev Med Liege* 2006;61:520-37.
- [40] Jeanmougin P, Aubert JP, Le Belj, Nougairède M. [Antibiotic: a tool for rational antibiotic therapy in primary care]. *Rev Prat* 2012;62:978.

- [41] Becker L, Oxman A. Chapter 22: overviews of reviews. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handb Syst Rev Interv Version 5.10 Update*. March 2011. 2011.
- [42] Hartling L, Chisholm A, Thomson D, Dryden DM. A descriptive analysis of overviews of reviews published between 2000 and 2011. *PLoS One* 2012;7:e49667. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0049667>.
- [43] Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:15. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-11-15>.
- [44] Hartling L, Vandermeer B, Fernandes RM. Systematic reviews, overviews of reviews and comparative effectiveness reviews: a discussion of approaches to knowledge synthesis. *Evid-Based Child Health Cochrane Rev J* 2014;9:486-94. <http://dx.doi.org/10.1002/ebch.1968>.
- [45] Silva V, Grande AJ, Martimbianco ALC, Riera R, Carvalho APV. Overview of systematic reviews - a new type of study: part I: why and for whom? *Sao Paulo Med J* 2012;130:398-404.
- [46] Gopalakrishnan S, Ganeshkumar P. Systematic reviews and meta-analysis: understanding the best evidence in primary healthcare. *J Fam Med Prim Care* 2013;2:9-14. <http://dx.doi.org/10.4103/2249-4863.109934>.
- [47] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- [48] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *Grey matters: a practical search tool for evidence-based medicine* [Internet]; 2012.
- [49] Thomson D, Russell K, Becker L, Klassen T, Hartling L. The evolution of a new publication type: Steps and challenges of producing overviews of reviews. *Res Synth Methods* 2010;1:198-211. <http://dx.doi.org/10.1002/jrsm.30>.
- [50] Pieper D, Buechter R, Jerinic P, Eikermann M. Overviews of reviews often have limited rigor: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2012;65:1267-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.06.015>.
- [51] Pieper D, Antoine S-L, Neugebauer EAM, Eikermann M. Up-to-dateness of reviews is often neglected in overviews: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2014;67:1302-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.08.008>.
- [52] The AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of guidelines for research and evaluation II - instrument; 2009;p. 1-56 [AGREE Res Trust].
- [53] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- [54] Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for Grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91. <http://dx.doi.org/10.2174/1874210601004020084>.
- [55] Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. In: ESRC Methods Programme; 2006.
- [56] Clinical Excellence NICE, The British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists. *Depression in adults: the treatment and management of depression in adults*; 2009.
- [57] Clinical Excellence NICE, The British Psychological Society, The Royal College of Psychiatrists. *Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults*; 2011.
- [58] Kapczinski F, Silva De Lima J, Souza, Miralha, Batista. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003592.
- [59] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- [60] World Health Organization. *International classification of diseases version 10 (ICD-10)*; 2010.
- [61] Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007954. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007954>.
- [62] Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, McIntyre RS, Milev R, Ramasubbu R, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect* 2009;117:526-43.
- [63] Cipriani A, Furukawa T, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis (brief record). *Lancet* 2009;373:746-58. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5).
- [64] Ramsberg J, Asseburg C, Henriksson M. Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One* 2012;7:e42003.
- [65] New Zealand Guidelines Group. Identification of common mental disorders and management of depression in primary care: an evidence-based best practice guideline. N Z Guidel Group 2008.
- [66] Härter M, Klesse C, Bermejo I, Schneider F, Berger M. *Unipolar Depression*; 2010;107.
- [67] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, Cowen PJ, Howard L, Lewis G, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008;22:343-96. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881107088441>.
- [68] Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé - ANAES. *Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire*; 2002.
- [69] Ministry of Health, Malaysia. *Management of Major Depressive Disorder - Clinical Practice Guidelines*; 2007.
- [70] Oestergaard S, Moldrup C. Optimal duration of combined psychotherapy and pharmacotherapy for patients with moderate and severe depression: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2011;131:24-36.
- [71] de Maat SM, Dekker J, Schoevers RA, de Jonghe F. Relative efficacy of psychotherapy and combined therapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2007;22:1-8.
- [72] Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013;12:137-48.
- [73] Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Allgulander C, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9:248-312.
- [74] Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JRT, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005;19:567-96.
- [75] Haute Autorité de santé - H.A.S. *Affections psychiatriques de longue durée - troubles anxieux graves*; 2007.
- [76] Allgulander C, Bandelow B, Hollander E, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, et al. WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Spectr* 2003;8:53-61.
- [77] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. Washington, DC: American psychiatric Association; 2013.
- [78] Kronish IM, Shah RN, Moise N. What should primary care providers know about the changes in DSM-5? *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:30. <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-016-0666-5>.
- [79] Davies K. Evidence-based medicine: is the evidence out there for primary care clinicians? *Health Inf Libr J* 2011;28:285-93. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-1842.2011.00954.x>.

Étude 3 : Prise en charge de la dépression de l'enfant et l'adolescent en soins premiers.

Présentation de l'étude

Driot D, Nguyen-Soenen J, Costes M, Pomier M, Birebent J, Oustric S, Dupouy J. Prise en charge de la dépression de l'enfant et l'adolescent en soins premiers : une méta-revue systématique de la littérature. Encephale. févr 2020;46(1):41-54. (112)

Objectif

L'objectif de cette étude était d'élaborer un guide pratique de prise en charge de la dépression de l'enfant et de l'adolescent destiné aux MG, adapté à leurs conditions d'exercice.

Méthode

Une méta-revue systématique a été réalisée selon les recommandations PRISMA. Les bases de données Pubmed, Cochrane et Web of Science ont été explorées. Chaque étape a été réalisée indépendamment par deux chercheurs selon PRISMA. Les articles, publiés entre 2002 et 2015, traitant de la prise en charge en soins premiers de patients de 6 à 18 ans ayant un diagnostic d'EDC étaient inclus. Les grilles AGREE II, PRISMA et R-AMSTAR ont été utilisées pour évaluer la qualité méthodologique des études.

Résultats

Trente-huit articles ont été inclus : 12 recommandations, 5 revues systématiques et 21 méta-analyses. Pour un EDC léger, une thérapie de soutien et une surveillance sont préconisées pendant 4 à 6 semaines. Pour un EDC modéré à sévère, le jeune patient doit être orienté vers un spécialiste. Le traitement indiqué est une psychothérapie qui peut être combinée avec de la fluoxétine, avec une réévaluation entre 4 et 8 semaines. Un guide élaboré à partir des données les mieux évaluées de la littérature a été créé pour aider le MG dans la prise en charge d'un EDC de l'enfant et de l'adolescent. Des données sur les thérapies médiées par internet sont prometteuses et nécessitent de plus amples études.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Prise en charge de la dépression de l'enfant et l'adolescent en soins premiers : une méta-revue systématique de la littérature

Management of child and adolescent depression in primary care: A systematic meta-review

D. Driot^{a,b,*}, J. Nguyen-Soenen^a, M. Costes^a, M. Pomier^a,
J. Birebent^a, S. Oustric^{a,b}, J. Dupouy^{a,b}

^a Département universitaire de médecine générale, faculté de médecine, 133, route de Narbonne, 31062 Toulouse cedex, France

^b UMR 1027 Inserm, université Paul-Sabatier, 37, allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 12 février 2019

Accepté le 24 juillet 2019

Disponible sur Internet le 25 septembre 2019

Mots clés :

Enfant

Médecine générale

Trouble dépressif

Revue systématique

RÉSUMÉ

Objectif. – Élaborer un guide pratique de prise en charge de la dépression de l'enfant et de l'adolescent destiné aux médecins généralistes, adapté à leurs conditions d'exercice, implémentable sur un site internet d'aide à la prise en charge des principales pathologies mentales rencontrées en soins premiers.

Méthode. – Une méta revue systématique a été réalisée selon les recommandations PRISMA. Les bases de données Pubmed, Cochrane et *Web of Science* ont été explorées. Chaque étape a été réalisée indépendamment par deux chercheurs. Étaient inclus les articles, publiés entre 2002 et 2015, traitant de la prise en charge en soins premiers de patients de 6 à 18 ans ayant un diagnostic d'épisode dépressif caractérisé. Les grilles AGREE II, PRISMA et R-AMSTAR ont été utilisées pour évaluer la qualité méthodologique des études. Trente-huit articles ont été inclus : 12 recommandations, cinq revues systématiques et 21 méta analyses.

Résultats. – Les données ont été synthétisées sous la forme d'un guide pratique destiné aux médecins généralistes. Pour un épisode dépressif caractérisé léger, une thérapie de soutien et une surveillance sont préconisées pendant quatre à six semaines. Pour un épisode dépressif caractérisé modéré à sévère, le jeune patient doit être orienté vers un spécialiste. Le traitement indiqué est une psychothérapie qui peut être combinée avec de la fluoxétine, avec une réévaluation entre 4 et 8 semaines.

Conclusion. – Un guide élaboré à partir des données les mieux évaluées de la littérature a été créé pour aider le médecin généraliste dans la prise en charge d'un épisode dépressif caractérisé de l'enfant et de l'adolescent.

© 2019 L'Encéphale, Paris.

ABSTRACT

Objective. – To develop a practical guide for the management of child and adolescent depression for general practitioners (GPs), suited to their practice frame, that can be implemented on a website aimed to help GPs to manage the main mental disorders encountered in primary care.

Method. – A systematic meta-review was performed as recommended by the PRISMA statement. Each step, articles' selection, inclusion, methodological assessment and data extraction for the narrative synthesis was independently performed by two researchers. A study protocol was registered on PROSPERO (number CRD42016042710). The databases Pubmed, Cochrane and Web of Science were explored. Each step was performed independently by two researchers following PRISMA. Meta-analyses and systematic reviews (including guidelines based on a systematic review), published between 2002 and 2015, in English or French, dealing with the therapeutic management, in primary care, of patients aged 6 to 18 years old with a major depressive disorder (MDD) were included. Grey literature was explored searching

Keywords:

Child

General practice

Depressive disorder

Systematic review

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : damien.driot@dumg-toulouse.fr (D. Driot).

the websites of national and international health agencies, learned societies, and article references. The methodological and report qualities were assessed using the AGREE II, PRISMA checklist and R-AMSTAR grid. A narrative synthesis was performed to produce the practical guide, prioritizing data from the best evaluated articles. An expert group of GPs' and one child psychiatrist validated the guide in its final form.

Results. – Thirty-eight studies were included: 12 recommendations, 5 systematic reviews and 21 meta-analyses. The best evaluated guideline had an AGREE-II assessment of 81%, and the best evaluated meta-analysis had an assessment of 86% for R-AMSTAR and 96% for PRISMA. The average scores of the R-AMSTAR and PRISMA assessments were 65% and 72% respectively. The average score of the AGREE II grid assessment was 57%. The data were synthesized into a practical guide for the GPs' practice, corresponding to the different consultation times. MDD diagnosis should be done on the DSM or ICD basis. The Childrens' Depression Rating Scale-revised or the Revised Beck Depression Inventory are useful in primary care for MDD appraisal in children and adolescents. For mild MDD a supportive psychotherapy and surveillance for 4 to 6 weeks is preconized in primary care. In the absence of improvement, a specific and structured psychotherapy is recommended, and the patient should be addressed to a child psychiatrist. For moderate to severe MDD, the young patient should be addressed to a specialist in child psychiatry. A psychotherapy, which can be associated with fluoxetine, especially in adolescents, is indicated with a reevaluation of the pharmacological treatment between 4 to 8 weeks. A weekly follow-up by the GP is recommended during the first month, especially after the initiation of an antidepressant to assess the suicidal risk. Beyond the first month, a consultation should be scheduled every two weeks.

Conclusion. – A clinical guide was created from the best evidence-based data to help GPs in the management of child and adolescent MDD. A French-language website, aimed to assist GPs in mental disease management and available during their consultation, will be created based on the compilation of this meta-review with other similar meta-reviews.

© 2019 L'Encéphale, Paris.

1. Introduction

En France et au Canada, les troubles de l'humeur concernent environ 5 % des enfants et adolescents [1–3] et les demandes de soins ne cessent d'augmenter [4]. Le délai d'attente pour obtenir une consultation de psychiatrie ou pédopsychiatrie est un des principaux obstacles [4,5] expliquant probablement l'implication majeure des médecins généralistes dans la prise en charge du trouble dépressif chez l'enfant et l'adolescent [4] et l'initiation d'antidépresseurs [6].

Quelques pays ont émis des recommandations spécifiques à la prise en charge de la dépression chez l'enfant et l'adolescent en soins premiers [7,8] avec des divergences sur la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé [9]. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié une recommandation en 2014 sur les manifestations dépressives à l'adolescence [7]. Il n'existe pas de telle recommandation spécifique aux soins premiers au Canada [9]. Malgré leur existence, plusieurs facteurs limitent le recours des médecins généralistes aux recommandations en pratique courante [10]. Pourtant, une amélioration des pratiques cliniques a été démontrée quand des recommandations de bonne pratique clinique étaient appliquées par les praticiens, notamment en santé mentale [11,12]. S'ils reconnaissent leur utilité, le besoin d'adapter le format de ces recommandations au cadre de la consultation des médecins généralistes est à été souligné [13]. Ainsi, une meilleure focalisation sur la manière la plus adéquate d'implémenter ces guides en pratique quotidienne pourrait favoriser leur utilisation par les praticiens [14]. Des outils spécifiques adaptés aux consultations en soins premiers comme des guides pratiques pendant la consultation et des conseils de prescription pourraient aider les médecins généralistes à améliorer leur prise en charge de ces jeunes patients [15]. Des outils de ce type, destinés à être implémentés via un site internet disponible en consultation, de plus en plus utilisés par les médecins généralistes [16,17], ont déjà été créés pour la prise en charge de pathologies mentales chez l'adulte [18,19].

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les éléments importants d'une prise en charge optimale (diagnostic, traitement, suivi) de la dépression chez les enfants et les adolescents afin d'élaborer un algorithme pratique, adapté au cadre de la

consultation du médecin généraliste, pouvant être implémenté via un site internet d'aide à la décision médicale concernant la prise en charge des principales pathologies mentales rencontrées en soins premiers.

2. Méthode

Nous avons réalisé une méta revue systématique de la littérature. Cette méthode [20], consiste à réaliser une synthèse des méta analyses et des revues systématiques, pour obtenir les données les plus pertinentes, validées et synthétiques pour la pratique, notamment dans le champ des soins premiers [21]. Cette méta revue a été effectuée selon un processus issu des recommandations PRISMA [22] en tenant compte aux différentes étapes des spécificités propres à l'exercice en soins de premier recours [21]. Nous avons aussi inclus des recommandations de pratique clinique réalisées à partir de revues systématiques pour s'appuyer sur des données pertinentes pour l'exercice médical. Le protocole d'étude a été enregistré sur PROSPERO, base de données internationale d'enregistrement des protocoles de revues systématiques (<https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>), sous le numéro CRD42016042710.

Les critères d'inclusion des articles étaient les suivants :

- types d'articles : revues systématiques, méta analyses et recommandations de bonne pratique clinique ;
- dates de publication : 1^{er} janvier 2002 au 13 novembre 2015 ;
- langue : français ou anglais ;
- population : enfants ou adolescents (6–18 ans) consultant en médecine générale ;
- interventions étudiées : prise en charge, en soins premiers, diagnostique/dépistage et thérapeutique pharmacologique et non pharmacologique, associée au suivi, à l'accompagnement et à la surveillance à mettre en place. Informations essentielles à fournir au patient et à son entourage ;
- pathologie concernée : premier épisode dépressif caractérisé chez l'enfant ou l'adolescent, selon les critères du DSM-5 [23] ou une version antérieure selon l'ancienneté de l'article.

Trois bases ont été explorées : PubMed, Cochrane et Web of Science. Les bases de données ont été explorées le 13 novembre 2015. Les équations de recherche étaient :

- sur Pubmed : ((« Child » [Mesh] or « Adolescent » [Mesh]) and (« Depression » [Mesh] or « Depressive Disorder » [Mesh]) and (« Guideline » [Publication Type] or « Practice Guidelines as Topic » [Mesh] or « Meta-Analysis » [Publication Type] or « Meta-Analysis as Topic » [Mesh] or « Review Literature as Topic » [Mesh] or « Review » [Publication Type]) and (« General Practitioners » [Mesh] or « General Practice » [Mesh] or « Physicians, Primary Care » [Mesh] or « Patient Care Management » [Mesh] or « Antidepressive Agents » [Mesh] or « Psychotherapy » [Mesh] or « Drug Prescriptions » [Mesh] or « Drug Utilization » [Mesh])). Languages : French, English. From 2002/01/01 to 2015/11/13 ;
- sur Web of Science : TS=((child or adolescent) and (depress*) and (guideline* or meta-analysis or « systematic review ») and

(antidepress* or *therap* or prescription* or manag* or « primary care » or « general practitioners » or « general practice » or « family practice »)). Refined by : Languages : (English or French). Timespan = 2002–2015 ;

- sur Cochrane : title, abstract, keywords : (child or adolescent) and depress*. Publication year from 2002 to 2015.

La littérature grise a également été explorée par une recherche sur les sites internet des sociétés savantes, les agences de santé et du médicament, nationales et internationales, identifiés par l'Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé [24]. Les mots clés suivants ont été utilisés : depress*, child*, adolesc*, antidepress*. Les références bibliographiques des articles inclus ont été analysées.

La sélection des articles s'est faite de façon indépendante par les deux chercheurs en deux étapes, après une première lecture des titres et résumés des articles, puis du texte entier. Lors de la

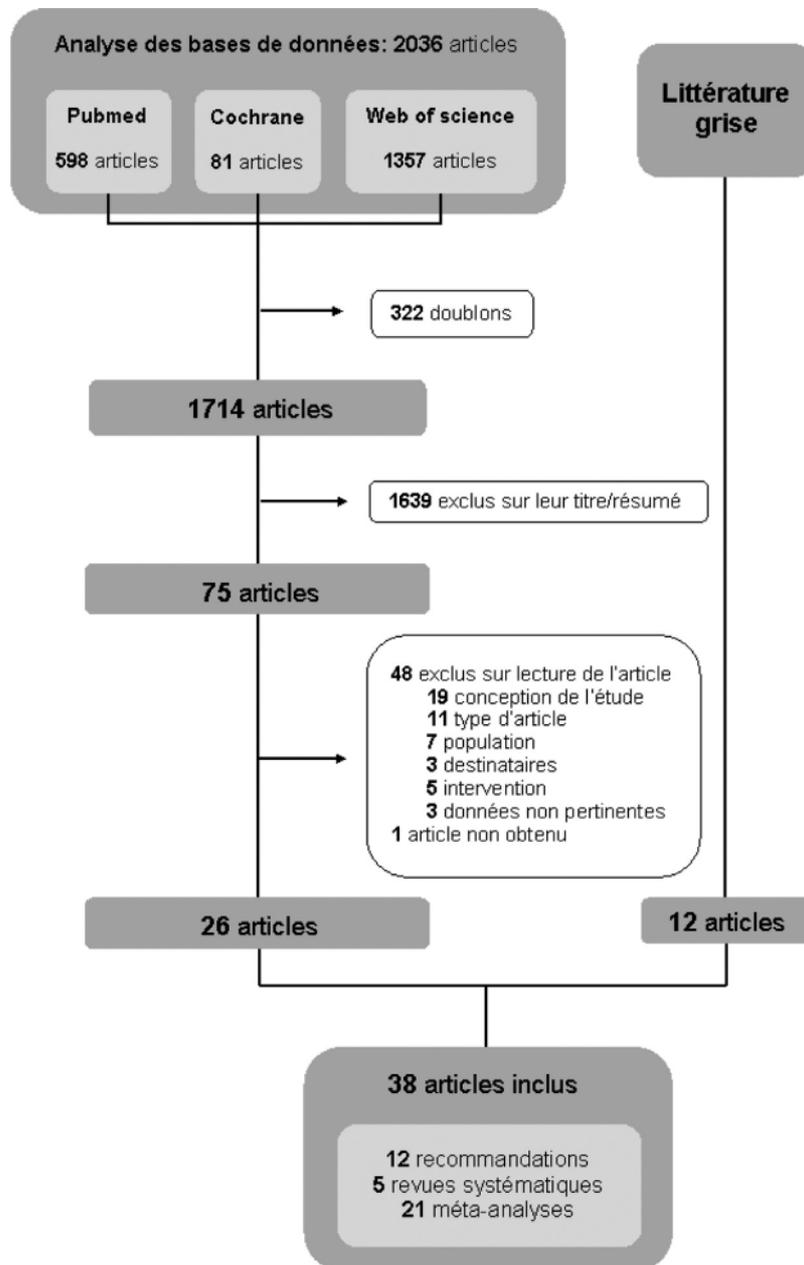


Fig. 1. Diagramme de flux.

mise en commun, en cas de désaccord, un troisième chercheur était consulté.

Pour chaque article sélectionné, la méthode et la qualité du rapport ont été évaluées pour mieux contrôler la qualité de la méta revue [21]. La grille AGREE II [25] a été utilisée pour les recommandations de bonne pratique clinique. Pour les méta analyses et les revues systématiques, la qualité du rapport a été évaluée selon la check-list PRISMA [22] et la qualité méthodologique selon la grille R-AMSTAR [26].

Une synthèse narrative [27] a été réalisée en classant les données de chaque article dans une grille construite a priori, selon les catégories suivantes : diagnostic/dépistage, cadre de prescription, données à rechercher en début de consultation, indication des traitements (pharmacologique ou non), situations où les antidépresseurs sont à éviter, type de prise en charge, conditions pratiques de mise en œuvre, information à délivrer, suivi du patient, et situations particulières.

L'analyse des articles a permis de hiérarchiser les données selon leur niveau d'évaluation puis de créer un guide de prise en charge de la dépression de l'enfant et de l'adolescent à partir des données issues des articles les mieux évalués. Un groupe d'expert en médecine générale a synthétisé le contenu et la forme du guide pour l'adapter à la pratique de la médecine générale. Un expert en pédopsychiatrie a validé le guide sous sa forme finale.

3. Résultats

Au total, 38 articles ont été inclus dans la méta revue (Fig. 1). Concernant les évaluations des articles, la recommandation de bonne pratique clinique la mieux évaluée avait un score AGREE-II à 81 % [8] et la méta-analyse la mieux évaluée avait un résultat de 86 % pour R-AMSTAR et de 96 % pour PRISMA [28]. La moyenne globale des scores des grilles R-AMSTAR et PRISMA étaient respectivement de 65 % et 72 %. La moyenne globale des scores de la grille AGREE II était de 57 %. Les principales caractéristiques des articles, les principaux résultats ainsi que leur évaluation méthodologique ont été résumés dans les Tableaux 1 et 2.

3.1. Diagnostic

Les critères diagnostics se basaient sur le DSM [29], notamment la quatrième version révisée étant donné la date de publication retenue des articles ou la CIM-10 [30]. Une autre échelle est plus spécifique de l'enfant : la *Children's Depression Rating Scale-Revised* (6–12 ans) [31] et une de l'adolescent : la *Revised Beck Depression Inventory* [32].

3.2. Prise en charge

Dans l'épisode dépressif caractérisé léger, une thérapie de soutien et une surveillance est préconisée pendant 4 à 6 semaines [7,8,33–35]. S'il n'y a pas d'amélioration, une thérapie spécifique (Thérapie-Cognitivo-Comportementale, Thérapie Interpersonnelle ou Thérapie Familiale) [34,36–38] et un avis spécialisé sont recommandés [7,8,33,39].

Dans l'épisode dépressif caractérisé modéré et sévère, il est recommandé d'orienter le jeune patient vers un spécialiste [8,33–36,40]. Le traitement indiqué est soit une psychothérapie spécifique [8,33,36,40] en particulier chez l'enfant, soit un traitement combiné (fluoxétine et psychothérapie) [8,36,37] notamment chez l'adolescent, avec pour objectif d'utiliser la dose minimale efficace [8]. La réévaluation du traitement devrait être faite entre 4 et 8 semaines par le médecin prescripteur [7,8,33,34]. Si la réponse est partielle, le traitement devrait être continué [7]. En l'absence d'amélioration, un bilan multidisciplinaire est préconisé [8,35,36]. Les options thérapeutiques sont alors l'ajout d'un antidépresseur

(fluoxétine), l'ajout d'une psychothérapie, le changement de psychothérapie, l'intensification du traitement (augmentation de la dose de l'antidépresseur) ou le changement d'antidépresseur (sertraline, citalopram, escitalopram) [7,8,33,35]. Si la psychothérapie est refusée par le patient ou la famille, n'est pas accessible, ou que la gravité de l'épisode dépressif caractérisé empêche tout travail relationnel, la fluoxétine peut être une alternative dans un premier temps [7,8,33,35,36]. Si la fluoxétine est inefficace ou mal tolérée du fait d'effets secondaires, un autre antidépresseur peut être utilisé (sertraline, citalopram), selon la recommandation de bonne pratique clinique la mieux évaluée [8]. À noter qu'ils n'ont toutefois pas d'AMM dans cette indication en France et au Canada.

3.3. Suivi

La fréquence du suivi médical préconisée est hebdomadaire le premier mois [8,35,36], puis toutes les deux semaines le second mois [35,39], puis mensuelle [35,38]. Après rémission, le suivi devrait être maintenu 6 à 12 mois en fonction de la sévérité de la dépression [7,8,35,39]. Le traitement antidépresseur devrait être poursuivi à la même dose pendant au moins 6 mois en fonction de la sévérité des symptômes [41,36,42–47]. L'arrêt devrait s'effectuer progressivement sur 6 à 12 semaines pour prévenir le risque de rechute [41–44,46,48]. En cas de rechute, l'antidépresseur peut être ré-initié [42]. Après l'arrêt des antidépresseurs, la surveillance devrait être poursuivie 2 à 3 mois [35].

La réponse au traitement est évaluée en fonction des symptômes, des progrès, du fonctionnement, des difficultés rencontrées [8,36,38–40,47]. Le risque suicidaire doit être réévalué [33–40], particulièrement lors des premières semaines après l'initiation d'un traitement ou lors des changements de doses [7,33,35–37].

L'ensemble de ces éléments ont été synthétisés sous la forme d'un guide pratique, correspondant aux différents temps de la consultation, présenté sur la Fig. 2. Cet algorithme pourra être implémenté dans un site internet dynamique et interactif, disponible en consultation.

4. Discussion

Cette revue de la littérature a permis de créer un guide de prise en charge de la dépression chez l'enfant et l'adolescent destiné au médecin généraliste, afin d'être disponible de manière interactive sur un site internet accessible en consultation dans le but d'améliorer la conformité des prises en charges des médecins généralistes aux recommandations. Ce guide définit de façon simple les données à rechercher pour aider au diagnostic et à la prise en charge, les informations à délivrer au patient et à sa famille. Il propose un diagramme de prise en charge thérapeutique, décrit les conditions associées au traitement et les éléments de suivi. Il réaffirme la place de la prise en charge non pharmacologique et notamment psychothérapeutique dans la dépression chez l'enfant et la place restreinte des traitements pharmacologiques, dont seule la fluoxétine présente le meilleur rapport bénéfice risque et dispose d'une AMM en France. Les éléments essentiels du suivi sont soulignés et la place centrale d'un suivi conjoint avec un psychiatre de l'enfant et de son rôle initial dans la prise en charge diagnostique.

La compilation de cette méta revue avec d'autres travaux de méthodologie similaire [18,19] va permettre d'établir un site internet francophone d'aide à la prescription des psychotropes en soins premiers, accessible aux médecins généralistes pendant leur consultation. Il n'existe pas de site francophone d'aide à la prise en charge des patients atteints de troubles mentaux, or, la publication en ligne des recommandations britanniques a amélioré la prescription de ces médicaments en Grande-Bretagne, alors même qu'il ne s'agissait pas d'un site interactif [12]. Néanmoins, ce site

Tableau 1
Caractéristiques des articles inclus et principaux résultats pour les recommandations pour la pratique clinique.

Articles	Évaluation	Pathologies	Principaux résultats	Population	Méthode	Financements	Conflits d'intérêt	Pays
NICE, 2015 ^a [10]	81 % AGREE II	EDM (CIM-10)	EDM léger : attente vigilante. Puis : thérapie de soutien, TCC de groupe ou auto-prise en charge, si échec référer à un spécialiste et étape suivante EDM modéré à sévère : soins spécialisés, psychothérapie (TCC, TIP, TF, TPD), ou chez l'adolescent traitement combiné (psychothérapie + fluoxétine). Échec : changer de psychothérapie ou rajouter fluoxétine. Si fluoxétine refusée ou inefficace : sertraline ou citalopram. Si refus de la psychothérapie : fluoxétine	Enfant 5–11 ans et adolescents 12–18 ans	Revue systématique et recommandations élaborées selon une gradation par un comité	Public	Oui	Royaume-Uni
McDermott, 2010 ^a [42]	79 % AGREE II	EDM (DSM-IV-TR CIM-10)	Dysthymie ou EDM léger : surveillance prudente, soutien non directif ou TCC/TIP de groupe, auto-prise en charge EDM léger à modéré : psychothérapie (TCC, TIP), auto-prise en charge. EDM modéré à sévère : psychothérapie, fluoxétine si nécessaire ± psychiatre EDM sévère : psychothérapie, fluoxétine, psychiatre	Adolescents et jeunes adultes 13–24 ans	Revue systématique et recommandations élaborées par un groupe d'experts	Public	Non	Australie
HAS, 2014 ^a [7]	68 % AGREE II	Manifestations dépressives dont EDC (DSM-5, CIM-10)	EDC léger ou modéré : thérapie de soutien, si échec psychothérapie EDC complexe (persistant, comorbidiés, difficultés relationnelles et/ou familiales) ou sévère : psychothérapie ; si échec psychothérapie + fluoxétine. Si psychothérapie impossible : fluoxétine puis traitement combiné Avis spécialisé : si échec première ligne de traitement, EDC grave ou complexe EDM léger : soutien actif	Adolescents 12–18 ans	Revue systématique et recommandations élaborées par un groupe de travail	Public	Non	France
Clinical Practice Guidelines in the SNS, 2009 ^a [36]	67 % AGREE II	EDM (CIM-10, DSM-IV-TR)	Échec, EDM léger avec facteur de risque, comorbidité, idée/comportement d'automutilation ou EDM modéré : avis spécialisé et psychothérapie (TCC, TIP, TF) Échec ou EDM sévère : avis spécialisé et TCC + fluoxétine Échec : si psychothérapie seule passer à TCC + fluoxétine, si ISRS seul : TCC + changement d'ISRS (sertraline, citalopram, escitalopram)	Enfants et adolescents 5–18 ans	Revue systématique et recommandations élaborées par un groupe de travail	Public	Oui	Espagne

Tableau 1 (Continued)

Articles	Évaluation	Pathologies	Principaux résultats	Population	Méthode	Financements	Conflits d'intérêt	Pays
<i>New Zealand Guidelines Group, 2008^a [9]</i>	65 % AGREE II	Troubles mentaux dont dépression (DSM, CIM)	EDM léger à modéré : thérapie de soutien, stratégies d'auto-prise en charge. Si pas d'amélioration : intensifier le traitement, psychothérapie puis si persistance référer à un spécialiste. Si détérioration : intensification du traitement ou avis spécialisé en fonction de la gravité EDM sévère : avis spécialisé	Toute population dont < 18 ans	Revue systématique et recommandations élaborées par un groupe de travail	Public	Oui	Nouvelle-Zélande
Zuckerbrot RA, 2007 [51]	62 % AGREE II	EDM (DSM-IV-TR, CIM-10)	0	Préadolescents, adolescents et jeunes adultes 10–21 ans	Revue systématique et consensus d'experts	Public et privé	Oui	Canada et États-Unis
Cheung AH, 2007 [8]	58 % AGREE II	Dépression	EDM léger : soutien actif et surveillance	Adolescents 10–21 ans	Revue systématique et consensus d'experts	Public et privé	Oui	Canada et États-Unis
<i>British Columbia, 2010^a [45]</i>	50 % AGREE II	Dépression et troubles anxieux	Échec ou EDM modéré ou sévère : consultation spécialisée. En attendant, démarrage d'un ISRS et/ou d'une psychothérapie (TCC, TIP) Échec : ajouter un traitement, augmenter la dose, changer de traitement EDM léger : thérapie de soutien	Enfants et adolescents < 18 ans	Revue systématique et recommandations élaborées par un groupe de travail	NC	NC	Canada
			Persistance ou EDM modéré : psychothérapie (TCC, TIP) Persistance ou EDM sévère ou psychothérapie indisponible : fluoxétine Échec du traitement : avis spécialisé					

Tableau 1 (Continued)

Articles	Évaluation	Pathologies	Principaux résultats	Population	Méthode	Financements	Conflits d'intérêt	Pays
MOH Singapore, 2012 ^a [43]	49 % AGREE II	EDM sans comorbidités (DSM-IV-TR)	Tout EDM : interventions psychosociales, psychothérapie (TCC, TIP) EDM modéré ou sévère ou avec symptômes psychotiques ou échec de la psychothérapie : ISRS, toujours en association avec la psychothérapie En seconde ligne : possibilité de venlafaxine Adresser à un psychiatre si : absence d'amélioration, nécessité d'interventions psychologiques spécialisées, symptômes sévères Principaux résultats	Enfants et adolescents	Revue systématique et consensus d'experts	NC	NC	Singapour
Articles	Évaluation	Pathologies	Principaux résultats	Population	Méthode	Financements	Conflits d'intérêt	Pays
Cleare A, 2015 [46]	45 % AGREE II	EDC (DSM-5, CIM-10)	EDC : adressage spécialiste, thérapie de soutien structurée Si échec : psychothérapie (TCC, TIP) Réponse absente/partielle, dépression sévère ou antécédent de dépression modérée à sévère : ISRS ou chez l'adolescent traitement combiné (AD+ psychothérapie) EDM léger : psychothérapie (TCC, TIP)	Toute population dont enfants et adolescents	Revue systématique et consensus d'experts	Aucun	Oui	Royaume-Uni
Bauer M, 2002 [44]	38 % AGREE II	EDM	EDM sévère : ISRS	Toute population dont enfants et adolescents	Revue systématique et recommandations par groupe de travail	Non commercial et NC	NC	États-Unis
Birmaher B, 2007 ^a [47]	27 % AGREE II	Dépression (DSM-IV-TR)	Dépression brève ou légère ou déficience psychosociale légère : éducation, soutien et suivi Pas de réponse ou dépression plus compliquée : psychothérapie et/ou AD	Enfants et adolescents	Revue systématique et groupe d'experts	NC	Oui	États-Unis

AD : antidépresseur ; CIM : classification internationale des maladies ; DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ; EDC : épisode dépressif caractérisé ; EDM : épisode dépressif majeur ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; NC : non communiqué ; TCC : thérapie cognitive-comportementale ; TF : thérapie familiale ; TIP : thérapie interpersonnelle ; TPD : psychothérapie psychodynamique.

^a Articles provenant de la littérature grise.

Tableau 2
Caractéristiques des articles inclus et principaux résultats pour les revues systématiques et méta-analyses.

Articles	Évaluation	Pathologies	Principaux résultats	Population	Méthode	Financements	Conflits d'intérêt	Pays
Hetrick SE, 2012 [37]	86 % R-AMSTAR 96 % PRISMA	Dépression	Effet des ADNG versus placebo modeste sur la réduction des symptômes, l'amélioration du fonctionnement et l'augmentation de la rémission Effets indésirables accrus avec ADNG. Pas de différence sur l'arrêt du traitement Si décision d'utiliser un ADNG : privilégier la fluoxétine en première ligne Pas de conclusion possible sur la supériorité d'une des stratégies de traitement : psychothérapie seule, antidépresseurs seuls ou la combinaison des deux Pas de conclusion possible sur l'efficacité de la thérapie par la danse et le mouvement chez l'adolescent	Enfants et adolescents 6–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECR (18 articles)	Public	Non	Australie
Cox GR, 2014 [52]	84 % R-AMSTAR 89 % PRISMA	EDM		Enfants 6–12 ans et adolescents 13–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECR (11 articles)	Public	Non	Australie
Meekums B, 2015 [53]	77 % R-AMSTAR 93 % PRISMA	EDM sans comorbidités		Toute population dont adolescents	Revue systématique puis méta-analyse d'ECR (3 articles dont 1 chez l'adolescent)	Public	Oui	Royaume-Uni
Hazell P, 2013 [54]	77 % R-AMSTAR 78 % PRISMA	Dépression sans comorbidités	TC par rapport au placebo : pas de différence sur la réduction des symptômes ou la rémission, plus d'effets indésirables Efficacité négigeable chez l'adolescent, aucune différence chez l'enfant Résultats non significatifs concernant l'efficacité de la TPD dans la dépression	Enfants et adolescents 6–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECR (14 articles)	Public	Non	Australie
Abbass AA, 2013 [55]	75 % R-AMSTAR 85 % PRISMA	Plusieurs pathologies dont troubles de l'humeur		9–15 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECR (11 articles dont 1 sur la dépression)	Public	Non	Canada, Allemagne
Larun L, 2006 [56]	75 % R-AMSTAR 85 % PRISMA	Anxiété et/ou dépression	Peu de preuves des effets de l'exercice physique dans l'EDM	Enfants et adolescents 0–20 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECR (16 articles dont 3 sur la dépression)	Public	Non	Norvège

Tableau 2 (Continued)

Articles	Évaluation	Pathologies	Principaux résultats	Population	Méthode	Financements	Conflits d'intérêt	Pays
Qin B, 2014 [57]	75 % R-AMSTAR 85 % PRISMA	Dépression	ISRS sont plus efficaces et mieux tolérés que TC (sous-groupe). Plus d'arrêt de traitement avec TC qu'avec ISRS toutes causes confondues	Enfants, adolescents et jeunes adultes 7–25 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (4 articles)	Public	Non	Chine
Pryjmachuk S, 2014 ^a [58]	73 % R-AMSTAR 89 % PRISMA	Pathologies psychiatriques dont troubles dépressifs	Le soutien dans l'auto-prise en charge en santé mentale est modestement efficace à court et moyen terme sur l'ensemble des pathologies étudiées Données non significatives pour la dépression L'amélioration des symptômes par la relaxation chez l'enfant et l'adolescent n'a pas pu être déterminée	Enfants et adolescents de moins de 18 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (71 articles dont 21 sur la dépression)	Public	Non	Royaume-Uni
Jorm AF, 2008 ^a [59]	73 % R-AMSTAR 78 % PRISMA	Dépression ou symptômes dépressifs, sans comorbidités	Données non significatives pour la dépression L'amélioration des symptômes par la relaxation chez l'enfant et l'adolescent n'a pas pu être déterminée	Toute population dont adolescents 12–19 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR ou quasi-randomisés (11 articles dont 5 chez l'adolescent)	Public	Oui	Australie
Ma D, 2014 [60]	68 % R-AMSTAR 85 % PRISMA	Dépression	fluoxétine + TCC et fluoxétine seule ont la plus haute efficacité mais sont associées à plus d'événements liés au suicide sertraline, paroxétine, escitalopram et venlafaxine ont les taux d'abandon les plus bas sertraline est l'option de traitement optimale de première ligne En post-traitement : TIP et thérapie comportementale sont efficaces. À 6 mois ou plus, l'efficacité de la psychothérapie n'est pas significative Pas de différence du taux d'abandon Les interventions en ligne en rapport avec la TCC chez les jeunes ont indiqué des bénéfices sur la réduction des symptômes dépressifs L'effet global des réseaux sociaux sur la dépression est moins probant dans la population	Enfants et adolescents 6–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse bayésienne d'ECCR (21 articles)	Aucun	Oui	Chine
Watanabe N, 2007 [61]	68 % R-AMSTAR 81 % PRISMA	EDM ou dysthymie.		Enfants et adolescents 6–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (27 articles)	Privé	NC	Japon, Royaume-Uni
Rice SM, 2014 [62]	67 % R-AMSTAR 52 % PRISMA	Dépression		Toute population dont les 12–25 ans	Revue systématique d'études (37 articles)	Privé	Non	Australie

Tableau 2 (Continued)

Articles	Évaluation	Pathologies	Principaux résultats	Population	Méthode	Financements	Conflits d'intérêt	Pays
Richardson T, 2010 [63]	67 % R-AMSTAR 52 % PRISMA	Dépression ou anxiété	La TCC informatisée est une intervention acceptable et efficace mais études insuffisantes dans la dépression	Enfants et adolescents < 18 ans	Revue systématique de tous types d'études (10 articles dont 6 sur la dépression)	Public	Non	Royaume-Uni
McLaughlin C, 2013 ^a [64]	67 % R-AMSTAR 48 % PRISMA	Pathologies psychiatriques dont dépression	Psychothérapie modérément plus efficace que la non intervention ou le traitement standard dans la dépression. Efficacité à court terme	Enfants, adolescents et jeunes 3–19 ans	Revue systématique de tous types d'études (112 articles dont 13 sur la dépression)	Privé	NC	Royaume-Uni
Ebert DD, 2015 [65]	64 % R-AMSTAR 89 % PRISMA	EDM et anxiété	Chez l'adolescent efficacité de TCC, TIP, TF ou TPD TCC informatisée a une efficacité globale sur les symptômes anxieux et dépressifs	Enfants et adolescents 6–25 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (13 articles dont 6 sur la dépression)	Public	Non	Allemagne, Pays-Bas
Calati R, 2011 [66]	64 % R-AMSTAR 74 % PRISMA	Dépression et anxiété	Pas d'efficacité démontrée sur la dépression seule Supériorité du traitement combiné ISRS et TCC versus ISRS seul après 12 semaines dans EDM (fonctionnement global) mais pas d'amélioration générale ni de la symptomatologie dépressive	Adolescents	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (5 articles dont 4 sur la dépression)	NC	NC	Italie
Zhou X, 2015 [67]	59 % R-AMSTAR 74 % PRISMA	EDM ou dysthymie	TIP et TCC sont efficaces par rapport aux conditions de contrôle ou à d'autres thérapies	Enfants et adolescents 6–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse bayésienne d'ECCR (52 articles)	Public	NC	Chine, Australie, Suisse, Pays-Bas, Italie
Usala T, 2008 [68]	59 % R-AMSTAR 70 % PRISMA	Symptômes dépressifs ou dépression	fluoxétine est efficace par rapport au placebo	Enfants et adolescents	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (12 articles)	Public et NC	Oui	États-Unis
Reyes-Portillo JA, 2014 [69]	58 % R-AMSTAR 59 % PRISMA	Dépression et anxiété	Peu de preuves d'efficacité des interventions psychologiques sur le web dans la dépression	Adolescents et jeunes adultes 18–25 ans	Revue systématique de tous types d'études (17 articles dont 9 sur la dépression)	Public et privé	Oui	États-Unis

Tableau 2 (Continued)

Articles	Évaluation	Pathologies	Principaux résultats	Population	Méthode	Financements	Conflits d'intérêt	Pays
Stevanovic D, 2014 [70]	56 % R-AMSTAR 52 % PRISMA	Trouble dépressif ou anxieux	Pas de preuves concluantes sur l'amélioration de la qualité de vie avec les ISRS dans les troubles dépressifs	Enfants et adolescents de moins de 18 ans	Revue systématique de tous types d'études (5 articles dont 4 sur la dépression)	NC	Oui	Serbie
Dubicka B, 2010 [71]	55 % R-AMSTAR 63 % PRISMA	EDM	Pas de preuve de supériorité de la combinaison TCC et ADNG versus ADNG dans l'amélioration globale, des symptômes dépressifs, du risque suicidaire à court ou à long terme	Adolescents 11–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (5 articles)	NC	Oui	Royaume-Uni
Taylor TL, 2007 [72]	55 % R-AMSTAR 59 % PRISMA	Dépression	Pas de conclusion possible sur l'efficacité de la TCC dans l'amélioration de l'estime de soi	Adolescents 13–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (2 articles)	NC	NC	Royaume-Uni
Arnberg A, 2014 [73]	52 % R-AMSTAR 74 % PRISMA	Symptômes dépressifs	TCC est significativement plus efficace que le placebo ou la liste d'attente	Age moyen < 13 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (10 articles)	NC	NC	Suède
Weisz JR, 2006 ^a [74]	50 % R-AMSTAR 44 % PRISMA	Symptômes dépressifs EDM, dysthymie	TCC est d'autant plus efficace que le nombre de séances ou l'âge est élevé Effet positif de la psychothérapie, mais moins important que lors de précédentes méta-analyses et non durable dans le temps	Enfants et adolescents de moins de 19 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (35 articles)	Public et privé	NC	États-Unis
Varrigonda AL, 2015 [75,76]	48 % (R-AMSTAR) 63 % (PRISMA)	Dépression	Évaluation des ISRS versus placebo : pas de conclusion possible, pas de recherche d'hétérogénéité	Population pédiatrique 6–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR (13 articles)	Public et privé	Oui	États-Unis, Royaume-Uni
Papanikolaou K, 2006 [77]	43 % R-AMSTAR 56 % PRISMA	Dépression majeure, dysthymie, non psychotique	ADNG sont plus efficaces que le placebo, pas les TC	Enfants et adolescents 6–18 ans	Revue systématique puis méta-analyse d'ECCR ou non contrôlés (41 articles)	NC	NC	Grèce

ADNG : antidépresseur de nouvelle génération ; ECR : essai contrôlé randomisé ; EDM : épisode dépressif majeur ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; NC : non communiqué ; TC : tricycliques ; TCC : thérapie cognitivo-comportementale ; TF : thérapie familiale ; TIP : thérapie interpersonnelle ; TPD : psychothérapie psychodynamique.

^a Articles provenant de la littérature grise.

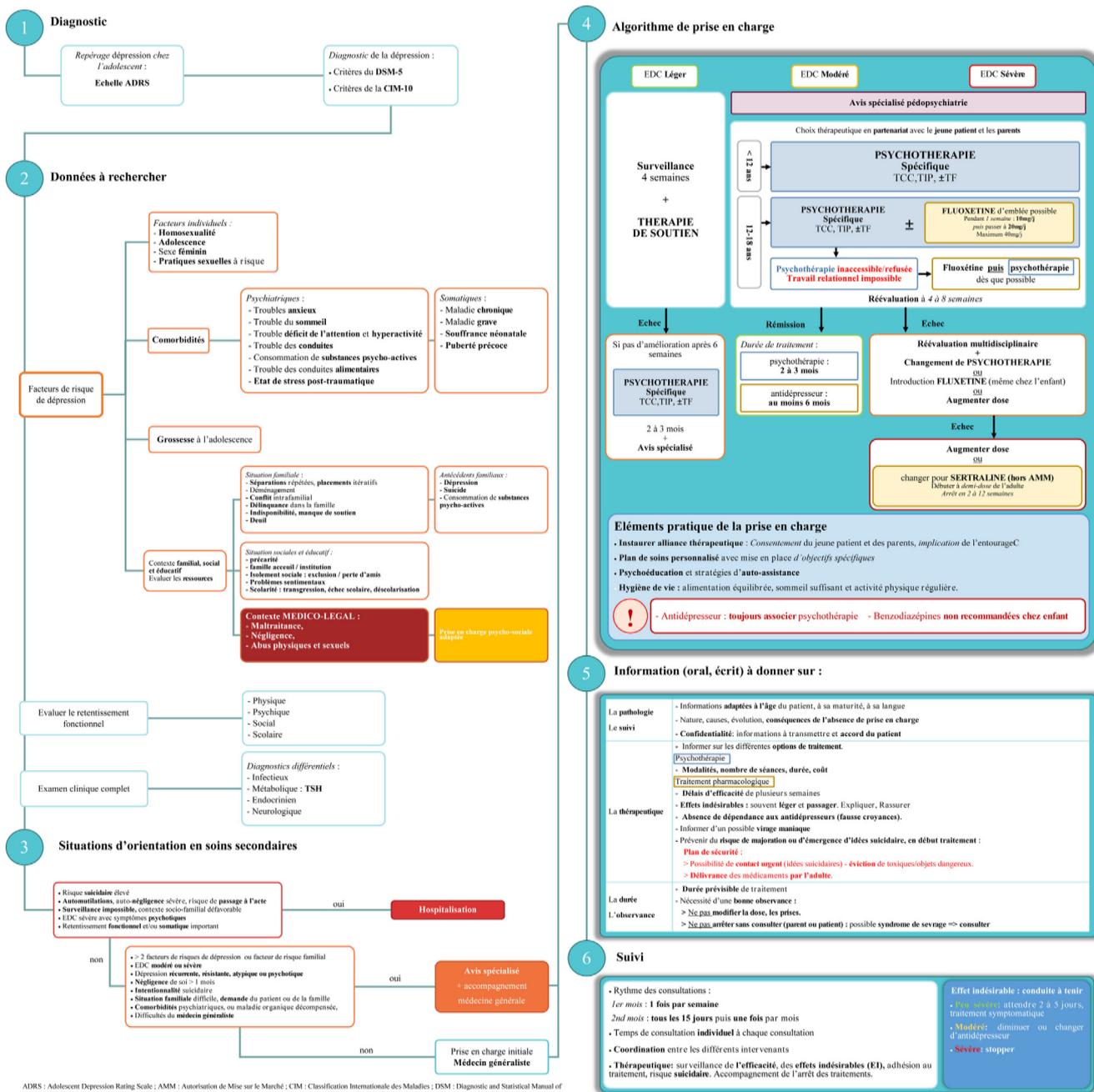


Fig. 2. Guide pratique de prise en charge de la dépression chez les enfants et les adolescents en soins premiers.

ne permettra pas de répondre à plusieurs problématiques, notamment celle de l'offre de soins spécialisés [4,5] qui reste un problème majeur en France, expliquant probablement le recours par les médecins généralistes aux antidépresseurs, n'ayant pas d'autre réponse à apporter aux patients [6]. Le site pourra toutefois limiter l'usage hors AMM de certains antidépresseurs, aujourd'hui largement répandu en France [6]. Cela semble d'autant plus pertinent que la balance bénéfice risque de ces antidépresseurs utilisés chez l'enfant et l'adolescent n'est pas en faveur de leur usage et que la fluoxétine reste aujourd'hui le traitement ayant le meilleur niveau de preuve, si un traitement médicamenteux est indiqué [49]. La plupart des articles utilisaient les définitions du DSM-IV-TR [29] puisque les études et essais qu'ils incluaient avaient été élaborés avant la publication du DSM-5 [23]. Il change peu du DSM-IV-TR si ce n'est que l'EDM est requalifié en épisode dépressif caractérisé

et que le deuil ne fait plus partie d'un critère d'exclusion du diagnostic [50]. Toutefois, en raison de l'usage plus répandu et de ces faibles différences, nous avons décidé d'utiliser le DSM-5 dans le guide final.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première méta revue traitant de la prise en charge de la dépression chez l'enfant et l'adolescent, spécifiquement adaptée à la pratique du médecin généraliste, visant à être implémentée via un site internet disponible en consultation. La méthodologie des méta revue est adaptée à ce type de questions, permettant de réaliser une synthèse de données abondantes afin d'être facilement utilisable en pratique par les médecins généralistes [21]. Même si les méta revues sont sujettes à plusieurs faiblesses largement soulignées dans la littérature [51], plusieurs biais ont pu être mieux contrôlés en suivant les recommandations PRISMA [22]. Trois bases de données ont été explorées, et une

exploration de la littérature réalisée, grise afin de limiter le biais de publication. Chaque étape a été effectuée indépendamment par les deux chercheurs pour limiter un biais de sélection et de classement. L'évaluation méthodologique et qualitative des articles était réalisée grâce à l'utilisation d'échelles validées permettant la hiérarchisation des articles et des informations extraites selon leur validité. Ainsi, tout résultat entrant en contradiction avec une étude moins bien évaluée n'était pas pris en considération dans la synthèse narrative. La période de publication a été définie afin d'étudier la littérature la plus récente et selon une méthodologie identique aux autres méta revues effectuées [18,19]. Un seul article a été exclu pour sa langue de rédaction. Une mise à jour tous les cinq ans sera planifiée afin de fournir aux utilisateurs du site les données les plus validées actualisées.

Cette méta-revue systématique a permis de préciser les éléments importants de la prise en charge de la dépression de l'enfant et de l'adolescent en soins premiers et d'établir un guide pratique destiné aux médecins généralistes. Plusieurs autres méta revues ont déjà été publiées [18,19] afin de créer un site internet d'aide à la prescription des psychotropes en médecine générale. La prise en charge de la dépression chez l'enfant et l'adolescent a fait l'objet de peu d'études, dont beaucoup ont des limites méthodologiques [49]. De plus, les prescriptions médicamenteuses se font souvent hors AMM par les médecins généralistes français. Le site internet où sera implémenté le guide devrait permettre d'uniformiser les pratiques des médecins généralistes en tenant compte de la balance bénéfice-risque, critère majeur dans la prise en charge de l'enfant et de l'adolescent, et favoriser le recours aux soins non pharmacologiques. Une étude quasi expérimentale devrait permettre d'évaluer l'impact de la mise en place du site internet sur les pratiques des médecins généralistes et la réduction de l'usage inapproprié de psychotropes chez l'enfant dans cette indication.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier le Professeur Jean-Philippe Raynaud pour ses conseils lors de la réalisation du guide pratique.

Annexe A. Matériels complémentaires

Les matériels complémentaires accompagnant la version en ligne de cet article sont disponibles sur <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.07.014>.

Références

- [1] Mathet F, Martin-Guehl C, Maurice-Tison S, et al. Prevalence of depressive disorders in children and adolescents attending primary care. A survey with the Aquitaine Sentinelle Network. *L'Encéphale* 2003;29:391–400.
- [2] Courtet P, Olié É. Antidepressants do prevent suicide, at least pending something better. *Bull Acad Natl Med* 2014;198:881–92.
- [3] Piché G, Cournoyer M, Bergeron L, et al. Epidemiology of depressive and anxiety disorders among Quebec children and adolescents. *Sante Ment Que* 2017;42:19–42.
- [4] HCSP. Évaluation du plan psychiatrie et santé mentale. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011.
- [5] Kovess-Masfety V, Shojaei T, Pitrou I, et al. Besoin de soins en santé mentale versus besoin de soins en pédopsychiatrie. Approche épidémiologique. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2009;57:494–501.
- [6] Revet A, Montastruc F, Raynaud J-P, et al. Trends and patterns of antidepressant use in French children and adolescents from 2009 to 2016. *J Clin Psychopharmacol* 2018;1.
- [7] Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - Manifestations dépressives à l'adolescence: repérage, diagnostic et prise en charge en soins de premier recours 2014.
- [8] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression in children and young people: identification and management. *Clin Guid* 2015.
- [9] Tremey A, Courty E, Jalenques I. Synthèse critique des recommandations internationales de traitement de la dépression chez l'adolescent. *Ann Med-Psychol Rev Psychiatr* 2016;174:389–92.
- [10] Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *The Lancet* 2003;362:1225–30.
- [11] van Dijk MK, Oosterbaan DB, Verbraak MJP, et al. Effectiveness of the implementation of guidelines for anxiety disorders in specialized mental health care. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:69–80.
- [12] Kendrick T, Stuart B, Newell C, et al. Did NICE guidelines and the Quality Outcomes Framework change GP antidepressant prescribing in England? Observational study with time trend analyses 2003–2013. *J Affect Disord* 2015;186:171–7.
- [13] Trépos J-Y, Laure P. Médecins généralistes et recommandations médicales : une approche sociologique. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique* 2008;56:S221–9.
- [14] Gagliardi AR, Brouwers MC. Integrating guideline development and implementation: analysis of guideline development manual instructions for generating implementation advice. *Implement Sci* 2012;7:67.
- [15] Mercier A, Auger-Aubin I, Stalnikiewicz B, et al. Satisfaction des généralistes sur la prise en charge des patients déprimés. *Exercer* 2009;20:100–5.
- [16] Gilbert R, Jeanmougin P, Ben Hamouda A, et al. Outils d'aide à la décision clinique. *Rev Prat Med Gen* 2014;637–41.
- [17] Sepulchre C, Bouniton M, Collette G, et al. Some Websites frequently used in general practice. *Rev Med Liege* 2006;61:520–37.
- [18] Driot D, Bismuth M, Maurel A, et al. Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: a systematic meta-review. *Presse Med* 2017;46:1124–38.
- [19] Driot D, Bismuth M, Maurel A. Systematic review of benzodiazepines first prescription for anxiety disorders and insomnia in primary care. *Exercer* 2017:120–30.
- [20] Becker LA, Oxman AD. Chapter 22: overviews of reviews. Higgins JPT Green Ed. *Cochrane Handb Syst Rev Interv* 2011 [Version 5.10 Update March 2011].
- [21] Driot D, Rougé-Bugat M-E, Escourrou E, et al. Méta-revue, méta-revue, overview of reviews: revues systématiques de revues systématiques pour la pratique et la recherche en soins premiers. *Exercer* 2018;143:232–8.
- [22] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535–12535.
- [23] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
- [24] Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Matière grise: un outil pratique de recherche de la littérature grise sur la santé. Ottawa: ACMTS, 2019; 2015. <https://www.cadth.ca/fr/ressources/trouver-les-preuves/matiere-grise> (accessed January 25, 2018).
- [25] The AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of guidelines for research and evaluation II – instrument. *AGREE Res Trust* 2009;1:–56.
- [26] Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, et al. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence – Based health care: validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84–91.
- [27] Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews. Grande-Bretagne. ESRC Methods Programme; 2006.
- [28] Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, et al. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD004851.
- [29] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, 4th ed Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- [30] WHO. The international classification of diseases: classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, 10th ed Geneva: World Health Organization; 1992.
- [31] Poznanski E, Mokros H. Children's depression rating scale revised (CDRS-R). Los Angeles Calif: Western Psychological Services; 1996.
- [32] Beck A, Steer R, Brown G. Beck depression inventory –II. San Antonio: The Psychological Corporation; 1996.
- [33] Working group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Major Depression in Childhood and Adolescence. Clinical Practice Guideline on Major Depression in Childhood and Adolescence. Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Social Policy. Agencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Clinical Practice Guidelines in the SNS: avalía-t N° 2007/09. Clinical Practice Guideline on Major Depression in Childhood and Adolescence. Agencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t); 2009.
- [34] New Zealand Guidelines Group. Identification of common mental disorders and management of depression in primary care. *Minist Health NZ* 2008.
- [35] Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, et al. Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics* 2007;120:e1313–26.
- [36] McDermott B, Baigent M, Chanen A, Fraser L, Graetz B, Hayman N, et al. Clinical practice guidelines: Depression in adolescents and young adults. Melbourne : Beyondblue, the national depression initiative. Melbourne: Beyondblue, the national depression initiative; 2010.

- [37] Chua HC, Chan LL, Chee KS, Chen YH, Chin SA, Chua PLW, et al. Ministry of Health clinical practice guidelines: depression. *Singapore Med J* 2012;53:137–43 [quiz 144].
- [38] Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:5–43.
- [39] Guidelines Protocols Advisory Committee. Anxiety and Depression in Children and Youth – Diagnosis and Treatment. Br Columbia Guidel Protoc 2010.
- [40] Cleare A, Pariante C, Young A, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2015;29:459–525.
- [41] National Collaborating Centre for Mental Health. Depression in children and young people: identification and management. Guidance and guidelines. NICE 2015.
- [42] Working group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Major Depression in Childhood and Adolescence. Clinical Practice Guideline on Major Depression in Childhood and Adolescence. Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Social Policy. Agencia de Avaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t). Clinical Practice Guidelines in the SNS: avalia-t N° 2007/09; 2009.
- [43] Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, et al. Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics* 2007;120:e1313–26.
- [44] British Columbia. Anxiety and Depression in Children and Youth – Diagnosis and Treatment - Guidelines and Protocols Advisory Committee. 2010.
- [45] Ministry of Health Singapore. MOH Clinical Practice Guidelines on Depression 2012.
- [46] Bauer M, Whybrow PC, Angst J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:5–43.
- [47] Birmaher B, Brent D, AACAP Work Group on Quality Issues, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46:1503–26.
- [48] HAS. Manifestations dépressives à l'adolescence: repérage, diagnostic et prise en charge en soins de premier recours 2014.
- [49] Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 2016;388:881–90.
- [50] Kronish IM, Shah RN, Moise N. What should primary care providers know about the changes in DSM-5? *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:30.
- [51] Pieper D, Buechter R, Jerinic P, et al. Overviews of reviews often have limited rigor: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2012;65:1267–73.
- [52] Zuckerbrot RA, Cheung AH, Jensen PS, et al. Guidelines for adolescent depression in primary care (GLAD-PC): I. Identification, assessment, and initial management. *Pediatrics* 2007;120:e1299–312.
- [53] Cox GR, Callahan P, Churchill R, et al. Psychological therapies versus antidepressant medication, alone and in combination for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD008324.
- [54] Meekums B, Karkou V, Nelson EA. Dance movement therapy for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD009895.
- [55] Hazell P, Mirzaie M. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2013.
- [56] Abbass AA, Rabung S, Leichsenring F, et al. Psychodynamic psychotherapy for children and adolescents: a meta-analysis of short-term psychodynamic models. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:863–75.
- [57] Larun L, Nordheim LV, Ekeland E, et al. Exercise in prevention and treatment of anxiety and depression among children and young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004691.
- [58] Qin B, Zhang Y, Zhou X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants in young patients: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Clin Ther* 2014;36:1087–95 [e4].
- [59] Pryjmachuk S, Elvey R, Kirk S, et al. Developing a model of mental health self-care support for children and young people through an integrated evaluation of available types of provision involving systematic review, meta-analysis and case study. *Health Serv Deliv Res* 2014;2:1–212.
- [60] Jorm AF, Morgan AJ, Hetrick SE. Relaxation for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
- [61] Ma D, Zhang Z, Zhang X, et al. Comparative efficacy, acceptability, and safety of medicinal, cognitive-behavioral therapy, and placebo treatments for acute major depressive disorder in children and adolescents: a multiple-treatments meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2014;30:971–95.
- [62] Watanabe N, Hunot V, Omori IM, et al. Psychotherapy for depression among children and adolescents: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:84–95.
- [63] Rice SM, Goodall J, Hetrick SE, et al. Online and social networking interventions for the treatment of depression in young people: a systematic review. *J Med Internet Res* 2014;16:e206.
- [64] Richardson T, Stallard P, Velleman S. Computerised cognitive behavioural therapy for the prevention and treatment of depression and anxiety in children and adolescents: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2010;13:275–90.
- [65] McLaughlin C, Holliday C, Clarke B, Ilie S. Research on counselling and psychotherapy with children and young people: a systematic scoping review of the evidence for its effectiveness from 2003–2011 2013.
- [66] Ebert DD, Zarski AC, Christensen H, et al. Internet and computer-based cognitive behavioral therapy for anxiety and depression in youth: a meta-analysis of randomized controlled outcome trials. *PLoS ONE* 2015;10:e0119895.
- [67] Calati R, Pedrini L, Alighieri S, et al. Is cognitive behavioural therapy an effective complement to antidepressants in adolescents? A meta-analysis. *Acta Neuropsychiatr* 2011;23:263–71.
- [68] Zhou X, Hetrick SE, Cuijpers P, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: a systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry* 2015;14:207–22.
- [69] Usala T, Clavenna A, Zuddas A, et al. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:62–73.
- [70] Reyes-Portillo JA, Mufson L, Greenhill LL, et al. Web-based interventions for youth internalizing problems: a systematic review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:1254–70 [e5].
- [71] Stevanovic D, Tadic I, Knez R. Are antidepressants effective in quality of life improvement among children and adolescents? A systematic review. *CNS Spectr* 2014;19:134–41.
- [72] Dubicka B, Elvins R, Roberts C, et al. Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2010;197:433–40.
- [73] Taylor TL, Montgomery P. Can cognitive-behavioral therapy increase self-esteem among depressed adolescents? A systematic review. *Child Youth Serv Rev* 2007;29:823–39.
- [74] Arnberg A, Ost L-G. CBT for children with depressive symptoms: a meta-analysis. *Cogn Behav Ther* 2014;43:275–88.
- [75] Weisz JR, McCarty CA, Valeri SM. Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2006;132:132–49.
- [76] Papanikolaou K, Richardson C, Pehlivanidis A, et al. Efficacy of antidepressants in child and adolescent depression: a meta-analytic study. *J Neural Transm* 2006;113:399–415.
- [77] Varigonda AL, Jakubovski E, Taylor MJ, et al. Systematic review and meta-analysis: early treatment responses of selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:557–64.

PARTIE 2 : Déterminer la conformité aux recommandations des prises en charge ambulatoires des patients présentant un trouble anxieux ou dépressif.

Dans la première partie, les revues de la littérature (méta-revues) ont permis de définir la prise en charge optimale, et conforme aux données validées de la science, d'un trouble dépressif, d'un trouble anxieux et du sommeil. Dans cette partie, nous nous sommes attachés à déterminer la conformité aux recommandations des prises en charge des patients en soins premiers présentant un trouble anxieux ou dépressif :

- D'une part, en évaluant en soins ambulatoires la conformité aux recommandations des prescriptions et des délivrances des alternatives pharmacologiques et non pharmacologiques aux benzodiazépines.
- D'autre part, en évaluant l'influence de la défavorisation sociale et de l'offre de soins en soins ambulatoires sur la conformité aux recommandations des délivrances d'antidépresseur et de benzodiazépines chez l'adulte et chez l'enfant.

Étude 4 : Alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses aux benzodiazépines prescrites par le médecin généraliste pour l'insomnie.

Présentation de l'étude

Driot D, Ouhayoun S, Perinelli F, Grézy-Chabardès C, Birebent J, Bismuth M, Dupouy J. Non-drug and drug alternatives to benzodiazepines for insomnia in primary care: Study among GPs and pharmacies in a Southwest region of France. Therapie. oct 2019;74(5):537-46. (113)

Objectif

Les benzodiazépines et apparentés sont les médicaments les plus prescrits dans le traitement de l'insomnie, et l'orientation du patient vers une prise en charge non pharmacologique, comme une psychothérapie, est rare alors qu'elle est recommandée en première intention dans l'insomnie chronique. La fréquence de l'orientation vers un psychologue, du recours à des alternatives pharmacologiques aux benzodiazépines, prescrites par les MG ou délivrées par les pharmacies de ville, est inconnu en France. Notre objectif était de décrire la fréquence du recours aux traitements non pharmacologiques recommandés, comme la TCC, et celle du recours aux traitements pharmacologiques, y compris des alternatives aux benzodiazépines, utilisés par les MG et les pharmacies de ville pour un patient se plaignant d'insomnie.

Méthode

Une étude transversale a été réalisée pendant 3 mois pour évaluer la prise en charge des patients en MG, et celle des clients de pharmacie, consultant pour insomnie, dans le département de la Haute-Garonne. Le recueil des données a été réalisé par deux étudiants en thèses d'exercice pour le diplôme d'état de docteur en médecine (dirigées par Dupouy J.) : auprès des pharmaciens par Perinelli F. et auprès des MG par Ouhayoun S. J'ai par la suite réanalysé les données, réalisé la synthèse et la publication. Les MG et pharmaciens participants ont rempli un formulaire, pour chaque patient, sur leur prise en charge proposée (médicaments, conseils de sommeil, orientation vers une psychothérapie).

Résultats

Cinquante-cinq MG ont inclus 263 patients et 43 pharmacies de ville ont inclus 354 clients dans l'étude. Parmi les patients, 193 (73,4%) avaient déjà utilisé des benzodiazépines. Trente-huit patients (14,4%) et deux clients (0,5%) se sont vu recommander des thérapies non

médicamenteuses (principalement des TCC). Les benzodiazépines ont été prescrites 188 fois (69,1% des prescriptions) par les médecins généralistes. Les médicaments alternatifs prescrits étaient principalement des antihistaminiques (n=26 ; 9,6%) et des antidépresseurs (n=17 ; 6,3%). Les antihistaminiques étaient les médicaments les plus fréquemment délivrés par les pharmaciens (n=149 ; 39,4%). Alors que les traitements non pharmacologiques, tels que la TCC, sont sûrs et recommandés au niveau international, les benzodiazépines et les antihistaminiques restent largement utilisés malgré l'absence de bénéfices à long terme et les effets indésirables fréquents, voire graves.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



THERAPEUTICS

Non-drug and drug alternatives to benzodiazepines for insomnia in primary care: Study among GPs and pharmacies in a Southwest region of France

Damien Driot^{a,b,*}, Sandrine Ouhayoun^a,
Félix Perinelli^a, Claire Grézy-Chabardès^a,
Jordan Birebent^a, Michel Bismuth^a, Julie Dupouy^{a,b}

^a General Practice Department, Toulouse III University, 31063 Toulouse, France

^b UMR1027 Inserm, Toulouse III University, 31000 Toulouse, France

Received 18 October 2018; accepted 21 March 2019

Available online 2 April 2019

KEYWORDS

Community pharmacy services;
General practitioners;
Hypnotics and sedatives;
Patient care management;
Psychotherapy;
Sleep initiation and maintenance disorders

Summary

Objectives. — Benzodiazepines and related drugs are the most commonly prescribed drugs in the treatment of insomnia, and referral to psychotherapy is rare when recommended as first-line treatment for chronic insomnia. The frequency of referral to psychologists, of use of alternative drugs to benzodiazepines, either prescribed by general practitioners (GPs) or dispensed by community pharmacies, is unknown in France. We aimed to describe the non-pharmacological approaches recommended, such as cognitive behavioral therapies (CBT), and the drugs, including alternative drugs to benzodiazepines, used by GPs and community pharmacies for patients complaining of insomnia.

Methods. — A cross-sectional study was conducted during 3 months in 2015 on the management of individual GPs' patients and pharmacies' customers consecutively consulting for insomnia in the Midi-Pyrénées region of southwest France. Participating GPs and pharmacists completed a form, for each patient, on their management (drugs, sleeping advices, referral to psychotherapy).

Results. — Fifty-five GPs included 263 patients and 43 community pharmacies included 354 customers in the study. Among patients, 193 (73.4%) had already used benzodiazepine. Thirty-eight patients (14.4%) and 2 customers (0.5%) were recommended non-drug therapies (mostly CBT). Benzodiazepines were prescribed 188 times (69.1% of the prescriptions) by GPs. Alternative drugs prescribed were mostly antihistamines ($n=26$; 9.6%) and antidepressants ($n=17$; 6.3%). Antihistamines were the most commonly dispensed drugs by pharmacists ($n=149$; 39.4%).

* Corresponding author. General Practice Department, Faculty of Medicine, Toulouse III University, 133, route de Narbonne, 31063 Toulouse, France.

E-mail address: damien.driot@dumg-toulouse.fr (D. Driot).

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.03.004>

0040-5957/© 2019 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Conclusions. – While non-pharmacological treatments, such as CBT, are safe and widely recommended, benzodiazepines and antihistamines remain widely used despite the lack of long term benefit and the risk of adverse drug reactions.

© 2019 Société française de pharmacologie et de thérapeutique. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abbreviations

CBT	cognitive behavioral therapies
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system
GPs	general practitioners
OTC	over-the-counter
SD	standard deviation
SNIRAM	French health insurance database (<i>Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie</i>)
URML	Regional Union of Liberal Physicians (<i>Union régionale des médecins libéraux</i>)
Z-drugs	non benzodiazepine drugs

Introduction

Hypnotics drugs exposure and sleep disorders are highly prevalent in Europe and North America [1–3]. Benzodiazepines and related drugs (Z-drugs), are effective in the management of acute insomnia but they expose patients to many adverse drug reactions [4–7].

There is a tendency among general practitioners (GPs) to limit the prescription of benzodiazepines [3], but campaigns aiming to reduce the use of benzodiazepines and related drugs failed in many European countries, especially because of the difficulties in accessing alternative treatments [8]. Nonetheless, a trend towards decreasing benzodiazepines use has been observed in France since 2012, but remains high (13% of the population was exposed at least once in 2015) [3].

Many alternative drugs for insomnia have been discussed and are widely used [9], such as antihistamines, herbal medicine [10], homeopathy, antidepressants [11] and melatonin [12]. In France, as in many other European countries, most of these drugs can be obtained by prescription or directly in community pharmacies without prescription (“over-the-counter” [OTC]). Benzodiazepines and related drugs, antidepressants, and antipsychotics can only be obtained by physician’s prescription. Very little data exist on the efficacy and safety of alternative drugs to benzodiazepines such as antihistamines [13–15]. The same is true for other treatments such as aromatherapy [16], herbal medicines [10], homeopathy [17]. Melatonin’s efficacy is modest [18]. Despite the lack of strong evidence for the effectiveness of antidepressants in insomnia [11], they are

widely prescribed in Great Britain [19]. This is despite the fact that safe and effective non-pharmacological treatments exist for the management of insomnia, such as cognitive behavioral therapies (CBT) [20], which are widely promoted in international guidelines [21] and are the only long term effective treatment while benzodiazepines and any other drug have only proved their effectiveness in acute insomnia [22]. The latest European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia was developed by a task force of the European Sleep Research Society in 2016 [21]. They conducted an umbrella review of meta-analyses on PubMed and The Cochrane Library, using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system to assess the evidence and to guide recommendations. The Table 1 contains an extract of the summary of these guideline recommendations on the treatments of insomnia and their evidence. Off-label use of drugs for insomnia is frequent among GPs, probably due to the lack of safe and effective pharmacological alternatives to benzodiazepines, and the difficulty for GPs to refer patients for psychotherapy [19]. Yet, the off-label use of drugs is associated with an increased risk of adverse drug reactions [22]. Patients are also at risk from self-medication, increasing the risk of adverse drug reactions [23] and drugs interactions, since physicians often ignore patients’ self-medication practices.

To our knowledge, no study has ever described the alternative management to benzodiazepines and related drugs for insomnia, in parallel between GPs and community pharmacies, using actual prescription and dispensing data, in France.

We aimed to describe drugs used, including alternatives to benzodiazepines and related drugs, non-pharmacological treatments and no treatment for insomnia in primary care. We studied in parallel GPs’ prescriptions, and drugs and advice dispensed by community pharmacies, for patients or customers complaining of insomnia, in a southwest region in France.

Method

We conducted a descriptive cross-sectional study in a southwest region of France among GPs and community pharmacies, to assess their management of patients or customers complaining of insomnia during the study period. This study received ethical approval from the ethical committee of

Table 1 Assessment of different treatments in insomnia: extract of a summary of the 2017 European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia [21].

Cognitive behavioural therapy for insomnia is recommended as the first-line treatment for chronic insomnia in adults of any age (strong recommendation, high-quality evidence). A pharmacological intervention can be offered if cognitive behavioural therapy for insomnia is not sufficiently effective or not available
Benzodiazepines, benzodiazepine receptor agonists and some antidepressants are effective in the short-term treatment of insomnia (≤ 4 weeks; weak recommendation, moderate-quality evidence)
Antihistamines, antipsychotics, melatonin and phytotherapeutics are not recommended for insomnia treatment (strong to weak recommendations, low- to very-low-quality evidence)
Light therapy and exercise need to be further evaluated to judge their usefulness in the treatment of insomnia (weak recommendation, low quality evidence)
Complementary and alternative treatments (e.g. homeopathy, acupuncture) are not recommended for insomnia treatment (weak recommendation, very-low-quality evidence)

the academic department of family medicine of Toulouse III University, France, on April 12, 2015.

Study among GPs

The study among GPs was conducted between May and June 2015, in the southwest region of Midi-Pyrénées in France, where 3 million inhabitants live. A sample of volunteer GPs (2230 GPs in the Midi-Pyrénées region in 2015) was selected, not randomly, among the exhaustive records of the Regional Union of Liberal Physicians (*Union régionale des médecins libéraux* [URML]) computerized database of all GPs. GPs were then contacted by e-mail to present the study and ask for their consent. GPs with a non-exclusively ambulatory family practice were excluded. An online consent form to participate to the study and a questionnaire to describe GPs' professional and demographic characteristics was sent out to all the selected GPs in May 2015.

Consenting GPs received by e-mail a link to a patient inclusion form in order to collect clinical and prescribing data for each patient included. In addition, GPs had to send their anonymized prescriptions for insomnia. One to 10 of their patients aged over 18, and consulting repeatedly for an insomnia complaint, or for an insomnia prescription renewal, were included during one month. Patient data collected from the first consultation for insomnia was kept if the patient consulted several times.

Patients and GPs data were anonymously collected. Patients' non-opposition to this anonymous data collection was asked during the consultation. The data collection form was tested by a panel of five GPs. Forms could be returned in paper or in electronic format. The deadline for returning the questionnaires was June 30, 2015.

In order to ensure the representativeness of the included patient, we decided to include at least 200 patients. We could estimate that a minimum of 43 GPs had to be recruited to include at least 200 patients. To estimate the number of GPs to include, no previous study on drugs dispensing/prescriptions patterns was available: there is only data on what GPs' conclude at the end of their consultation (1.47% of the French GPs' consultation conclude that their patient had a sleep disorder [24]). On the basis of the worse hypothesis, we assumed that a GP sees at least 80 patients per week. It represents 1,17 consultations concluding to a sleep disorder in a week (4.7 patients in one month). We

decided to recruit at least 60 GPs to ensure the inclusion of these patients, considering that not all GPs would necessarily include as many patients as requested, or would drop out. To assess the representativeness of the recruited GPs, age and gender were compared with those of Midi-Pyrénées region GPs in 2015. Access to the French health insurance database (*système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie* [SNIIRAM]) was provided by the URML in order to perform this comparison. When a data request is done on this database, practice location of GPs cannot be obtained if age is also requested. We chose to keep age and gender to perform our comparison.

Study among community pharmacies

The study was conducted the same year, between February and April 2015, among a sample of community pharmacies' customers in the department of the Haute-Garonne in the Midi-Pyrénées region. The Haute-Garonne is the most populous area in the region, with 1.3 million inhabitants. This department includes the capital city of the region, Toulouse, with 441,000 inhabitants. All the 409 community pharmacies of the department, identified in the national book phone, were contacted by phone to present the study and collect their consent. In Toulouse, all community pharmacies that agreed to participate were included. In the other smaller town of the department, more rural, only the first two community pharmacies of one city that agreed to participate were included to ensure representativeness of urban and rural areas.

The pharmacists or their assistant were asked to recruit one to 20 customers over 18 requesting a treatment for insomnia without medical prescription, or complaining of insomnia. Customers with a prescription were excluded. After a study presentation by phone or during a meeting, an explanation on forms for the community pharmacy's staff, including consent forms for customers, and drug/advice dispensed forms, were given. The community pharmacy's staff filled the part of the form including name of the dispensed drug, if applicable, sleeping advice and non-drug recommendations. The customer filled in sociodemographic data, clinical data, and other drug or non-pharmacological treatments previously used for insomnia. These questionnaires were anonymous and customers' consent was asked before filling the forms. Before the study, the customer's form was

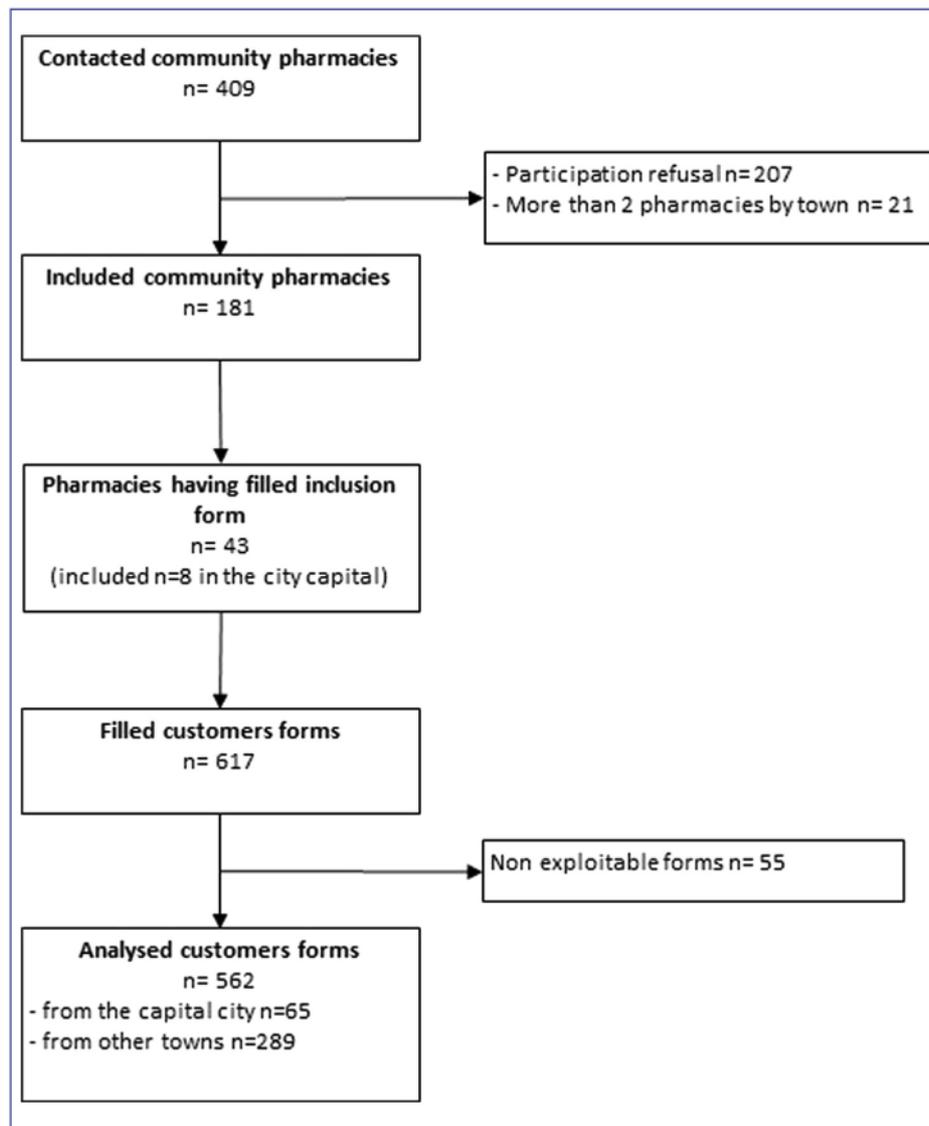


Figure 1. Flow-chart of pharmacies inclusion and customer's forms collected.

tested by a panel of 5 people in the general population. No data were available to calculate the minimum number of community pharmacists to be recruited to include a minimum number of 200 customers. We decided to include at least 40 community pharmacists.

Analysis

Web forms were created using LimeSurvey[®] software (1.90 + Build 9406 version, Hamburg, Germany). Age was described with mean and standard deviation (SD). To compare the characteristics of the sample of GPs to the whole region GPs' characteristics, Chi², or exact Fisher tests were performed when relevant. For comparison of continuous variables, Student's *t* test, or Wilcoxon's test was used when relevant. *P*-value < 0.05 was considered as statistically significant. Data analysis was performed with EPIDATA Entry[®]

(version 3.1, Epidata software association, Odense, Denmark) and Analysis[®] (V2.2.2 183).

Results

During the study period, on the 2230 GPs contacted with the list of the URML, 71 GPs gave their consent to participate to the study. Among them, 55 included 263 patients and 43 community pharmacies included 354 customers with complete patients' forms. On the 354 customers included, 65 (18.3%) were in the capital city of the region (Toulouse). Flow-charts in Figs. 1 and 2 illustrate the inclusion process of patients and customers. Customers and patients' characteristics are reported in Table 2. Female was the most represented gender among patients, 193 (73,4%) had already been prescribed a benzodiazepine, 125 (47,5%) an alternative drug to benzodiazepines. Most patients (215; 81.7%) had already taken a sleeping drug for insomnia. Sleep

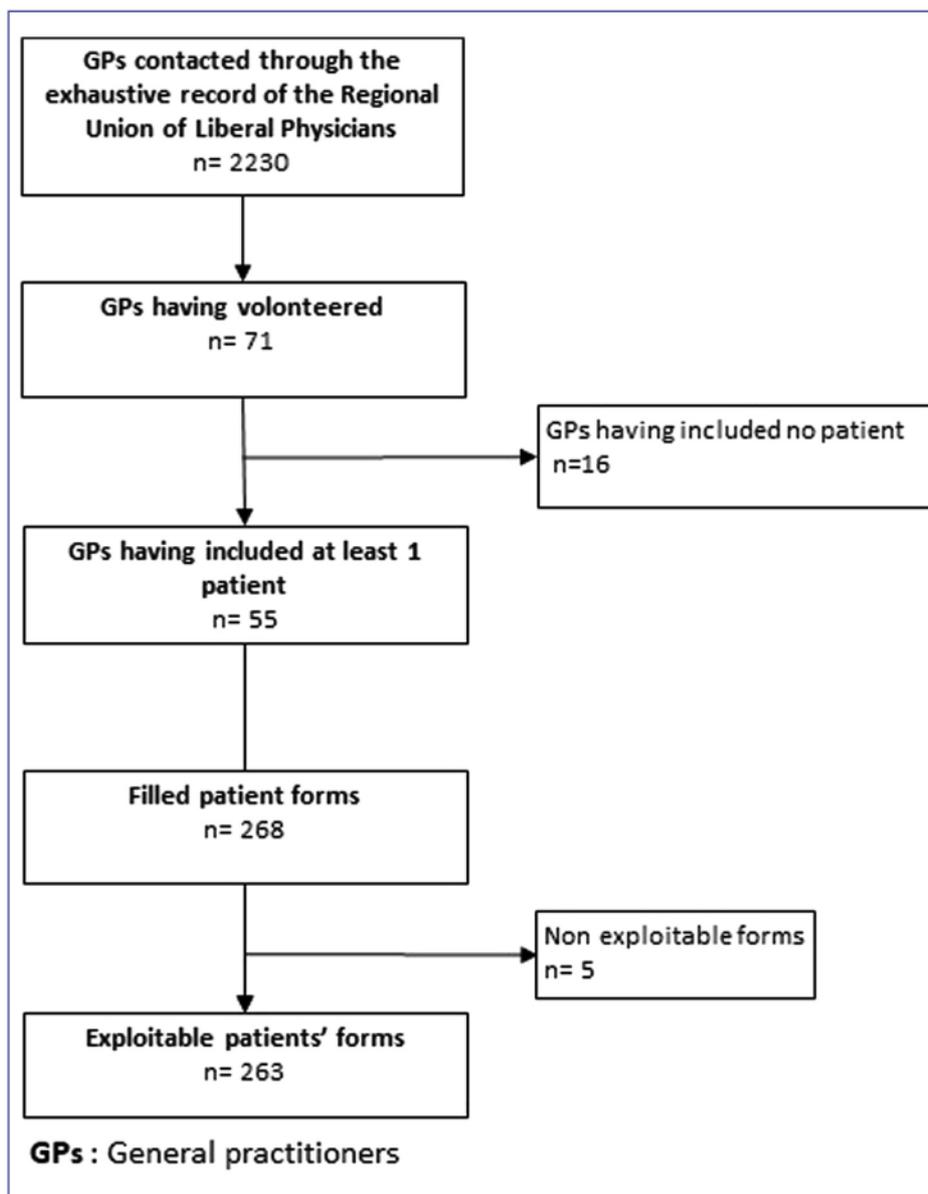


Figure 2. Flow-chart of GP's inclusion and patients' forms collected.

advice had already been given to 135 patients (51,3%) and 100 (19,8%) had already benefited from non-drug therapies. Pharmacies' customers were mostly females (70.1%) and a majority (272; 76,8%) reported chronic insomnia. Most of them had already consult their GPs for sleep disorders ($n=198$; 55.9%) and 191 (53.9%) had already taken a medicine. GPs' characteristics are reported in Table 3. Those who had included at least one patient ($n=55$; 77.5%) were not significantly representative on age and gender of the Midi-Pyrénées region (more proportion of females, younger). There was no significant difference between GPs who had included patients and those who had not. Non-drug treatments used or advice provided are reported in Table 4. Thirty-four patients (12.9%) and 9 customers (2.5%) didn't receive any drug therapy. Thirty-eight patients (14.4%) were prescribed non-drug therapies, mostly CBT and

relaxation/meditation, and two customers (0.5%) were recommended non-drug therapies. Sleep hygiene advice was given to 97 patients (36.9%), and 206 customers (58.2%). Thirty-five patients (13.3%) were prescribed two drugs for sleeping or more on the same prescription. Fifty-six customers (15.8%) were advised to visit a physician for their insomnia. Drugs prescribed by GPs or dispensed in community pharmacies are reported in Table 3. A total of 272 drugs prescriptions were given, and 378 were dispensed in pharmacies. Among the patients, 229 (87.1%) received one drug or more for insomnia. Benzodiazepines or related drugs were prescribed to 173 patients (65.8%), corresponding to 188 prescriptions (69.1%). The most commonly prescribed alternative drugs by GPs were antihistamines for 26 patients (9.6%), mostly hydroxyzine ($n=16$; 5.9%), antidepressants for 17 patients (6.3%), homeopathy for 11 patients (4.0%),

Table 2 Characteristics of included patients and customers.

	GP's patients(<i>n</i> = 263)	Pharmacie's customers(<i>n</i> = 354)
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Sex		
Female	174 (66,2)	248 (70,1)
Male	34 (33,8)	106 (29,9)
Previous sleeping drug intake	215 (81,7)	191 (53,9)
Medical history		
No history	80 (30,4)	—
Chronic sleep disorder	86 (32,7)	272 (76,8)
Depression	113 (43,0)	—
Substance use disorder	29 (11,0)	—
Benzodiazepines	9 (3,4)	—
Alcohol	15 (5,7)	—
Tobacco	8 (3,0)	—
Illicit drugs	6 (2,3)	—
Others	4 (1,5)	—
	<i>m</i> ± <i>SD</i>	<i>m</i> ± <i>SD</i>
Age, (years)	58,6 ± 18,6	51,0 ± 17,1

GP: general practitioner; M: mean; *n*: number; SD: standard deviation.

Table 3 Characteristics of included GP's.

	All GPs (<i>n</i> = 71)	GPs having included at least 1 patient (<i>n</i> = 55)	GPs having included no patient (<i>n</i> = 16)	<i>P</i> ^a	All GPs in the Midi-Pyrénées region (<i>n</i> = 3193)	<i>P</i> ^a
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		<i>n</i> (%)	
Sex						
Female	37 (52.1)	30 (54.5)	6 (37.5)	0.36	1194 (37.4)	<0.0001
Male	34 (47.9)	25 (45.5)	10 (62.5)		1999 (62.6)	
Practice area						
Urban	20 (27.8)	14 (25.5)	5 (31.3)	0.28	NA	—
Semi-urban	37 (51.4)	32 (58.2)	6 (37.5)		NA	
Rural	14 (19.4)	9 (16.4)	5 (31.3)		NA	
	<i>m</i> ± <i>SD</i>	<i>m</i> ± <i>SD</i>	<i>m</i> ± <i>SD</i>		<i>m</i> ± <i>SD</i>	
Age (years)	45.3 ± 10.8	43.6 ± 10.4	49.9 ± 11.0	0.054	53.3 ± 10.9	<0.0001

GP: general practitioner; *m*: mean; *n*: number; NA: data not available; SD: standard deviation.
^a Comparison with the group of GPs having included at least 1 patient.

herbal medicine for 10 patients (3.8%). Antipsychotic drugs, melatonin, and paracetamol were the least prescribed. Oligotherapy and aromatherapy was never prescribed. Several drugs dispensed in pharmacies contained multiple pharmaceutical substances. The most commonly dispensed drugs were antihistamines (*n* = 149; 39.4%), mostly doxylamine, followed by herbal medicine (*n* = 127; 32.2%), and melatonin (*n* = 83; 21.0%). Homeopathy, oligotherapy, and aromatherapy were the least dispensed. The drug provided had already been dispensed previously for 136 customers (37,2%). More

than a half of the customers had already warned their GPs of their insomnia (*n* = 198; 55,9%).

Discussion

Main findings

In this study, very few patients or community pharmacies' customers received a non-pharmacological treatment. Proportionally more patients didn't receive any medical

Table 4 Drugs or non-drugs treatments prescribed by GPs or dispensed OTC in community pharmacies.

	By GP's	By pharmacists
	Number of drugs prescribed(<i>n</i> = 272)	Number of drugs dispensed(<i>n</i> = 378)
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
<i>Non-drugs therapies</i>	38 (14,4)	2 (0.5)
Cognitive behavioral therapy	14 (5,3)	0
Other psychotherapy	6 (2,3)	0
Sophrology	9 (3,4)	0
Meditation, relaxation	11 (4,2)	2 (0.5)
<i>Sleep hygiene advice</i>	97 (36,9)	206 (58.2)
<i>Referral to a physician</i>	—	56 (15.8)
<i>Sleep schedule</i>	10 (3,8)	—
<i>Number of treatments^b</i>		
0	34 (12.9)	9 (2.5)
≥1	229 (87.1)	345 (97.5)
≥2	35 (13.3)	—
<i>Antihistamines</i>	26 (9.6)	149 (39.4) ^a
Hydroxyzine	16 (5.9)	—
Doxylamine	7 (2.6)	133 (35,2)
Alimemazine	3 (1.1)	1 (0.3)
<i>Herbal medicine</i>	10 (3.7)	127 (33.6) ^a
<i>Melatonin</i>	5 (1.8)	83 (22.0) ^a
<i>Oligotherapy</i>	0	41 (10.8) ^a
<i>Homeopathy</i>	11 (4.0)	46 (12.2) ^a
<i>Aromatherapy</i>	0	5 (1,3) ^a
<i>Antidepressants</i>	17 (6.3)	—
MAOI (amitriptyline, dosulepine)	7 (2.6)	—
Mianserine	5 (1.8)	—
SSRI (fluvoxamine, escitalopram)	2 (0.7)	—
SNRI (venlafaxine)	1 (0.4)	—
Other	2 (0.7)	—
<i>Antipsychotics</i>	6 (2.2)	—
Cyamemazine	4 (1.5)	—
Loxapine	1 (0.4)	—
Risperidone	1 (0.4)	—
<i>Other drugs</i>	3 (1.1)	—
Etifoxine	1 (0.4)	—
Codeine	1 (0.4)	—
Paracetamol	1 (0.4)	—
<i>Benzodiazepines or related</i>	188 (69.1)	—
Benzodiazepines	86 (31.6)	—
Z-drugs	102 (37.5)	—

GP: general practitioner; MAOI: monoamine oxidase inhibitor; OTC: over-the-counter; SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor.

^a Some drugs contain several pharmaceutical substances. Each substance was counted separately.

^b Percentage is reported on the number of patients.

prescription (around 12%) than customers who didn't buy any drug therapy (less than 3%), even though pharmacists provided more sleep advice than GPs.

Among those being prescribed a treatment, an alternative drug to benzodiazepines or related was prescribed for almost 29% of the patients, whereas almost 70% of the patients were prescribed a benzodiazepine or a Z-drug. Antihistamines were the most prescribed alternative drug (almost 10% of all the prescriptions). They were also the most dispensed drugs in the community pharmacies and

represented more than 40% of the drugs dispensed, which is consistent with GPs prescriptions habits. Benzodiazepines, antidepressants and neuroleptics must be prescribed by a physician to be dispensed by pharmacists in France, which explains why none of these drugs were dispensed by pharmacies without a prescription.

Strengths and limitations

To the best of our knowledge, no study has ever described alternatives managements to benzodiazepines among GPs

and pharmacists in France, using prescription and dispensing data in a French region. Rather than asking GPs about their prescriptions habits, we performed a practical study collecting anonymously prescription data for each consulting patient or customer. For the community pharmacies study, pharmacies' staff were asked to fill names of drugs on the forms to achieve reliability and validity of the data on drugs dispensed.

Our study is limited by selection bias: our sample was not drawn randomly but was based on the voluntariness of the GPs contacted by the URML regional list. Thus, the most involved GPs must have been selected. This was illustrated by the non-representativeness of the GPs: our sample was younger and included more females. We may have selected the most involved GPs in research who are on average 10 years younger, similar to the age bias in our sample [25]. The younger age in this sample can explain the more important number of women, since the average age of female GPs is lower in this region (47 vs. 56 years). Health professionals included in this study may also have modified their prescriptions' habits to comply more with recommendations during the course of the study. Nonetheless GPs/pharmacists or patients' data were anonymously collected which may have limited any bias of desirability. Moreover, GPs included an average of 4.8 patients when they had to include up to ten patients. Nonetheless, this average number of patient was consistent with our most pessimistic hypothesis [24], and we have been able to assess GPs' actual practices among a sample of 263 patients. Also, GPs may not have included all consecutive patients and select them. We can hypothesize that patients consulting for several health problems, including sleep disorders, making consultations time-consuming, may have been excluded or forgotten. The sixteen GPs who did not include a patient probably illustrate this. Thus, these confounding factors and selection or measurement bias do not allow a relevant statistical comparison between pharmacies and GPs' management habits. Our results are consistent with other data on prescription and drug dispensing habits of GPs [1,19,26,27] but also of pharmacists [28]. Our cross-sectional approach prevented any long term follow-up to determine drug prescription duration. In France, benzodiazepines cannot be prescribed for more than 28 days to prevent misuse. Thus, asking the prescription's duration may not have been relevant: in France, even if a physician prescribes more than 28 days, the pharmacist cannot legally reuse the prescription for another 28 days of benzodiazepines' treatment. We could not analyze the number, characteristics, and reasons for customers declining to participate in the study. This prevented us from calculating the refusal rate and controlling the potential selection bias in the community pharmacies study.

Comparison with existing literature

In France, no study comparing drugs prescribed by GPs or dispensed OTC by pharmacists on prescriptions or dispensing data was found. One study in Germany compared GPs and pharmacists' perceptions on benefits and harms of benzodiazepines and Z-drugs, but did not investigate real practices [29], the same in Australia with a qualitative study among GPs and pharmacists [30]. Pharmacists

had a more critical view on these drugs' harmfulness than GPs [29]. In Italy, a study with a design similar to ours showed a limited use of non-drug therapies, with frequent use of non-benzodiazepines drugs. A survey among all GPs in Norway also showed similar problems with limited use of non-pharmacological treatment [27]. In United-Kingdom, a questionnaire survey investigated GPs' management of insomnia in 2005 [31] and more recently in 2014 [19]. These studies did not deal with community pharmacies dispensed drugs. One major difference with France is the large use of amitriptyline: 31% of the GPs declared prescribing them commonly, whereas this drug represented 2.6% of our sample prescriptions [19]. Antidepressants are not licensed for insomnia, due to the lack of evidence of their effectiveness [32]. British GPs provided much more sleep hygiene advice, yet psychotherapies provision remain limited [19]. One study in Australia described community pharmacies' drug dispensing for insomnia [28]. These results were consistent with ours: antihistamines were the most dispensed drugs, followed by herbal medicines [28]. However, non-drug techniques were recommended slightly more frequently [28]. These results on antihistamines are also consistent with the British GPs practices [19]. Antihistamines have a moderate efficacy on mild insomnia [14]. They cause residual daytime sedation and dizziness, due to their long half-life and their anti-cholinergic effects [33]. Misuse was also reported among patients with chronic consumption, especially with doxylamine [13]. The off-label use of drugs is also problematic, with its increased risk of adverse drug reactions [22]. Self-medication also increases the risk of adverse drug reactions due to their inappropriate use [23].

These inappropriate prescriptions practices seem risky, since effective and safe non-pharmacological treatment, such as CBT, can be proposed for insomnia [20]. Non-pharmacological treatment is now commonly recommended as first-line treatment for chronic insomnia in France [34], and many other European countries, with a good benefit-risk ratio [21].

Implication for research and practice

Our results demonstrate the difficulties for GPs to comply with recommendations. Improvement of clinical outcomes were shown when the guidelines were taken into account by physicians [35], particularly in mental health care [36]. One of the main problems remain the limited use of non-pharmacological management of insomnia, such as psychotherapy [19], despite the evidence of its effectiveness [20], and patients' preference for them [37]. Nonetheless, there are many limiting factors to their provision in practice, such as the cost, the time spent by patients, the short supply of trained professionals [38], and also a lack of knowledge and awareness of these therapies by physicians [19]. Striving to solve these problems, at the national authorities' level, by improving reimbursement for instance, but also at the GP's level, by improving information on these therapies and their ability to implement them for instance, would be beneficial for patients.

Conclusion

This is a first study that aimed to describe the unknown use of alternative drugs to benzodiazepines and non-drug therapies in the management of insomnia among French GPs and pharmacists in a Southwest region of France. CBT and sleep hygiene advice, are seldom recommended while benzodiazepines and antihistamines remain widely dispensed despite the lack of long term benefit and their risk of serious adverse drug reactions.

Funding

No funding was received for this study.

Acknowledgements

The authors would like to thank every patient and customer, as well as GPs and staff of community pharmacies, who agreed to participate. We would like also to thank the Regional Union of Liberal Physicians of Midi-Pyrénées, and especially Mr. Fabrice Amatulli for his help in the regional data collection.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

References

[1] Bjorvatn B, Meland E, Flo E, Mildestvedt T. High prevalence of insomnia and hypnotic use in patients visiting their general practitioner. *Fam Pract* 2017;34:20–4.

[2] Moloney ME, Konrad TR, Zimmer CR. The medicalization of sleeplessness: a public health concern. *Am J Public Health* 2011;101:1429–33.

[3] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). État des lieux de la consommation des benzodiazépines. Saint-Denis: ANSM; 2017. <https://www.ansm.sante.fr/> [Accessed 21th March 2019].

[4] Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1566–77.

[5] Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using “doctor shopping” as an indicator. *CNS Drugs* 2010;24:611–20.

[6] Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205.

[7] Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* 2003;17:825–37.

[8] Clay E, Falissard B, Moore N, Toumi M. Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and z-drugs consumption in nine European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;69:1–10.

[9] Bock DE, Roach-Fox E, Seabrook JA, Rieder MJ, Matsui D. Sleep-promoting medications in children: physician prescribing habits in Southwestern Ontario Canada. *Sleep Med* 2016;17:52–6.

[10] Leach MJ, Page AT. Herbal medicine for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2015;24:1–12.

[11] Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5 [CD010753].

[12] Hajak G, Lemme K, Zisapel N. Lasting treatment effects in a postmarketing surveillance study of prolonged-release melatonin. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:36–42.

[13] Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS ONE* 2013;8:e76499, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0076499>.

[14] Culpepper L, Wingertzahn MA. Over-the-counter agents for the treatment of occasional disturbed sleep or transient insomnia: a systematic review of efficacy and safety. *Prim Care Companion CNS Disord* 2015;17(6) [online pages: 1–30].

[15] Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc* (2003) 2012;52(6):e210–9.

[16] Hwang E, Shin S. The effects of aromatherapy on sleep improvement: a systematic literature review and meta-analysis. *J Altern Complement Med* 2015;21(2):61–8.

[17] Cooper KL, Relton C. Homeopathy for insomnia: a systematic review of research evidence. *Sleep Med Rev* 2010;14:329–37.

[18] Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013;8:e63773, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>.

[19] Everitt H, McDermott L, Leydon G, Yules H, Baldwin D, Little P. GPs’ management strategies for patients with insomnia: a survey and qualitative interview study. *Br J Gen Pract* 2014;64(619):e112–9.

[20] Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive behavioral therapy for chronic insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:191–204.

[21] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675–700.

[22] Egale T, Buckeridge DL, Verma A, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, et al. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med* 2016;176:55–63.

[23] Berreni A, Montastruc F, Bondon-Guitton E, Rousseau V, Abadie D, Durrieu G, et al. Adverse drug reactions to self-medication: a study in a pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29:517–20.

[24] Letrilliart L, Supper I, Schuers M, Darmon D, Boulet P, Favre M, et al. The ECOGEN study: elements of the consultation in general practice. *Exercer* 2014;114:148–57.

[25] Supper I, Ecochard R, Bois C, Paumier F, Bez N, Letrilliart L. How do GPs consider to participate in research in their field? *Exercer* 2011;22:56S–7S.

[26] Terzano MG, Cirignotta F, Mondini S, Ferini-Strambi L, Parrino L. Progetto Morfeo Committee. Studio Morfeo 2: survey on the management of insomnia by Italian general practitioners. *Sleep Med* 2006;7:599–606.

[27] Sivertsen B, Nordhus IH, Bjorvatn B, Pallesen S. Sleep problems in general practice: a national survey of assessment and treatment routines of general practitioners in Norway. *J Sleep Res* 2010;19:36–41.

[28] Kashyap KC, Nissen LM, Smith SS, Kyle G. Management of over-the-counter insomnia complaints in Australian community pharmacies: a standardized patient study. *Int J Pharm Pract* 2014;22:125–34.

[29] Hoffmann F. Benefits and risks of benzodiazepines and Z-drugs: comparison of perceptions of GPs and community

- pharmacists in Germany. *Ger Med Sci GMS E-J* 2013;11, <http://dx.doi.org/10.3205/000178> [Doc10, online pages: 1–7].
- [30] Cheung JMY, Atternäs K, Melchior M, Marshall NS, Fois RA, Saini B. Primary health care practitioner perspectives on the management of insomnia: a pilot study. *Aust J Prim Health* 2014;20:103–12.
- [31] Siriwardena AN, Apekey T, Tilling M, Dyas JV, Middleton H, Ørner R. General practitioners' preferences for managing insomnia and opportunities for reducing hypnotic prescribing. *J Eval Clin Pract* 2010;16:731–7.
- [32] Wilson S, Nutt D. Management of insomnia: treatments and mechanisms. *Br J Psychiatry* 2007;191:195–7.
- [33] Ringdahl EN, Pereira SL, Delzell JE. Treatment of primary insomnia. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:212–9.
- [34] Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG), Haute Autorité de santé (HAS). *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale*; 2007. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale [Accessed 21th March 2019.].
- [35] Bassand JP, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs "impressionist" medicine: how best to implement guidelines. *Eur Heart J* 2005;26:1155–8.
- [36] van Dijk MK, Oosterbaan DB, Verbraak MJPM, Hoogendoorn AW, Penninx BWJH, van Balkom AJLM. Effectiveness of the implementation of guidelines for anxiety disorders in specialized mental health care. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132: 69–80.
- [37] McHugh RK, Whitton SW, Peckham AD, Welge JA, Otto MW. Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *J Clin Psychiatry* 2013;74:595–602.
- [38] Espie CA. "Stepped Care": a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. *Sleep* 2009;32:1549–58.

Système des bases de données de l'assurance maladie et construction de l'indice de défavorisation sociale européen (EDI) et de l'accessibilité potentielle localisée (APL) aux médecins généralistes.

Les deux études suivantes portaient sur l'influence de la défavorisation sociale et de l'offre de soins en soins ambulatoires sur la conformité aux recommandations des délivrances d'antidépresseur et de benzodiazépines. La première étude a été faite chez l'enfant, la seconde chez l'adulte, chacune des deux populations ayant des recommandations bien distinctes de prise en charge des troubles anxio-dépressifs, ne permettant pas d'étudier conjointement les deux populations. Les deux études étaient réalisées sur une même cohorte construite à partir de la base de données de remboursement de l'Assurance maladie (ancien SNIIRAM, Système National d'Information Interrégimes de l'Assurance Maladie, actuellement dénommée SNDS pour Système National des Données de Santé) au niveau de l'ex-région Midi-Pyrénées combinée à un indicateur de défavorisation sociale et un indicateur de l'offre de soins.

Base de données de l'Assurance Maladie utilisée

L'Assurance Maladie enregistre automatiquement et de manière prospective les données de remboursement des soins dans le SNDS, notamment des données :

- Sociodémographiques : un code unique d'identification, par sujet, permettant d'anonymiser complètement les données, l'année de naissance (pour garantir l'anonymat en cas de croisement de données), le sexe du patient notamment.
- Médico-administratives : l'affection longue durée (ALD), l'invalidité ou la maladie professionnelle, ouvrant l'accès à des droits sociaux particuliers, sont renseignées. Un code de la Classification Internationale des Maladies dans sa 10^{ème} version (CIM-10 (114) renseigne sur la pathologie associée à ce statut, ou bien le numéro d'ALD. Le fait qu'un bénéficiaire soit couvert par la Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C), offrant une couverture à 100% sans avance de frais pour les bénéficiaires les plus précaires, obtenu à la demande de l'assuré sur conditions de revenus, est aussi disponible dans la base.
- Les prestations sujettes à un remboursement par l'assurance maladie : soins médicaux ou paramédicaux (différents systèmes de cotation de l'assurance maladie : NGAP, CCAM, etc.), délivrances de médicaments en ville (codage selon le Système de

Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (*ATC*) (115), et code CIP (Code Identifiant de Présentation)) et prestations diverses (arrêts de travail, transport médicalisé, etc.). La date d'exécution des actes est aussi renseignée. Le prescripteur et l'exécutant de chaque délivrance de médicament ou de chaque acte médical ou paramédical sont renseignés avec un identifiant et un code selon sa spécialité médicale.

- Les séjours hospitaliers, issus du PMSI MCO (Programme Médicalisé des Systèmes d'Information – Médecine Chirurgie Obstétrique), avec notamment des codages CIM-10 des diagnostics hospitaliers réalisés par les médecins, le code d'actes médicaux réalisés et les dates d'hospitalisation.

La base de données utilisée pour cette étude contenait les données enregistrées de manière prospective sur l'année 2012 (116). Elle incluait les données de remboursement des bénéficiaires de l'Assurance Maladie des personnes ayant un droit d'accès à l'un des trois principaux régimes : Régime Général (RG), Mutualité Sociale Agricole (MSA) et le Régime Social des Indépendants (RSI). En 2012, la région comptait environ 2,9 millions d'habitants (soit environ 5% de la population française) : la base de données enregistrée à partir des 3 régimes comprenait 2 574 310 individus, soit environ 87% de la population totale de la région. Plusieurs indicateurs ont été construits à partir de ces données (116) afin de réaliser plusieurs études épidémiologiques (117,118). Les données disponibles qui ont été utilisées dans les deux études suivantes étaient :

- Le nombre de délivrances de médicaments antidépresseurs par sujet au cours de l'année (code ATC : N06A)
- Le nombre de délivrances de benzodiazépines anxiolytiques par sujet au cours de l'année (code ATC : N05BA)
- Le nombre de délivrances de benzodiazépines hypnotiques par sujet au cours de l'année (code ATC : N05CD et N05CF)
- Le sexe
- L'âge
- Le fait de bénéficier ou non de la CMU-C
- Le fait de bénéficier ou non d'une ALD
- Le nombre de consultations avec un MG dans l'année
- La déclaration d'un médecin traitant ou non
- Le temps d'accès au cabinet du MG

- Le nombre de consultations avec psychiatre dans l'année

Les données issues de cette base ont été rapprochées à un indicateur de défavorisation sociale, l'EDI, l'Indice de Déprivation européen (European Deprivation Index) et un indicateur d'accessibilité potentielle à l'offre de soins médicaux. Étant donné la nature de ces données, une autorisation obligatoire de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été obtenue (n°1634837).

Indicateur de défavorisation sociale utilisé : l'Indice de déprivation européen (EDI)

En dehors de la CMU-C, les bases de données de l'Assurance Maladie ne permettent pas de disposer de données reflétant la défavorisation des patients, et la CMU-C n'est pas un indicateur précis du degré de défavorisation sociale. La CMU-C est obtenue pour une période de 1 an à la demande d'un bénéficiaire sous condition de revenus : elle n'est donc pas automatiquement allouée. C'est un indicateur de précarité financière individuelle qui peut être limité, car beaucoup de patients qui pourraient bénéficier de la CMU-C n'en font pas la demande (119). C'est de plus un indicateur binaire qui ne permet pas de mesurer de façon plus détaillée le statut socio-économique d'un individu. La base de données utilisée a donc été couplée avec un indicateur de défavorisation social plus précis : l'EDI (116). L'EDI est un indice de déprivation écologique, c'est-à-dire géographique, déterminé en fonction de l'adresse de résidence de la personne permettant de lui attribuer un Ilots Regroupés pour l'Information Statistique (IRIS) (120). Chaque IRIS est une zone géographique d'environ 2000 personnes aux caractéristiques socio-économiques homogènes. Un score EDI est attribué à un IRIS, sur la base de la combinaison de plusieurs variables socio-économiques (121) pour évaluer précisément le statut socio-économique et le degré de précarité des habitants de chaque IRIS. L'EDI est un outil qui a été validé, pouvant être utilisé au niveau européen, et permettant ainsi des comparaisons transnationales, mais aussi temporelles. Ce score combine 11 variables appréciant le niveau de défavorisation selon des critères de précarité à la fois objectifs ou subjectifs (121):

1. Logement surpeuplé ;
2. Faible niveau d'éducation ;
3. Pas de voiture ;
4. Nationalité étrangère ;
5. Logement sans douche ou baignoire ;
6. Non-propriétaire ;

7. Chômage ;
8. Personne dont la catégorie socioprofessionnelle est différente de "professions intermédiaires ou cadres supérieurs" ;
9. Familles monoparentales ;
10. Ménages d'au moins 6 personnes ;
11. Pas d'accès à un chauffage central ou électrique.

Le score EDI a été codé en déciles ou en quintile selon les études, la valeur 1 correspondant aux personnes les plus démunies.

Indicateur de l'offre de soin potentielle

L'offre de soins a été mesurée par l'accessibilité potentielle localisée (APL) à un MG, indicateur développé en France par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees), intégrant la proximité et la disponibilité des MG (122,123). Cet indicateur d'accessibilité potentielle à un professionnel de santé prend en compte le niveau d'activité de ce professionnel pour mesurer l'offre (notion d'équivalent temps plein) et le taux de recours, différencié selon l'âge des habitants, pour mesurer la demande. Elle a été calculée à l'échelle de chaque IRIS (124,125). L'unité de mesure est un nombre d'équivalents temps plein pour 100 000 habitants. L'APL des MG utilisé ici est calculé au 1er janvier 2013 après géocodage des adresses des cabinets médicaux MG pour déterminer l'IRIS. L'activité des médecins est calculée par la Drees à partir des données disponibles de l'Assurance Maladie (nombre de consultations et visite des MG) (123). L'indicateur a été divisé en quintiles, 1 représentant la plus faible offre de soins.

Étude 5 : Influence de la déprivation sociale sur la délivrance de benzodiazépines chez les enfants et les adolescents.

Présentation de l'étude

Driot D, Vergès Y, Birebent J, Grosclaude P, Delpierre C, Rougé-Bugat M.-E, Dupouy J.
Influence of social deprivation on benzodiazepines dispensing among children and adolescents: a large cross-sectional population-based study in France.

Objectif

En Europe, la consommation de benzodiazépines chez les enfants est souvent non conforme aux recommandations existantes. Certaines études suggèrent un lien entre consommations inadéquates chez l'enfant de psychotropes et des facteurs de défavorisation sociale comme la CMU-C. Aucune étude n'a néanmoins évalué en tant qu'objectif principal le lien spécifique entre l'inadéquation des délivrances de benzodiazépines chez l'enfant et des indicateurs socio-économiques validés, comme l'EDI. L'objectif était d'évaluer la corrélation entre l'EDI, un indice de déprivation sociale écologique validé, et la délivrance de benzodiazépines chez les enfants et les adolescents en soins premiers.

Méthode

Une étude transversale a été réalisée à partir de la base de données de remboursement de l'Assurance Maladie, incluant 540 325 sujets de moins de 18 ans de l'ex-région Midi-Pyrénées, représentant plus de 4% de la population française, en 2012. Le critère d'évaluation principal était la délivrance d'au moins une benzodiazépine dans l'année. La covariable principale étudiée était l'EDI. Après une analyse univariée, une analyse multivariée a été réalisée afin d'identifier certains des mécanismes potentiels par lesquels l'EDI pouvait influencer la délivrance de benzodiazépines. Les variables ont été incluses dans les modèles de manière séquentielle : le modèle 0 incluait uniquement l'EDI et la délivrance de benzodiazépines (univarié) ; puis nous avons inclus les variables considérées comme facteur de confusion dans les modèles successifs : l'âge, puis le sexe ; et enfin la CMU-C. Les modèles séquentiels suivants incluaient les variables de médiation potentielles : le nombre de consultations de généralistes ; l'ALD, la consultation au moins une fois d'un psychiatre ; le fait d'avoir déclaré un médecin traitant déclaré, le temps d'accès au généraliste et l'APL. Enfin, une analyse multivariée stratifiée a été réalisée, car l'interaction entre l'EDI et la CMU-C était significative.

Résultats

Parmi les enfants et les adolescents de la région, 2,4% avaient reçu au moins une benzodiazépine en 2012. L'EDI était significativement associé à la délivrance d'au moins une benzodiazépine ($p < 0.0001$). Les covariables qui influençaient le plus la probabilité qu'un enfant reçoive au moins une délivrance de benzodiazépine, parmi les plus défavorisés, étaient le fait de bénéficier de la CMU-C et le nombre de consultations chez un MG. Cela pouvait s'expliquer par l'interaction entre l'EDI et la CMU-C, qui reflète plus la précarité au niveau individuel, qui favorise la délivrance de benzodiazépines, médiée par l'augmentation du nombre de consultations chez le MG. Finalement, la défavorisation sociale a une influence sur la délivrance inadéquate de benzodiazépines chez l'enfant et l'adolescent. Ces résultats interpellent sur l'influence des inégalités sociales sur la prise en charge en santé mentale en soins premiers.



Contents lists available at ScienceDirect

La Presse Médicale Open

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lpmope

Original article

Influence of social deprivation on benzodiazepines dispensing among children and adolescents: A large cross-sectional population-based study in France

Damien Driot^{a,b,*}, Yohann Vergès^{a,b}, Jordan Birebent^a, Pascale Grosclaude^b,
Cyrille Delpierre^b, Marie-Ève Rougé-Bugat^{a,b}, Julie Dupouy^{a,b}

^a Département Universitaire de Médecine Générale, Faculté de Médecine, 133 route de Narbonne, 31062 Toulouse Cedex, France

^b UMR 1295 Inserm-Université Paul Sabatier, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse, France



ARTICLE INFO

Keywords:

Primary healthcare
Benzodiazepines
Poverty
Child
Adolescent
Observational study

ABSTRACT

Background: In Europe, children benzodiazepines consumption is not consistent with existing recommendations, especially among the most economically deprived families.

Objectives: The objective was to assess the correlation between benzodiazepines dispensing among children in primary care and the European Deprivation Index (EDI), a validated ecological deprivation index that approaches socioeconomic position.

Method: A dataset from the national reimbursement database only available for the year 2012 was used including 540,325 children in a large French region. The association between benzodiazepines dispensing and the EDI (described in deciles) was assessed with a multivariate logistic regression, including confounding and mediation factors identified and available in the database.

Results: Benzodiazepines were dispensed among 2.4% of the children. EDI was associated with the dispensing of benzodiazepines ($p < 0.0001$), but there was some heterogeneity between the deciles. The covariates that most influenced the probability of being dispensed benzodiazepines among the most deprived patients were the fact of benefiting from the complementary universal insurance coverage (CMU-C) and the number of consultations with a general practitioner (GP). This could be explained by the interaction between the EDI and CMU-C. CMU-C reflects more precariousness at an individual level: it favors benzodiazepines' dispensing, mediated by the increased number of consultations with GPs.

Conclusion: Social deprivation has an influence over the dispensing of benzodiazepines to children and adolescents. This raises concern about discrepancies in mental health management according to the patients' social background, particularly by GPs, who are mainly involved.

Introduction

Worldwide prevalence of anxiety and mood disorder among children and adolescents is close to 7% and 3%, respectively [1]. Anxiolytics and hypnotic drugs are prescribed to nearly 2% of the children, mainly by General Practitioners (GPs) [2], especially in France [3,4]. Yet, international guidelines recommend non-pharmacological treatment for children's anxiety or mood disorder, and explicitly advise against the use of benzodiazepines [5–7]. In Europe, lower socioeconomic position

and precariousness are associated to benzodiazepines use disorder among adults [8–10]. In France, some studies suggested that social deprivation factors are associated with a greater need for mental healthcare among children and with disparities in healthcare provision [11,12]. As a result, children living among families benefiting from the complementary universal insurance coverage (CMU-C, *couverture maladie universelle complémentaire*), which is provided by the state to people with low income on their request, are more likely to be prescribed antidepressants [13]. Yet, these studies were not specifically assessing the

Abbreviations: CMU-C, *Couverture Maladie Universelle Complémentaire*, a complementary universal insurance coverage on request for people with low income; EDI, European Deprivation Index; GP, General Practitioners; IRIS, grouped blocks for statistical information; SEP, socioeconomic position.

* Corresponding author.

E-mail address: damien.driot@univ-tlse3.fr (D. Driot).

<https://doi.org/10.1016/j.lpmope.2023.100042>

Received 1 January 2023; Received in revised form 4 June 2023; Accepted 27 July 2023

Available online 29 July 2023

2590-2504/© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

link between socioeconomic position (SEP) and psychotropic drugs use adequacy as a primary objective [11,13]. SEP was assessed by a measure of precariousness, the CMU-C [14,15], and not by an indicator of socioeconomic position, at the individual or at the ecological level. Nonetheless, such ecological indices of deprivation do exist: the European deprivation index (EDI) [16,17] is a validated ecological deprivation index that approaches SEP accurately in the general population.

We hypothesize that lower SEP is associated with the dispensing of benzodiazepines (with marketing authorization as anxiolytics and/or hypnotics) among the children and adolescents in primary care settings in France, reflecting an inadequacy with the existing recommendations for children's mental disorder management. Secondly, we hypothesize that better healthcare provision and access to psychiatrists or to attending GPs increases the likelihood of benzodiazepines' dispensing since these drug are only available with a physician's prescription, even more among the most deprived patients. Nonetheless, previous data show that patients with universal coverage use more psychotropic drugs even if data on GP healthcare provision were inconclusive in this study [18]. Thus, the primary objective of this study was to assess whether benzodiazepines' dispensing among children and adolescents in primary care was associated with the level of deprivation, measured through an ecological index (EDI), and to determine the covariates susceptible to influence the link between social deprivation and the dispensing of benzodiazepines.

Materials and methods

Study design

A cross-sectional population-based study was performed, based on secondary data collection, from the joint use of the health insurance information system with an ecological index of deprivation (the EDI) and an indicator of potential geographic accessibility to healthcare provision. The study was performed in the French region of Midi-Pyrénées during the year 2012 [19].

Data source and population

The data collection process, inclusion and exclusion criteria have already been detailed in previous studies on this cohort, which data were used for the present study [19]. Briefly, in France, the National Healthcare insurance prospectively and anonymously records reimbursement data of out-of-hospital care. This database is national, and concerns the three main health insurance schemes (general regime for employees, Mutual Agricultural Society, and the social regime for independent professions) which cover 87% of the total French population. Several medico-administrative variables, drugs dispensing, medical consultation reimbursements and other healthcare service uses are available in this database. It does not contain individual data on reasons for drugs dispensing or for medical consultations. The Public Regional Health Agency had recorded in 2012 data on SEP (the EDI was calculated on 2011 census data) and healthcare provision for the population living in the Midi-Pyrénées region (5% of the whole French population). Since this information is not available in the National Healthcare insurance database, both databases were combined, for the year 2012 in the Midi-Pyrénées region, in order to perform studies on SEP and healthcare service use on a large population [19,20]. In this regional cohort of 2574,310 individuals, 540,295 were below the age of 18 [19, 21]. An authorization (no. 1634837) from the National Commission for Informatics and Liberties (CNIL) was obtained to create this database.

Main outcome

The main outcome in our study was the dispensing of at least one benzodiazepine in the year identified with ATC code ATC: N05BA (anxiolytic), N05CF and N05CD (hypnotics). Anti-epileptic

benzodiazepines (ATC code N03AE) were excluded.

Main exposure

SEP was approximated through the EDI, a validated ecological deprivation index. Briefly, EDI is constructed from the patient's residential address using a methodology whose aim was to develop an index adapted to France, but also enabling temporal and transnational comparisons [16,17]. Each subject's EDI is calculated from its postal address which allows us to determine the grouped blocks for statistical information (IRIS) to which the person belongs. An IRIS is the smallest geographical unit for statistics in France, containing about 2000 people with homogeneous socioeconomic features [16]. An EDI score is allocated to an IRIS based on the combination of eleven socioeconomic variables [16] that assess precisely the deprivation level among inhabitants of each IRIS. The EDI score has been coded in deciles, one corresponding to the less deprived people.

Covariates

Several covariates were identified to build our conceptual model. We identified three potential confounders of the association between EDI and the dispensing of at least one benzodiazepine in the year available in the database: sex, age, and CMU-C, according to literature data [18]. As the ecological deprivation index integrates contextual and individual dimensions, we assumed that the complementary universal insurance coverage (CMU-C) may be one of the variables through which ecological deprivation may influence the dispensing of at least one benzodiazepine. CMU-C has been used as a measure of individual precariousness when a subject benefited from it [13,22]. We identified potential mediating factors in the database, based on the literature data [18,23]: the number of consultations or visits with a GP in the year, having a declared attending GP or not, having at least one consultation or visit with a psychiatrist in the year or not. Although the literature is inconclusive, we considered contextual healthcare provision as a mediating factor [18]. Healthcare provision was approximated by the potential localised accessibility (PLA) to a GP. PLA was calculated per IRIS, combining geographic proximity and availability of GPs (its construction has been described elsewhere [19]). PLA is divided in quintiles, 1 standing for the worst healthcare provision. The geographic proximity of GPs has been used as a contextual measure of healthcare offer, through the access time in minutes from the IRIS' geocentre to the nearest GP's office.

Finally, the recognition by the National Healthcare insurance of a medico-administrative chronic disease status (ALD) was also considered as a mediating covariate, in accordance with the literature [23]. We hypothesised that the ALD status was associated with deprivation and may influence independently benzodiazepines' dispensing, since a full coverage of health expenses related to the chronic disease results from this status. It is also a marker of the existence of a chronic pathology, which is not necessarily psychiatric.

The hypothetical explanatory model described above is illustrated in Fig. 1.

Statistical analysis

After describing the studied variables, we perform a univariate analysis (logistic regression) of the association between benzodiazepines' dispensing and the different variables. We performed multivariate analyses (logistic regression), including variables according to our assumptions regarding potential confounders and mediating variables. They were included in a predefined order: first, the potential confounding factors according to our hypotheses; second, the potential mediating factors, to identify some of the potential mechanisms through which EDI may be associated with benzodiazepines dispensing. The sequential addition of variables in the model was expected to be the following: model 0 would include only EDI and benzodiazepines'

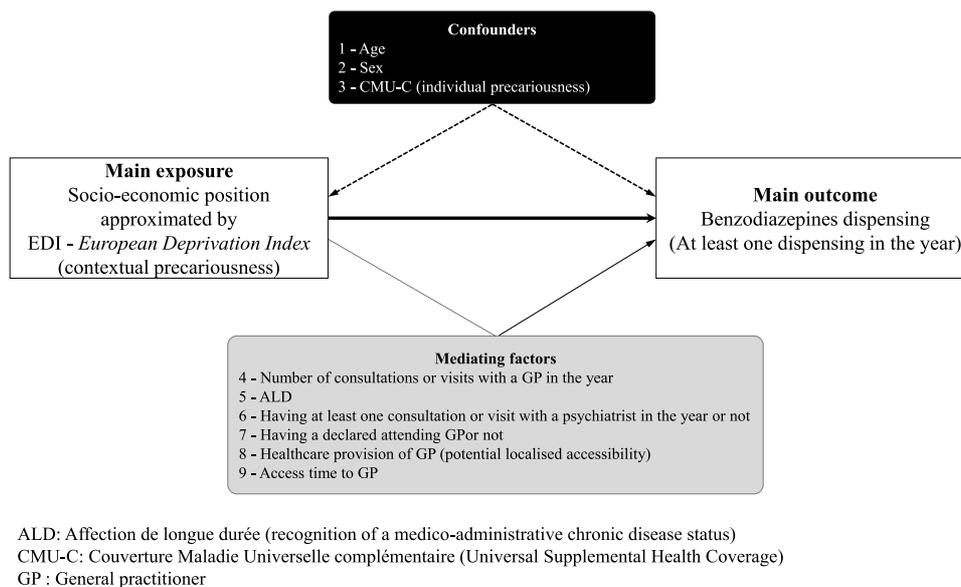


Fig. 1. Building process of the multivariate model and order of inclusion of the covariates.

dispensing (univariate); model 1 would include model 0 + age; model 2 would include model 1 + sex; model 3 would include model 2 + CMU-C; model 4 would include model 3 + the number of consultations with GPs; model 5 would include model 4 + the chronic disease status (ALD) status; model 6 would include model 5 + the consultation with a psychiatrist at least once; model 7 would include model 6 + having a declared attending GP; model 8 would include model 7 + GPs' PLA and finally, model 9 would include model 8 + access time to a GP. Models 1 to 3 would include confounding factors (sex, age, CMU-C) whereas models 4 to 9 would include mediating factors. The order of inclusion of the covariates in the model is also reminded in Fig. 1.

The CMU-C was expected to be one of the major confounding factor, based on the literature data [18,23]. With this confirmed, we decided to perform an exploratory complementary analysis with a multivariate model (logistic regression) using a composite variable combining the EDI decile (ten categories) to the CMU-C status (binary).

The report of the study followed the adapted STROBE statement for observational studies [24]. SAS Enterprise Guide 7.1 was used to perform the statistical analysis.

Results

Cohort description

The description of the 540,325 subjects below 18 in the cohort is shown in Table 1. The mean age was 8.92 ± 5.16 years. Boys were slightly more numerous than girls (51.3%). In the cohort, 12,822 subjects (2.4%) were dispensed at least one benzodiazepine. Among them, 10,111 subjects (75%) were dispensed benzodiazepines once, 1545 subjects (11.5%) twice, and 1166 subjects (8.6%) three times or more.

Main outcome

In both univariate and multivariate analyses (Table 2), each variable was significantly associated with the provision of at least one benzodiazepine, with the exception of healthcare provision (GPs' PLA) in multivariate. There was no clear pattern of deprivation as measured by the EDI, although there was some heterogeneity between the deciles: the variation of the odds ratios from the lowest to the greatest decile was not linear. The most disadvantaged children (those with the CMU-C) were more likely to be dispensed benzodiazepines. The detailed results of these analyses are presented in Table 2. The procedure of addition of

variables in the multivariate model of benzodiazepines' dispensing is detailed in Table 3, including the presentation of the EDI deciles' OR variation throughout the successive addition of variables. Since GP's PLA was not significant anymore when included in the multivariate models it does not appear in the models' construction. Finally, the sequential addition of variables in the model was the following: model 0 included only EDI and benzodiazepines' dispensing (univariate); model 1 included model 0 + age; model 2 included model 1 + sex; model 3 included model 2 + CMU-C; model 4 included model 3 + the number of consultations with GPs; model 5 included model 4 + the chronic disease status (ALD) status; model 6 included model 5 + the consultation with a psychiatrist at least once; model 7 included model 6 + having a declared attending GP; model 8 included model 7 + the access time to a GP. When first including confounding factors, addition of CMU-C (model 3) lowered the OR of each decile of the EDI, even more among the most deprived deciles, when the effect of age and sex was almost negligible (models 1 and 2). When adding mediating factors one by one into the model with all the confounding factors (model 3), the number of consultations with GPs in the year had the greatest effect, whereas other factors had no obvious effect on OR variation. Consequently, taking into account the number of consultations with GPs increased the OR, reaching about the same level as before the inclusion of CMU-C in model 2. GP's PLA was significantly associated to benzodiazepine use when added alone to model 3, but not when added to model 3 together with the access time to a GP. Collinearity between GP's PLA and access time to a GP is coherent, since distances to the GP's office, taken into account to build the PLA covariate, are obviously correlated. The OR for each covariate in the final multivariate model is presented in Table 2.

Because of the large impact of the inclusion of CMU-C in the model, we performed a multivariate model (logistic regression) using a composite variable with twenty categories by combining the EDI decile (ten categories) to the CMU-C status (binary) (Table 4 and Fig. 2) as an exploratory complementary analysis. For the first model, we added the remaining potential confounding factors: age and sex (model 1). In model 1, each OR of patients with CMU-C was above the OR of patients without CMU-C. The gap between the OR was even greater among the most deprived patients (decile 9). When we added the number of GP consultations (most influential mediating factor) to the model (model 2), the OR of patients without CMU-C increased while the OR of those with CMU-C decreased, reducing the gap. This shows a reduction of the gradient associated with deprivation (EDI) when the number of

Table 1
Population characteristics.

		All subjects <i>n</i> = 540,325	Patients who had been dispensed at least one benzodiazepine <i>n</i> = 12,822 (2,37%)	Patients who have never been dispensed benzodiazepine <i>n</i> = 527,503 (97,63%)
		<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
Sex	<i>female</i>	263,092 (48,69)	6855 (53,46)	256,237 (48,58)
	<i>male</i>	277,233 (51,31)	5967 (46,54)	271,266 (51,42)
EDI score decile	<i>1 (less deprived)</i>	50,578 (9,36)	1246 (9,72)	49,332 (9,35)
	<i>2</i>	57,412 (10,63)	1329 (10,36)	56,083 (10,63)
	<i>3</i>	48,536 (8,98)	1068 (8,33)	47,468 (9,00)
	<i>4</i>	47,134 (8,72)	1081 (8,43)	46,053 (8,73)
	<i>5</i>	48,801 (9,03)	1241 (9,68)	47,560 (9,02)
	<i>6</i>	55,122 (10,20)	1185 (9,24)	53,937 (10,22)
	<i>7</i>	51,079 (9,45)	1185 (9,24)	49,894 (9,46)
	<i>8</i>	50,185 (9,29)	1153 (8,99)	49,032 (9,30)
	<i>9</i>	57,198 (10,59)	1545 (12,05)	55,653 (10,55)
	<i>10 (most deprived)</i>	74,280 (13,75)	1789 (13,95)	72,491 (13,74)
Age	<i>below 6</i>	182,432 (33,76)	4020 (31,35)	178,412 (33,82)
	<i>between 6 and 11</i>	180,822 (33,47)	3195 (24,92)	177,627 (33,67)
	<i>≥12</i>	177,071 (32,77)	5607 (43,73)	171,464 (32,50)
CMU-C	<i>Yes</i>	78,962 (14,61)	2526 (19,70)	76,436 (14,49)
	<i>No</i>	461,363 (85,39)	10,296 (80,30)	451,067 (85,51)
ALD	<i>Yes</i>	11,641 (2,15)	1191 (9,29)	10,450 (1,98)
	<i>No</i>	528,684 (97,85)	11,631 (90,71)	517,053 (98,02)
Attending physician registered	<i>Yes</i>	34,728 (6,43)	1896 (14,79)	32,832 (6,22)
	<i>No</i>	505,597 (93,57)	10,926 (85,21)	494,671 (93,78)
GP's PLA quintile	<i>1 (worst HP)</i>	32,036 (5,93)	687 (5,36)	31,349 (5,94)
	<i>2</i>	49,070 (9,08)	1060 (8,27)	48,010 (9,10)
	<i>3</i>	90,369 (16,72)	2115 (16,50)	88,254 (16,73)
	<i>4</i>	175,372 (32,46)	4217 (32,89)	171,155 (32,45)
	<i>5 (best HP)</i>	193,478 (35,81)	4743 (36,99)	188,735 (35,78)
consultation or visits with a GP	<i>0</i>	119,499 (22,12)	766 (5,97)	118,733 (22,51)
	<i>1</i>	81,429 (15,07)	978 (7,63)	80,451 (15,25)
	<i>2 to 5</i>	187,631 (34,73)	3909 (30,49)	183,722 (34,83)
	<i>more than 5</i>	151,766 (28,09)	7169 (55,91)	144,597 (27,41)
Consultation with a psychiatrist	<i>No</i>	533,170 (98,68)	11,960 (93,28)	521,210 (98,81)
	<i>At least 1 consultation</i>	7155 (1,32)	862 (6,72)	6293 (1,19)
Access time to the nearest GP (minutes)		<i>m</i> ± <i>SD</i> 3,03 ± 3,22	<i>m</i> ± <i>SD</i> 2,82 ± 2,97	<i>m</i> ± <i>SD</i> 3,04 ± 3,23

n=number; *m*=mean; *SD*=standard-deviation.

CMU-C: Complementary universal insurance coverage on request for low incomes.

ALD: recognition of a medico-administrative chronic disease status.

GP : General practitioner.

HP : Healthcare Provision.

PLA : potential localized accessibility.

consultations with a GP was taken into account. Finally, adding the remaining mediating factors to the model (model 3) did not lead to a major change in the OR variation in both patients with and without CMU-C.

Table 2
Associated factor with at least one benzodiazepine’s dispensing (univariate and multivariate analyses, logistic regression).

		Univariate analyses (n = 540,325)			Multivariate analyses (n = 540,325)		
		OR	95% CI	p (Wald)	OR	95% CI	p (Wald)
Sex	male	0,82	[0,79 to 0,85]	< 0,0001	0,82	[0,79 to 0,85]	< 0,0001
EDI score decile	1 (less deprived)	1,00	-	< 0,0001	1	-	< 0,0001
	2	0,94	[0,87 to 1,02]		0,94	[0,86 to 1,01]	
	3	0,89	[0,82 to 0,97]		0,91	[0,84 to 0,99]	
	4	0,93	[0,86 to 1,01]		0,97	[0,89 to 1,05]	
	5	1,03	[0,95 to 1,12]		1,06	[0,97 to 1,15]	
	6	0,87	[0,80 to 0,94]		0,90	[0,83 to 0,98]	
	7	0,94	[0,87 to 1,02]		0,99	[0,91 to 1,07]	
	8	0,93	[0,86 to 1,01]		0,96	[0,88 to 1,04]	
	9	1,10	[1,02 to 1,18]		1,09	[1,01 to 1,18]	
	10 (most deprived)	0,98	[0,91 to 1,05]		0,92	[0,85 to 0,99]	
CMU-C		1,45	[1,38 to 1,51]	< 0,0001	1,22	[1,17 to 1,28]	< 0,0001
ALD		5,07	[4,76 to 5,39]	< 0,0001	3,91	[3,66 to 4,17]	< 0,0001
Attending physician registered		2,62	[2,49 to 2,75]	< 0,0001	1,80	[1,7 to 1,91]	< 0,0001
GP’s PLA quintile	1 (worst HP)	1,00	-	0,0001			NS
	2	1,01	[0,91 to 1,11]				
	3	1,09	[1,00 to 1,19]				
	4	1,12	[1,04 to 1,22]				
	5 (best HP)	1,15	[1,06 to 1,24]				
Age	below 6	1,00	-	< 0,0001	1,00	-	< 0,0001
	between 6 and 11	0,94	[0,90 to 0,98]		0,96	[0,92 to 1,01]	
	≥ 12	1,31	[1,26 to 1,37]		1,55	[1,48 to 1,63]	
consultation or visits with a GP	0	1,00	-	< 0,0001	1,00	-	< 0,0001
	1	1,88	[1,71 to 2,07]		1,77	[1,61 to 1952]	
	2 to 5	3,30	[3,05 to 3,57]		3,05	[2,82 to 3302]	
	more than 5	7,69	[7,13 to 8,28]		7,29	[6,76 to 7868]	
At least 1 consultation with a psychiatrist		5,97	[5,55 to 6,43]	< 0,0001	4,08	[3775 to 4,41]	< 0,0001
Access time to the nearest GP (for an increase of 5 min)		0,90	[0,87 to 0,92]	< 0,0001	0,94	[0,91 to 0,97]	< 0,0001

n=number; m=mean; SD=standard-deviation; 95% IC : confidence interval at 95%.
 ALD: Affection de longue durée (recognition of a medico-administrative chronic disease status).
 CMU-C: Complementary universal insurance coverage on request for low incomes.
 EDI: European Deprivation Index.
 GP: General practitioner.
 HP: Healthcare Provision.
 NS: not significant.
 OR: Odds Ratio.
 PLA: potential localized accessibility.
 95% IC: confidence interval at 95%.

Discussion

Summary of main results

This cross-sectional study, based on a large cohort of over 500,000 children, showed that more than 2% were dispensed benzodiazepines over one year. It also shows a significant association between socio-economic status and benzodiazepine use in children. However, unlike what we expected, this association does not take the form of a gradient associated with the level of disadvantage. This point deserves to be studied in greater depth to better understand the mechanisms involved, which may differ depending on the level of disadvantage. This result could hint at a higher mental health risk associated with both lower and higher SEP of adolescents [25]. On the contrary, the association is pronounced for children benefiting from CMU-C (OR 1.22) which reflects a high level of precariousness at the individual level. The effect of social deprivation (EDI) on benzodiazepine dispensing was attenuated when considered jointly with CMU-C.

The complementary model using the composite variable combining the EDI and CMU-C allowed to take into account the composition effect

that exists in all ecological indicators such as the EDI: CMU-C beneficiaries represent 2.9% of the population classified in the 1st decile and 29.4% in the 10th decile [19]. This result shows the importance of individual precariousness and the weak impact of the context (EDI) on our main outcome. In this complementary model, the difference between children who benefit from CMU-C and those who did not diminished when we took into account in our model the number of consultations with a GP.

The EDI gradient also diminished among the most deprived patients who did not benefit from CMU-C when we adjusted on the number of consultations with GPs. This shows the mediating role of GPs on benzodiazepines’ dispensing among deprived patients benefiting from CMU-C, as well as those who do not benefit from CMU-C in the most deprived areas. The same was not true for the number of consultations with a psychiatrist.

Strengths and limitations

To the best of our knowledge, no such large cohort study was conducted in Europe, assessing deprivation through a validated index [20,

Table 3

EDI and benzodiazepine dispensing association (Odds-ratio) variation along the multivariate model construction.

	M0 : Univariate	M1 : M0 + Age	M2 : M1 + Sex	M3 : M2 + CMU-C	M4 : M3 + nb GP	M5 : M4 + ALD	M6 : M5 + Psychiatrist	M7 : M6 + Attending GP	M8 : M7 + Access time
<i>EDI</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	0,94	0,95	0,95	0,94	0,93	0,93	0,94	0,93	0,94
3	0,89	0,90	0,90	0,88	0,89	0,89	0,91	0,90	0,91
4	0,93	0,94	0,94	0,92	0,93	0,94	0,96	0,96	0,97
5	1,03	1,04	1,04	1,01	1,04	1,03	1,04	1,05	1,06
6	0,87	0,88	0,88	0,85	0,88	0,88	0,90	0,90	0,90
7	0,94	0,95	0,95	0,91	0,97	0,97	0,99	0,99	0,99
8	0,93	0,94	0,94	0,88	0,96	0,94	0,96	0,96	0,96
9	1,10	1,10	1,10	1,01	1,11	1,09	1,10	1,10	1,09
10	0,98	0,99	0,99	0,85	0,93	0,91	0,94	0,93	0,92

Access time : access time to a general practitioner.

ALD: Medico-administrative chronic disease status.

Attending GP : Attending general practitioner registered.

CMU-C: Complementary universal insurance coverage on request for low incomes.

EDI : European Deprivation Index.

GP: number of consultation with a general practitioner.

M# : Model number #.

Psychiatrist : at least one consultation with a psychiatrist.

21]. No such database was built since 2012 from the joint use of National Health insurance reimbursement data and the socioeconomic data (EDI) from the Public Regional Health Agency. New studies could be performed but building such a study would require complex regulatory procedures and is decided at the level of national and regional health authorities. Although the data were collected in 2012, trends in benzodiazepines consumption showed a slight decrease up to 2015 [26], but the overall dispensing of benzodiazepines in primary care has increased these last years with the COVID-19 pandemic [27], and data on children and adolescent mental health during pandemic allow us to make the hypothesis that the problem of benzodiazepines use remain current [28, 29]. Moreover, mental healthcare management for children in France did not significantly change since 2012. One main limit with such database is the lack of information about the reason for prescribing since some benzodiazepines could be prescribed for epilepsy: clonazepam (N03AE01), diazepam (N05BA01) and clobazam (N05BA09). Clonazepam (N03AE01) was excluded in our study. Clobazam and diazepam are used for anxiety and epilepsy and were thus included. Their overall dispensing remain limited in the French population (below 5% of all the benzodiazepines dispensed [26]), which limits potential classification bias. Pharmaco-epidemiological data over a similar period (2012–2015) from out-of-hospital reimbursement on the use of antiepileptic drugs for children in France shows that sodium valproate, lamotrigine and levetiracetam were the most widely used [30]. Lastly, data in France suggests a wide use of diazepam and clobazam, including off-label, for psychiatric purpose and anxiety disorder [31,32]. Concerning our main outcome, we chose to consider one dispensing as problematic, preventing us from assessing chronic and short use of benzodiazepines. Nonetheless, based on the clinical practice recommendation, no benzodiazepine is recommended for mental health conditions of children. Thus, this choice seemed relevant for the assessment of the concordance of clinical practices with the existing recommendations.

The sequential construction of our model has enabled us to assess some hypotheses. Taking CMU-C into account allowed us to determine whether the EDI's effect could be explained by the precariousness of the population. Many deprived patients who are entitled to request CMU-C because of their low income do not apply for it, and thus do not appear as socially deprived people in studies only based on it [33]. There are other indices of deprivation available in France, but the EDI has the advantage of being defined at the IRIS level, which is a more precise geographical unit than the municipality level [34]. In addition, our other indicators of healthcare provision (GP's PLA and time to access a GP) were also calculated at the IRIS level [16].

The attrition bias was very limited since the data were electronically

recorded from the reimbursements. Yet, the extracted data were prevalent data, thus, cessation of dispensation beyond the limits of the period studied cannot be assessed. Besides, since our study was based on reimbursement data, we could not assess the use of drugs without prescription: nearly half of the psychotropic drugs taken by adolescents are not prescribed in France [4]. Other classification and measurement biases may occur with data based on reimbursement: only the number of dispensing for each drug is available, without information on the prescriber, or on the medical condition justifying the prescription. The database deals with drugs dispensing, and no information about the drugs' intake by the patients is thus obtainable. Nonetheless, good concordance between self-declared consumption and reimbursement data was shown for chronic drug exposure [35].

Comparison with existing literature

Our results are consistent with data in France [4], as well as in other European countries and North America [36–39], but SEP was not the main exposure studied and was assessed with covariates less precise than EDI. In our study, we also showed a higher risk of benzodiazepine dispensing among less deprived children. This result seems consistent with the higher use of tobacco and cannabis associated with both lower and higher SEP of adolescents. It potentially reflects a greater anxiety or tendency to drug consumption [25]. Using both EDI and CMU-C enabled us to better investigate how social deprivation impacts benzodiazepines' dispensing. We could also assess that this dispensing was mediated by consultations with GPs, reflecting the use of the healthcare system by these most deprived patients. This is consistent with the data on the use of healthcare by people who have low incomes and who are eligible for CMU-C (whether they have requested it or not): they consult general practitioners more often than the rest of the population. [33]. Likewise, this is also true for specialised physicians, but to a lesser extent than for GPs. However, even if patients with CMU-C consult more, their global healthcare expenses are not higher than the rest of the population [40]. This comparison is based on a study among adult beneficiaries of CMU-C [33], but the same was observed in our study among children. Finally, our study confirms that CMU-C increases the use of the healthcare system, which reflects its impact to reduce healthcare renouncement, as it was already shown in the literature [40]. Nonetheless, in the case of benzodiazepines and children, this beneficial effect probably leads to healthcare management that do not comply with the recommendations, since benzodiazepines are not recommended for any mental health issue among children [5–7]. CMU-C fully covers the expenses for the drugs prescribed, but does not cover non-pharmacological management of

Table 4
Complementary model using a composite variable combining the EDI and CMU-C (logistic regression).

	EDI score decile	Patients who had been dispensed at least one benzodiazepine <i>n</i> = 12,822 <i>N</i> %	Patients who have never been dispensed a benzodiazepine <i>n</i> = 527,503 <i>N</i> %	M1 : Sex and age (<i>n</i> = 540,325)			M2 : M1 + GP (<i>n</i> = 540,325)			M3 : M2 + other var. (<i>n</i> = 540,325)		
				OR	95% CI	<i>p</i> (Wald)	OR	95% CI	<i>p</i> (Wald)	OR	95% CI	<i>p</i> (Wald)
With CMU-C	1* (<i>less deprived</i>)	60 (0,47)	1869 (0,35)	1	-		1	-		1	-	
	2	109 (0,85)	3402 (0,64)	0,934	[0,862 to 1012]	<0,0001	0,928	[0,856 to 1007]	<0,0001	0,931	[0,858 to 1011]	<0,0001
	3	102 (0,80)	3353 (0,64)	0,882	[0,809 to 0,961]		0,888	[0,814 to 0,968]		0,904	[0,829 to 0,986]	
	4	118 (0,92)	3923 (0,74)	0,921	[0,845 to 1003]		0,934	[0,857 to 1019]		0,965	[0,884 to 1053]	
	5	181 (1,41)	4927 (0,93)	1005	[0,924 to 1093]		1027	[0,944 to 1117]		1046	[0,961 to 1139]	
	6	188 (1,47)	5844 (1,11)	0,835	[0,767 to 0,910]		0,865	[0,794 to 0,942]		0,884	[0,811 to 0,964]	
	7	188 (1,47)	6186 (1,17)	0,917	[0,842 to 0,999]		0,976	[0,895 to 1063]		0,990	[0,908 to 1079]	
	8	229 (1,79)	7640 (1,45)	0,896	[0,821 to 0,977]		0,967	[0,886 to 1055]		0,969	[0,887 to 1058]	
	9	529 (4,13)	12,600 (2,39)	0,946	[0,869 to 1030]		1056	[0,970 to 1150]		1046	[0,960 to 1140]	
	10 (<i>most deprived</i>)	822 (6,41)	26,692 (5,06)	0,845	[0,775 to 0,921]		0,980	[0,899 to 1069]		0,952	[0,872 to 1039]	
Without CMU-C	1 (<i>less deprived</i>)	1186 (9,25)	47,463 (9,00)	1334	[1024 to 1736]		1171	[0,898 to 1527]		1129	[0,862 to 1478]	
	2	1220 (9,51)	52,681 (9,99)	1328	[1088 to 1621]		1165	[0,953 to 1425]		1150	[0,938 to 1409]	
	3	966 (7,53)	44,115 (8,36)	1261	[1027 to 1549]		1125	[0,915 to 1384]		1122	[0,910 to 1382]	
	4	963 (7,51)	42,130 (7,99)	1243	[1026 to 1507]		1114	[0,918 to 1352]		1139	[0,937 to 1385]	
	5	1060 (8,27)	42,633 (8,08)	1526	[1301 to 1789]		1321	[1125 to 1551]		1331	[1131 to 1565]	
	6	997 (7,78)	48,093 (9,12)	1326	[1134 to 1550]		1190	[1016 to 1393]		1205	[1028 to 1413]	
	7	997 (7,78)	43,708 (8,29)	1247	[1067 to 1459]		1130	[0,966 to 1323]		1162	[0,9 to 1362]	
	8	924 (7,21)	41,932 (7,85)	1235	[1069 to 1425]		1103	[0,955 to 1275]		1109	[0,958 to 1283]	
	9	1016 (7,92)	43,053 (8,16)	1717	[1546 to 1906]		1494	[1344 to 1660]		1449	[1302 to 1612]	
	10 (<i>most deprived</i>)	967 (7,54)	45,799 (8,68)	1280	[1169 to 1401]		1065	[0,972 to 1167]		1070	[0,975 to 1173]	

* reference category.

CMU-C: Couverture Maladie Universelle complémentaire (Universal Supplemental Health Coverage).

EDI : European Deprivation Index.

GP : number of consultation or visits with a general practitioner.

M# : Model number #.

OR : Odds Ratio.

other var. : variables (ALD: Medico-administrative chronic disease status, Personal attending physician registered, access time to nearest GP, number of consultations with a psychiatrist).

95% IC : confidence interval at 95%.

mental health disorders in France, such as psychotherapy, psychomotricity and social management of these problems.

Conclusion

Even if the overall dispensing rate remains low compared to adults, children and adolescents are still exposed to anxiolytics or hypnotics, when none of these drugs are recommended at these ages [5–7]. Deprivation has an influence over the dispensing of benzodiazepines,

even though the relationship is not linear. This raises concern about discrepancies in mental health management according to the patients' social background, particularly by GPs, who are mainly involved. The limited use of guidelines in GPs' practice or the belief that psychotherapy is not available when patients encounter socioeconomic problems might explain that, similarly to what happens in the management of depressed adult patients [41]. Above all, CMU-C does not cover the expanses of most of the non-pharmacological treatments, such as psychotherapy. In addition, the healthcare offer for children's mental

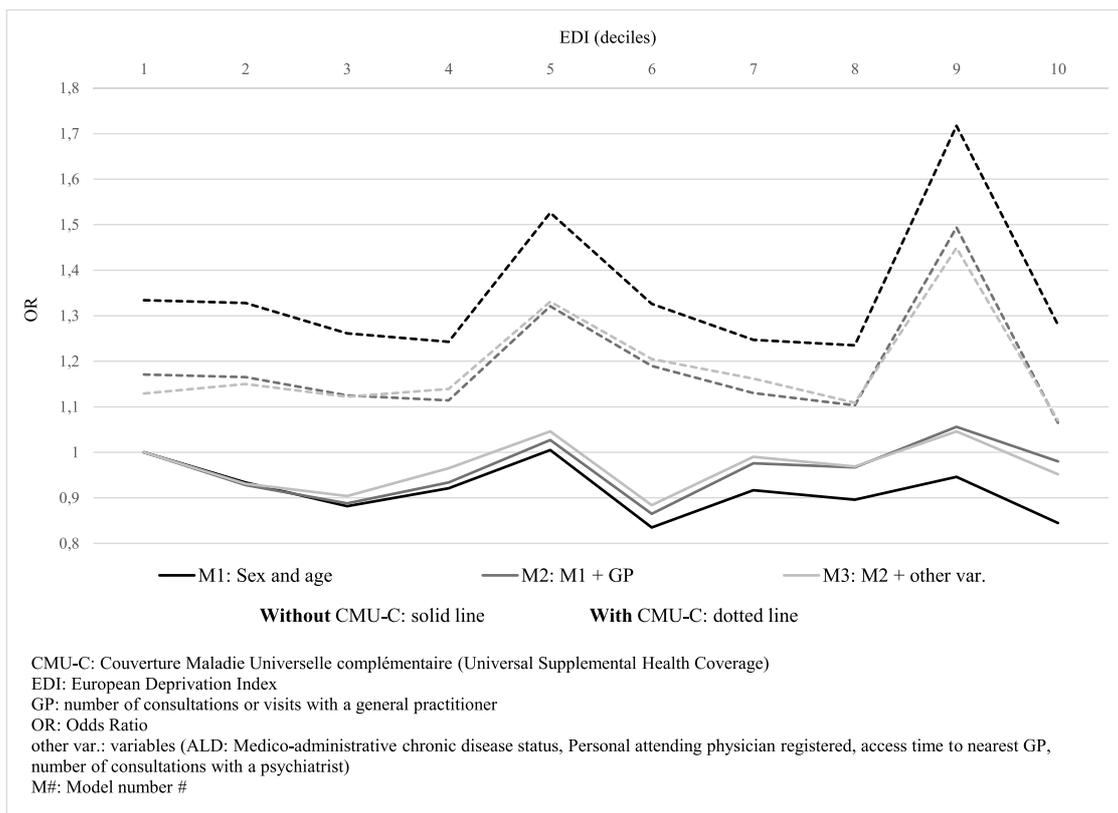


Fig. 2. Graphic representation of the variation EDI/CMU-C and benzodiazepine dispensing association (Odds-ratio) in the complementary model using a composite variable combining the EDI and CMU-C.

health is limited in France and in Europe [42], while the problem of the global burden of children’s mental health grows worldwide [43].

Since about half of the psychotropic drugs used by adolescents are not prescribed [4], future studies could focus on the association between SEP and the overall consumption of psychotropic drugs, not only those prescribed. This seems all the more relevant as the current context of the COVID-19 pandemic and lockdowns exacerbated mental health issues among children [28,29]. Besides, we can hypothesize that different sociological factors may explain the greater use of benzodiazepines among lower and higher SEP children that could be investigated. Indeed, too few sociological and qualitative studies enable us to understand the individual and societal factors explaining this. On the other hand, studies exploring the GPs’ perception of their prescribing habits depending on the SEP of children and adolescents could help better understand these habits, and help improve their practices.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

References

[1] Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: a meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2015;56:345–65. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12381>.
 [2] John A, Marchant AL, McGregor JI, Tan JOA, Hutchings HA, Kovess V, et al. Recent trends in the incidence of anxiety and prescription of anxiolytics and hypnotics in children and young people: an e-cohort study. *J Affect Disord* 2015;183:134–41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.002>.
 [3] Kovess V, Choppin S, Gao F, Pivette M, Husky M, Leray E. Psychotropic medication use in French children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25:168–75. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0058>.
 [4] Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, Deligne J, Carel D, Falissard BB. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation

from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry* 2009;9:72. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-72>.
 [5] Creswell C, Waite P, Cooper PJ. Assessment and management of anxiety disorders in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2014;99:674–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303768>.
 [6] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression in children and young people: identification and management. *Clinic Guid.* 2015.
 [7] Ipser JC, Stein DJ, Hawkrigde S, Hoppe L. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD005170. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005170.pub2>.
 [8] Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, Sundquist K. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Res* 2017;249:221–5. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.01.046>.
 [9] Kurko TaT, Saastamoinen LK, Tähhkääpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry* 2015;30:1037–47. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.003>.
 [10] Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégaud B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:523–9. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0808-2>.
 [11] Kovess-Masfety V., Shojaei T., Pitrou I., Gilbert F., Kovess-Masfety V., Shojaei T., et al. Besoin de soins en santé mentale versus besoin de soins en pédopsychiatrie. Approche épidémiologique. *Neuropsych l'Enfance et de l'Adolesc* 2009;57:494–501. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2008.12.007>.
 [12] Even M, Sutter-Dallay A-L. La santé mentale des enfants placés. Une revue de la littérature. *L'Encéphale* 2019;45:340–4. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.03.006>.
 [13] Revet A, Montastruc F, Raynaud J-P, Baricault B, Montastruc J-L, Lapeyre-Mestre M. Trends and patterns of antidepressant use in French children and adolescents from 2009 to 2016: a population-based study in the French Health Insurance Database. *J Clin Psychopharmacol* 2018. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000891>.
 [14] Krieger N, Chen JT, Ebel G. Can we monitor socioeconomic inequalities in health? A survey of U.S. health departments’ data collection and reporting practices. *Public Health Rep* 1997;112:481–91.
 [15] Delpierre C, Kelly-Irving M. Big Data and the Study of Social Inequalities in Health: expectations and Issues. *Front Public Health* 2018;6:312. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00312>.
 [16] Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health* 2012;66:982–9. <https://doi.org/10.1136/jech-2011-200311>.

- [17] Havard S, Deguen S, Bodin J, Louis K, Laurent O, Bard D. A small-area index of socioeconomic deprivation to capture health inequalities in France. *Soc Sci Med* 2008;67:2007–16. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2008.09.031>.
- [18] Plancke L, Amariei A, Danel T, Benoît E, Chantelou M-L, Vaiva G. Les facteurs qui influencent la consommation intensive et régulière de médicaments psychotropes. *Thérapies* 2009;64:371–81. <https://doi.org/10.2515/therapie/2009060>.
- [19] Ducros D, Nicoules V, Chehoud H, Bayle A, Souche A, Tanguy M, et al. Use of medical and administrative databases to measure social health inequalities. *Sante* 2015;27:383–94.
- [20] Lamy S, Ducros D, Diméglio C, Colineaux H, Fantin R, Berger E, et al. Disentangling the influence of living place and socioeconomic position on health services use among diabetes patients: a population-based study. *PLoS ONE* 2017;12:e0188295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188295>.
- [21] Delpierre C, Fantin R, Chehoud H, Nicoules V, Bayle A, Souche A. Social inequalities of access to care and prevention in Midi-Pyrénées region, France, 2012. *Bull Épidémiol Hebdomad* 2016;1:2–8.
- [22] Fagot J-P, Cueurq A, Samson S, Fagot-Campagna A. Cohort of one million patients initiating antidepressant treatment in France: 12-month follow-up. *Int J Clin Pract* 2016;70:744–51. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12850>.
- [23] Pariente A, Maumus-Robert S, Jarne Munoz A, Bégaud B. Trajectoires d'utilisation des benzodiazépines en France (2007–2015) : caractérisation des profils d'usages non conformes aux recommandations. *Revue d'Épidémiol Santé Publ* 2018;66:S30–1. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.01.066>.
- [24] Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) Statement. *PLOS Med* 2015;12:e1001885. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001885>.
- [25] Spilka S, Le Nézet O, Ngantcha M, Beck F. Les drogues à 17 ans: analyse de l'enquête ESCAPAD 2014. *Tendances* 2015;100.
- [26] ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Etat des Lieux de la Consommation des Benzodiazépines*. Saint-Denis. 2017.
- [27] Weill A., Drouin J., Desplas D., Cuenot F., Dray-Spira R., Zureik M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021. Étude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. EPI-PHARE (Groupement d'intérêt scientifique ANSM-CNAM); 2021.
- [28] Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: a narrative review with recommendations. *Psychiatry Res* 2020;293:113429. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113429>.
- [29] Chanchlani N, Buchanan F, Gill PJ. Les effets indirects de la COVID-19 sur la santé des enfants et des jeunes. *CMAJ* 2021;193:E229–36. <https://doi.org/10.1503/cmaj.201008-f>.
- [30] Guillo S, Tran D, Auvin S, de Rycke Y, Tubach F. Utilisation des médicaments antiépileptiques dans les épilepsies pédiatriques en France : une étude de cohorte historique dans le Système national des données de santé. *Revue d'Épidémiol Santé Publ* 2022;70:S11–2. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2022.01.076>.
- [31] Tournier M. Prévalence et impact de l'exposition précoce aux anxiolytiques. *L'information Psychiatrique* 2014;90:353–7.
- [32] Winterfeld U, Le Heuzey M-F, Acquaviva E, Mouren M-C, Brion F, Bourdon O. Utilisation hors autorisation de mise sur le marché (AMM) des psychotropes en pédiatrie : une étude prospective. *Arch Pédiatrie* 2009;16:1252–60. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.06.012>.
- [33] Guthmuller S, Wittwer J. L'effet de la Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) sur le nombre de visites chez le médecin : une analyse par régression sur discontinuités. *Écon Publ* 2012;71–94. <https://doi.org/10.4000/economiepublique.8889>.
- [34] Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009;9:33. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-33>.
- [35] Noize P, Bazin F, Pariente A, Dufouil C, Ancelin M-L, Helmer C, et al. Validity of chronic drug exposure presumed from repeated patient interviews varied according to drug class. *J Clin Epidemiol* 2012;65:1061–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.04.009>.
- [36] Piché G, Cournoyer M, Bergeron L, Clément M-È, Smolla N. Epidemiology of depressive and anxiety disorders among Quebec children and adolescents. *Sante Ment Que* 2017;42:19–42.
- [37] Olsson M, Gameroff MJ, Marcus SC, Waslick BD. Outpatient treatment of child and adolescent depression in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1236–42. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1236>.
- [38] Skurtveit S, Rosvold EO, Furu K. Use of psychotropic drugs in an urban adolescent population: the impact of health-related variables, lifestyle and sociodemographic factors—The Oslo Health Study 2000–2001. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:277–83. <https://doi.org/10.1002/pds.1078>.
- [39] Zito JM, Safer DJ, den Berg LT de J, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008;2:26. <https://doi.org/10.1186/1753-2000-2-26>.
- [40] Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques (DRESS). [The effects of complementary universal health coverage on the use of healthcare]. Les effets de la couverture maladie universelle complémentaire sur le recours aux soins. *Études Résultats* 2015;1–6.
- [41] Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau J-P, Van Royen P, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a qualitative study among French GPs. *BMC Fam Pract* 2011;12:99. <https://doi.org/10.1186/1471-2296-12-99>.
- [42] Presentation of the European Network of Ombudspersons, European Network of Ombudspersons for Children (ENOC). ENOC Publication; 2018. *Child and Adolescent Mental Health in Europe*.
- [43] Baranne ML, Falissard B. Global burden of mental disorders among children aged 5–14 years. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2018;12:19.

Étude 6 : Influence de la déprivation sociale sur l'inadéquation avec les recommandations des durées de délivrance d'antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques chez l'adulte.

Vergès Y, Driot D, Grosclaude P, Delpierre C, Rougé-Bugat M.-E, Dupouy J. Influence of social deprivation and healthcare provision on psychotropic drugs dispensing: a large cross-sectional population-based study in France.

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un projet de recherche de Master 1 de Yohann Vergès, que j'ai codirigé avec le Pr Marie-Eve Rougé-Bugat et le Pr Julie Dupouy. Le master a été réalisé dans le cadre d'un accord avec l'organisme d'enseignement et de formation (European Programme in Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology consortium - Eu2P), l'organisme d'accueil (INSERM UMR 1295 - Université Toulouse III Paul Sabatier, France) et l'Université de la Campanie *Luigi-Vanvitelli* (Università degli Studi della Campania, Luigi Vanvitelli, Italie).

Objectif

Plusieurs études ont démontré un lien entre un faible niveau socio-économique et la prévalence des troubles mentaux. Certaines études suggèrent que l'adéquation aux recommandations de bonne pratique des prises en charge en santé mentale, notamment sur la prise en charge pharmacologique, diffère selon le niveau socio-économique. Une moindre adéquation des prises en charge serait observée parmi les personnes les plus défavorisées. Notre hypothèse est que la défavorisation sociale est associée à une plus grande consommation de médicaments psychotropes et à une utilisation inadéquate, notamment des durées de traitement. L'objectif principal était d'évaluer la corrélation entre le niveau socio-économique et la conformité avec les recommandations de bonnes pratiques existantes des durées de délivrance des antidépresseurs et des benzodiazépines, chez les adultes (population dans la base âgée de 18 ans et plus), au niveau l'ancienne région Midi-Pyrénées au cours de l'année 2012.

Méthode

Une étude épidémiologique transversale a été réalisée à partir de la base de données de remboursement de l'Assurance Maladie à partir des données de remboursement des soins ambulatoires au cours de l'année 2012. Il s'agit de la même base de données que celle utilisée pour l'étude 5 présentée dans les deux chapitres précédents. La base incluait 2 574 310

individus, soit environ 87% de la population de la région. Les sujets adultes (18 ans ou plus) représentaient 79% des individus de la base (n=2 032 775).

Le critère d'évaluation principal était le nombre de dates distinctes de délivrance des psychotropes dans l'année (antidépresseurs, anxiolytiques, hypnotiques). Les principales covariables étudiées étaient l'EDI, en tant qu'indicateur du niveau socio-économique, et l'APL, en tant qu'indicateur de l'offre de soins en MG.

L'adéquation avec les recommandations de bonnes pratiques, évaluée à partir des durées de délivrance des antidépresseurs, des hypnotiques et des anxiolytiques a été définie parmi les patients ayant reçu au moins l'un de ces médicaments au cours de l'année 2012 :

- Six dates distinctes ou plus de délivrance d'antidépresseurs (ATC : N06A) (considérées comme équivalentes à une délivrance d'au moins 6 mois, la durée minimale de traitement recommandée)
- Trois dates distinctes ou moins de délivrance de médicaments anxiolytiques (ATC : N05BA) (considérées comme équivalentes à une délivrance d'au plus 12 semaines)
- Deux dates de délivrance distinctes ou moins pour les médicaments hypnotiques (ATC : N05CD et N05CF) (considérées comme équivalentes à une délivrance d'au plus 4 semaines)

Ces critères de décision ont été définis selon les revues systématiques réalisées (voir étude 1, 2 et 3), en conformité avec les recommandations de la HAS (93,126,127).

Des analyses univariées par régressions logistiques ont permis d'évaluer l'association entre l'EDI ou l'APL, et la conformité avec les recommandations de bonne pratique existantes des durées de délivrance de ces trois types psychotropes. La valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les rapports de cotes ont été fournis avec des intervalles de confiance à 95 %. Tous les tests ont été effectués à l'aide du logiciel SAS (Statistical Analysis System) SAS Enterprise Guide 7.1.

Résultats

Description de la population

L'ensemble des caractéristiques de la population est détaillé dans le tableau 1. En 2012, parmi les 2 032 775 sujets âgés de 18 ans ou plus, environ un quart avait pris au moins un médicament psychotrope (n=461 484), dont un peu moins de 10 % (n=200 140) étaient des antidépresseurs, 15,5 % (n=315 139) des anxiolytiques, et 8,86 % (n=180 043) des hypnotiques. Le tableau 1 détaille les caractéristiques de la population. Environ 45% des patients avaient une délivrance conforme aux recommandations de durée de traitement antidépresseur ou benzodiazépines. Plus précisément, pour les antidépresseurs, près de 57% (n=113 671) des patients avaient des schémas de délivrance conformes, c'est-à-dire d'au moins 6 mois, tandis que pour les anxiolytiques, environ 58% (n=184 321) des patients respectaient les durées recommandées d'au plus 12 semaines. En ce qui concerne les somnifères, près de 45% (n=81 004) des patients respectaient les durées recommandées d'au plus 4 semaines.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	Tous les sujets	Patients ayant eu au moins une délivrance de psychotrope dans l'année
	n=2 032 775	n=461 484
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Genre		
femme	1 044 562 (51.39)	302 588 (65.57)
homme	988 213 (48.61)	158 896 (34.43)
CMU-C	126 604 (6.23)	32 210 (6.98)
ALD	374 215 (18.41)	167 558 (36.31)
Médecin traitant	1 812 448 (89.16)	450 797 (97.68)
EDI (score en décile)		
1 (les moins défavorisés)	164 908 (8.11)	34 846 (7.55)
2	191,323 (9.41)	41 271 (8.94)
3	166 738 (8.20)	36 080 (7.82)
4	170 223 (8.37)	38 113 (8.26)
5	184 661 (9.08)	40 887 (8.86)
6	211 977 (10.43)	49 045 (10.63)
7	211 535 (10.41)	48 307 (10.47)
8	207 165 (10.19)	47 826 (10.36)
9	244 323 (12.02)	57 295 (12.42)
10 (les plus défavorisés)	279 922 (13.77)	67 814 (14.69)
APL des MG		
1	127 092 (6.25)	26 747 (5.80)
2	180 229 (8.87)	38 456 (8.33)
3	315 918 (15.54)	69 194 (14.99)
4	621 041 (30.55)	142 579 (30.90)
5	788 495 (38.79)	184 508 (39.98)
	<i>m ±ET</i>	<i>m ±ET</i>
Âge (années)	50,04 ±18,73	58,72 ±18,33
Consultations ou visite avec un MG	4,11 ±5,06	7,84 ±6,80
Consultations avec un psychiatre	0,26 ±2,38	0,91 ±4,39
N de dates distinctes de délivrance de psychotrope	2,02 ±6,01	8,78 ±9,94
N de dates distinctes de délivrance d'antidépresseurs	0,69 ±2,54	3,02 ±4,61
N de dates distinctes de délivrance d'anxiolytiques	0,71 ±2,43	3,12 ±4,29
N de dates distinctes de délivrance d'hypnotiques	0,44 ±2,00	1,96 ±3,84
Temps d'accès au MG le plus proche (minutes)	3,11 ±3,41	3,00 ±3,35

n=nombre; m=moyenne; ET=écart-type

APL : l'accessibilité potentielle localisée

ALD : Affection de longue Durée

CMU-C : Couverture Maladie Universelle complémentaire

EDI : European Deprivation Index

MG : Médecin Généraliste

Corrélation entre la durée de délivrance des antidépresseurs, des hypnotiques et des anxiolytiques, l'EDI et l'APL des MG

Une association statistiquement significative a été trouvée, par régression logistique, entre l'adéquation avec les recommandations concernant la durée de délivrance des antidépresseurs, hypnotiques et anxiolytiques et l'EDI (OR=0,949 ; IC 95% [0,946 à 0,952]) (voir tableau 2). Par ailleurs, une meilleure offre de soin (APL élevé) était significativement associée à une probabilité accrue de se voir délivrer un des médicaments psychotropes (OR=1,041 ; IC 95% [1,039 à 1,044]). Toutefois, si l'association était statistiquement significative entre ces durées et l'APL des MG, les OR ne suivaient pas une progression linéaire en fonction de l'accroissement de l'APL vers la meilleure offre de soins disponible (voir tableau 2).

Tableau 2. Régressions logistiques univariées sur l'adéquation avec les recommandations concernant la durée de délivrance des antidépresseurs, des hypnotiques et des anxiolytiques, l'EDI et l'APL des MG.

n=461 484			
	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
EDI (score en décile)			<0.01
1	1		
2	0,927	[0,901 - 0,954]	
3	0,849	[0,824 - 0,875]	
4	0,811	[0,787 - 0,835]	
5	0,799	[0,777 - 0,822]	
6	0,751	[0,731 - 0,772]	
7	0,738	[0,718 - 0,759]	
8	0,720	[0,700 - 0,740]	
9	0,694	[0,675 - 0,712]	
10	0,672	[0,655 - 0,690]	

n=461 484			
	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>	<i>p</i>
APL des MG			<0.01
1	1		
2	1,090	[1,056 - 1,125]	
3	1,097	[1,066 - 1,128]	
4	1,066	[1,038 - 1,094]	
5	0,963	[0,939 - 0,988]	

n=nombre; OR=odds ratio; IC95%= intervalle de confiance à 95%
 APL : l'accessibilité potentielle localisée
 EDI : European Deprivation Index

Discussion

Résultats principaux et comparaison aux données de la littérature

Dans cette étude, nous avons observé une corrélation statistiquement significative entre la situation de défavorisation sociale et le non-respect des recommandations en matière de durées de prescription d'antidépresseurs, d'anxiolytiques et d'hypnotiques, en utilisant l'EDI comme indicateur de précarité. La probabilité de ne pas respecter ces recommandations augmente de manière linéaire des populations les moins défavorisées aux plus défavorisées, ce qui confirme les conclusions précédemment établies dans la littérature (128–130) concernant le lien entre défavorisation sociale et prise en charge inadéquate.

Contrairement à notre hypothèse initiale, une meilleure offre de soin était significativement associée à une probabilité accrue de se voir délivrer des médicaments psychotropes. Nous ne disposons pas de données d'accessibilité au psychiatre ou aux psychothérapeutes, ce qui pourrait expliquer aussi le recours aux médicaments psychotropes plutôt qu'aux autres approches non pharmacologiques, comme cela a été déjà exprimé par les MG, notamment en cas de précarité des patients (131).

Force et faiblesses de l'étude

Il s'agissait d'une étude basée sur la population d'une région de plus de 2 millions de personnes, soit 87 % de la population totale de la région. Cependant, le grand nombre de sujets dans la base de données apporte une puissance statistique importante, mais l'interprétation des résultats doit rester prudente, car le risque de conclure à tort à une association statistique (risque alpha) est réel. Les biais de suivi ou d'attrition sont limités dans les études portant sur la base de données nationale de l'assurance maladie, puisque les données sont enregistrées automatiquement à partir du remboursement, et qu'il n'y a donc pratiquement pas de perdus de vue.

Bien que l'échantillon comprenne 87% de la population de la région, certains régimes d'assurance ne sont pas représentés, comme les étudiants. Pourtant, la précarité, les problèmes de santé mentale et la consommation de médicaments sont fréquents dans cette population (78).

Des biais de classification et de mesure peuvent survenir dans les études basées sur les bases de données de l'assurance maladie nationale, car les données de remboursement peuvent ne pas refléter la consommation réelle de médicaments et les médicaments obtenus illégalement ne peuvent pas être observés ; ceci est particulièrement vrai pour les anxiolytiques et les

hypnotiques. Cependant, il existe une bonne concordance entre la consommation de médicaments auto-déclarée et les données de remboursement (132,133).

Perspectives et conclusion

Ces résultats mériteraient d'être mis en perspective par d'autres études pour mieux évaluer l'impact de la défavorisation sociale sur les prises en charge non médicamenteuses, en évaluant mieux l'indication précise des prescriptions. L'influence de l'offre de soins psychiatriques et psychothérapeutiques mériterait aussi d'être étudiée en raison de la place qu'elles occupent dans la prise en charge des patients, et donc sur la conformité des prises en charge avec les recommandations (126,127,134). Enfin, ces résultats encouragent la mise en place de stratégies de santé publique visant à améliorer la prise en charge des troubles mentaux parmi les populations défavorisées en aidant d'une part les MG dans leurs prises en charge, et en favorisant l'accès aux patients les plus précaires aux soins non pharmacologiques.

PARTIE 3 : Mettre en œuvre et évaluer des interventions visant à améliorer les prises en charge en santé mentale en soins premiers

Dans cette dernière partie, nous présentons les différentes interventions proposées pour répondre d'une part, à la problématique de mise en œuvre des recommandations en MG, d'autre part à la problématique des inégalités sociales en santé concernant la prise en charge des troubles mentaux.

Conception d'un site internet d'aide à la prise en charge des pathologies mentales et à la prescription des psychotropes en soins premiers : Psychotropes.fr.

Psychotropes.fr : conception d'un site internet d'aide à la prescription des psychotropes et à la prise en charge des pathologies psychiatriques en soins premiers. Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, Spécialité Médecine Générale, présentée et soutenue publiquement par Mme Céline PALMATO le 11 septembre 2018. Directeur de Thèse : Damien DRIOT. (135)

La conception du site a été réalisée par Céline Palmato dans le cadre de sa thèse d'exercice que j'ai dirigée avec le soutien et la coordination du Dr Dupouy Julie, responsable du projet Psychotropes.fr, et du Pr Pierre Boyer, responsable des nouvelles techniques de l'information, de la communication et du numérique au Département Universitaire de Médecine Générale de la Faculté de Médecine de Toulouse (DUMG).

Objectif

L'objectif de ce travail est de présenter la conception architecturale et la mise en place d'un site internet d'aide à la prise en charge des pathologies psychiatriques courantes en MG, accessible en consultation.

Méthode

Plusieurs métarevues systématiques de la littérature ont été réalisées : six algorithmes ont été créés : trois pour la prise en charge de l'épisode dépressif caractérisé chez l'adulte, l'enfant et

la femme enceinte, un pour le TAG, un pour les troubles du sommeil, et un pour les troubles du comportement chez le sujet âgé dément (110–112,136,137). Ces algorithmes ont été validés par un comité scientifique composé de médecins psychiatres libéraux et hospitaliers, et de médecins généralistes universitaires. Le site a été structuré à partir de l’algorithme le plus complexe sur l’épisode dépressif caractérisé. La revue Prescrire publie chaque année la liste des médicaments à écarter pour mieux soigner (138). Les psychotropes contenus dans cette liste ainsi que la justification de la revue Prescrire et l’alternative, le cas échéant, seront précisés dans le site. L’outil interroge sur la situation du patient, et propose une prise en charge personnalisée, notamment pour la thérapeutique, pharmacologique et non pharmacologique (psychothérapie, éléments de l’accompagnement et du suivi du patient). Les actualités sur les médicaments et les recommandations seront intégrées.

Les étapes de conceptions étaient les suivantes :

- Synthétiser les guides de pratique clinique, résultats des méta-revues menées.
- Uniformiser les guides, afin qu’ils aient un aspect visuel homogène.
- Recenser tous les médicaments concernés par le site : antidépresseurs, benzodiazépines et apparentés, neuroleptiques.
- Recenser, référencer et rendre homogènes visuellement tous les outils évoqués dans les guides de pratique clinique (outil de dépistage, diagnostic, suivi, etc.).
- Élaborer le cahier des charges de l’outil, en implémentant les guides de pratique clinique, deux articles sur les insomnies pour compléter la prise en charge non pharmacologique, issus de la revue exercer (139,140), et l’article de la revue Prescrire (138).
- Présenter les besoins au webdesigner afin qu’il puisse évaluer la faisabilité et le coût de la réalisation et de l’implémentation de l’outil.

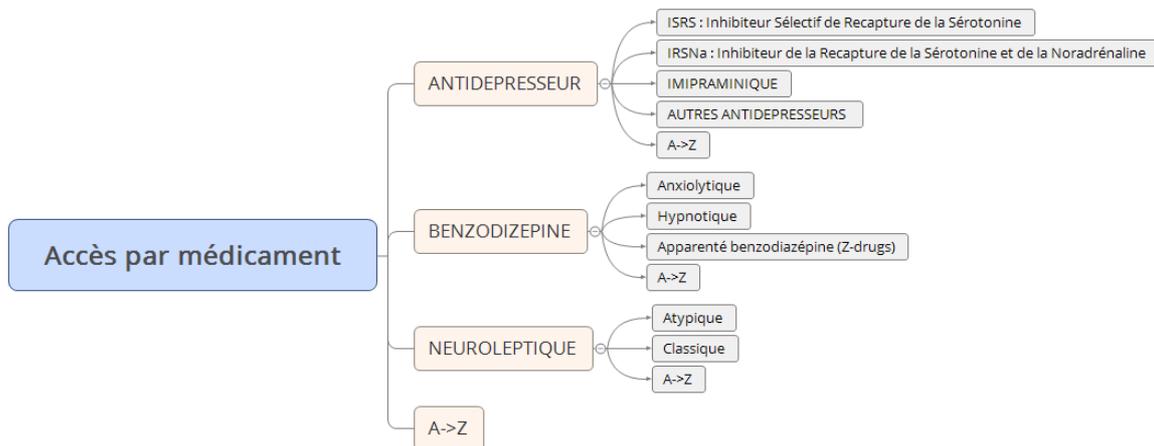
Le site présente 2 accès :

1. Accès par **médicament** :

L’accès par médicament implémente les fiches médicaments réalisées en amont (141). Les médicaments sont les antidépresseurs, les benzodiazépines et apparentés, et les neuroleptiques. L’utilisateur peut y accéder soit directement en choisissant le nom du médicament dans la liste classée par ordre alphabétique, soit via une arborescence reprenant les classes (antidépresseur,

neuroleptique, etc.) et sous-classes (ISRS, IRSNA etc.) des médicaments.

Concernant les fiches médicamenteuses, la structure du site est comparable à celle du site Pédiadoc© (142), avec une arborescence fixe que l'on renseigne, il n'y a pas de dynamisme : le choix de l'utilisateur est limité et aucun calcul n'est à faire, il s'agit simplement d'un aiguillage. Ces structures par aiguillage supposent que l'on dispose de « fichiers résultats finaux » en nombre déterminé, et qu'on affiche ces fichiers en fonction des quelques choix laissés à l'utilisateur. Par exemple pour Pédiadoc© (142), on choisit l'âge puis la catégorie (ou la catégorie puis l'âge), et on obtient le résultat correspondant. Ici les fichiers finaux sont en nombre déterminé : un pour chaque médicament. Ce système paraît bien adapté, avec une arborescence telle que décrite dans le schéma suivant.



2. Accès par **pathologie**

L'accès par pathologie implémente les guides pratiques issus des métarevues (110–112,136,137). Le site a été développé à partir de l'algorithme de l'EDC dont la structure était la plus complexe par rapport aux autres guides (111).

Niveaux d'information

Il est rapidement apparu la nécessité de bénéficier de plusieurs niveaux d'information : une zone récapitulative simplifiée, un affichage à l'écran progressif, et un fichier de synthèse plus complet qui ne sera affiché qu'à la fin. La structure du fichier de synthèse s'est inspirée de celle des fiches ONCOMIP (143) sur les traitements anticancéreux, car elle permet la hiérarchisation des informations.

Structure dynamique

Il est rapidement apparu également qu'une structure de type Pédiadoc© (142) ou Antibioclic© (71) était inenvisageable pour implémenter ces guides. Ces structures par aiguillage ne sont envisageables qu'avec un nombre très limité de variables, à faible combinatoire. Dans le guide sur l'EDC, on peut avoir jusqu'à une soixantaine de variables qui peuvent influencer le choix final du traitement (âge, différentes comorbidités, grossesse, traitements, sévérité, etc.), ce qui représente une combinatoire trop importante pour envisager une structure par aiguillage.

Les guides sont donc implémentés de manière dynamique : c'est-à-dire que le résultat se construit au fur et à mesure des réponses de l'utilisateur à de nombreuses questions, il n'y a pas de fichier résultat prédéfini.

Étapes génériques.

La notion d'homogénéité semblait importante, pour que l'utilisateur se retrouve dans le site, et pour que la maintenance du site soit la plus aisée possible. Des étapes génériques ont donc été définies, dont l'enchaînement était semblable, quel que soit le guide implémenté. Elles ont été créées à partir du guide sur les EDC, et adaptées au fur et à mesure de l'intégration des autres guides, pour qu'elles restent homogènes. Une première étape 'situation' permet de renseigner les informations sur le patient. L'étape suivante 'choix des actions' permet ensuite à l'utilisateur de choisir le problème auquel il doit faire face : dépistage, diagnostic, suivi, prise en charge. Chacune de ces actions est ensuite déclinée. La 'prise en charge' se décline en plusieurs sous-étapes génériques présentes ou non selon le guide implémenté : 'choix de la sévérité', 'critères d'hospitalisation', 'données à rechercher', 'prise en charge' proprement dite en fonction des éléments renseignés jusque-là, 'information' et 'suivi'.

Calcul des médicaments à proposer.

L'outil questionne sur la situation du patient, et propose au final une prise en charge personnalisée et éventuellement une liste motivée de médicaments conseillés. Il indique également les médicaments possibles, à utiliser avec précautions et contre-indiqués dans le cas du patient. Il a fallu trouver un algorithme pour créer cette liste de médicaments, en fonction de la quantité de variables renseignées par l'utilisateur. Cet algorithme, à partir de la liste complète de médicaments, classe chaque médicament, en fonction de la situation du patient, de ses comorbidités, de ses traitements actuels, dans la liste des médicaments conseillés, possibles, à utiliser avec précaution et contre-indiqués. La justification de ce classement est indiquée. Il n'y a pas de hiérarchie au sein de chacune de ces 4 classes.

Autres guides et enrichissements.

Les autres guides ont été intégrés en utilisant le même schéma. Les guides s'enrichissent les uns les autres, c'est-à-dire par exemple que dans le guide sur les femmes enceintes, on ne recherchait pas les comorbidités décrites dans le guide de l'épisode dépressif caractérisé. Il nous a semblé intéressant de les rechercher également dans le cas des femmes enceintes. Donc l'implémentation est enrichie et dépasse stricto sensu le guide initial.

Outils

Au fur et à mesure de l'implémentation des guides, il est apparu qu'ils faisaient appel à des outils : outils de dépistage, de suivi, de diagnostic, etc. Pour s'affranchir des problèmes posés par les liens internet (risque de ne plus être valides), et pour garder une homogénéité sur le site, tous ces outils ont été recensés, leurs références recherchées, et leur aspect graphique réagencé pour le site. Le but est de pouvoir les renseigner en ligne sur le site, et de sauvegarder leurs résultats dans l'algorithme et sur l'ordinateur de l'utilisateur si souhaité, ou de les imprimer en PDF pour un remplissage manuscrit dans les cas où c'est légalement possible.

Cahier des charges du site internet

Nom de l'outil	Le nom de domaine psychotropes.fr a été déposé par le DUMG.
Gratuité de l'outil - identification	L'accès à psychotropes.fr est gratuit. Il ne nécessite pas de connexion, ce qui requerrait la création et la gestion du mot de passe par les administrateurs, la mémorisation de ce mot de passe par l'utilisateur, ralentissant l'accès au contenu du site lors de la consultation.
Disponibilité sur internet	Psychotropes.fr est en ligne, il ne nécessite pas de téléchargement. Il doit être accessible depuis les principaux navigateurs (Chrome, Firefox, Netscape, Internet Explorer), et depuis une interface fixe (PC, Mac) ou mobile (tablettes, smartphones).
Indépendance des laboratoires pharmaceutiques	Psychotropes.fr a été conçu, réfléchi, fabriqué en dehors de toute aide, financière ou logistique, de l'industrie pharmaceutique. C'est pourquoi les traitements recommandés sont systématiquement proposés en D.C.I. (Dénomination Commune Internationale). Certains noms commerciaux seront cités par souci de commodité et de lisibilité, mais il n'y a pas de conflit d'intérêt ni de financement venant de l'industrie.

Simplicité	Psychotropes.fr doit avoir un fonctionnement intuitif, simple et rapide, afin de pouvoir être utilisé pendant une consultation de médecine générale.
Fiabilité	Le contenu de Psychotropes.fr est basé sur des métarevues. Les références bibliographiques seront rappelées sur le site. Les guides de prescription issus de ces métarevues seront disponibles sur le site.
Avertissement	Le site devra comporter une zone d'avertissement indiquant : « Psychotropes.fr est un outil indépendant d'aide à la prise en charge des pathologies mentales en soins premiers. Il traite à la fois de la prise en charge non pharmacologique et pharmacologique. Ce site est à usage des professionnels de santé. Son contenu est basé sur des données actualisées issues de la recherche biomédicale et notamment des revues systématiques de la littérature et de recommandations de bonnes pratiques. Le contenu du site ne se substitue pas à la responsabilité de prescription du médecin. »
Modularité	Le site doit être conçu de façon à permettre l'ajout de nouveaux guides. La modification d'un élément doit être la plus simple possible. L'architecture doit être modulaire : tous les guides doivent avoir une présentation basée sur le même principe, une sorte de métamodèle, adaptable ensuite à chaque guide.
Charte graphique	La charte graphique du site, permettant d'homogénéiser le site par rapport aux couleurs ou aux polices par exemple, sera discutée entre le webdesigner et les intervenants du DUMG.
Outils statistiques	Le site devra fournir des statistiques sur les utilisateurs, et sur les choix effectués par les utilisateurs.
Maintenance du site	La mise à jour du site doit être régulière, s'appuyer sur les nouvelles données de la médecine fondée sur les preuves ainsi que sur l'actualité des publications institutionnelles officielles (ANSM, HAS) et des données de pharmacovigilance. Lors de la réalisation des guides, une mise à jour tous les 5 ans des revues systématiques a été prévue, et devra

	être intégrée dans l'outil.
Administration du site	Les droits d'administration du site devront être partagés entre le webdesigner et les intervenants du DUMG.

Résultats : présentation du site internet

Page principale

La première page du site est la suivante, avec dans le bandeau d'en-tête un accès facilité aux différentes parties du site, notamment les guides cliniques, et les outils de dépistage et de diagnostic, et les références des sources utilisées pour réaliser le contenu du site :



En dessous de ce bandeau, les deux accès principaux, par pathologie ou médicament, sont disponibles :

ACCÈS PAR PATHOLOGIE

Vous pouvez consulter les algorithmes qui vous guideront pour la prise en charge des pathologies listées ci-dessous.

TROUBLES ANXIEUX

TROUBLES DU COMPORTEMENT

TROUBLES DÉPRESSIFS

TROUBLES DU SOMMEIL

AUTRES TROUBLES

ACCÈS PAR THÉRAPEUTIQUE

Vous pouvez consulter les informations sur les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses validées dans la prise en charge des pathologies mentales.

NON MÉDICAMENTEUSES

MÉDICAMENTEUSES

Accès par pathologies

L'accès par pathologie se fait via la page principale ou le bandeau d'en-tête du site accessible depuis n'importe quelle page du site. L'utilisateur arrive sur une première page où il va pouvoir remplir au fur et à mesure les informations requises pour proposer une prise en charge adaptée. L'algorithme montré ici est celui sur le trouble dépressif :

The screenshot shows the 'psychotropes.fr' website interface. The top navigation bar includes 'ACCUEIL', 'PAR PATHOLOGIE', 'PAR THÉRAPEUTIQUE', 'OUTILS', 'GUIDES PRATIQUES', and 'RÉFÉRENCES'. A search bar is located in the top right corner. The main content area is titled 'Troubles dépressifs > situation'. It features two columns: 'Situation' and 'Récapitulatif'. The 'Situation' column contains a form with the following elements: a text input field for 'Age du patient / de la patiente :', a section titled 'Etes-vous dans une des situations suivantes :' with four radio button options: 'Femme ayant un désir de grossesse', 'Femme enceinte', 'Femme allaitante', and 'Aucune' (which is selected). A 'CONTINUER' button is located at the bottom of this section. The 'Récapitulatif' column shows 'Pathologie : Épisode dépressif caractérisé'.

L'utilisateur peut ensuite choisir s'il souhaite accéder aux outils de dépistage, de diagnostic, d'évaluation du risque suicidaire, ou bien directement à la prise en charge du trouble ou de son suivi.

The screenshot shows the 'psychotropes.fr' website interface. The top navigation bar is the same as in the previous screenshot. The main content area is titled 'Troubles dépressifs > Choix des actions'. It features two columns: 'Souhaitez-vous :' and 'Récapitulatif'. The 'Souhaitez-vous :' column contains a list of five options, each with a blue bullet point: 'Dépister un épisode dépressif caractérisé : par des questions simples ou des questionnaires rapides', 'Diagnostiquer un épisode dépressif caractérisé : par utilisation des critères du DSM-V', 'Prendre en charge un épisode dépressif caractérisé', 'Évaluer le risque suicidaire à l'aide de la grille RUD (risque urgence dangerosité)', and 'Effectuer le suivi d'un épisode dépressif caractérisé : par utilisation des échelles de suivi de type Hamilton ou MADRS'. The 'Récapitulatif' column shows 'Pathologie : Épisode dépressif caractérisé' and 'Situation : Adulte'.

En cliquant sur « diagnostiquer », l'utilisateur arrive sur une page permettant d'accéder aux

outils numériques, permettant de remplir en ligne les échelles diagnostiques.

psychotropes.fr

chercher...

ACCUEIL PAR PATHOLOGIE PAR THÉRAPEUTIQUE OUTILS GUIDES PRATIQUES RÉFÉRENCES

Troubles dépressifs > Diagnostic > DSM-5

Critères d'un épisode dépressif caractérisé (EDC) : DSM-5

Symptômes généraux

A. Au moins cinq des symptômes suivant sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit une humeur dépressive, soit une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.

1. Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (ex. : se sent triste, vide ou sans espoir) ou observée par les autres (ex. : pleure). NB : éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.	<input type="radio"/>	OUI	<input type="radio"/>	NON
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).	<input type="radio"/>	OUI	<input type="radio"/>	NON
3. Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex. : modification du poids corporel excédant 5 % en 1 mois), ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. (NB : chez l'enfant, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue).	<input type="radio"/>	OUI	<input type="radio"/>	NON
4. Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.	<input type="radio"/>	OUI	<input type="radio"/>	NON

Une fois la pathologie diagnostiquée et la sévérité évaluées, l'utilisateur peut poursuivre sur la partie prise en charge, et remplir à chaque étape les données utiles pour proposer une prise en charge standardisée. La page présente un récapitulatif de chaque page de données renseignées, et le récapitulatif des différentes études du site jusqu'à la synthèse :

Troubles dépressifs > Prendre en charge > Sévérité

1. Choix de la sévérité	Étapes
<p>Choisissez la sévérité de l'épisode dépressif caractérisé ⓘ :</p> <p><input type="radio"/> EDC léger</p> <p><input checked="" type="radio"/> EDC modéré</p> <p><input type="radio"/> EDC sévère</p> <p>CONTINUER</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Choix de la sévérité 2. Critères d'hospitalisation ou avis psychiatrique 3. Données à rechercher 4. Prise en charge 5. Choix du traitement 6. Synthèse

Récapitulatif
<p>Pathologie : Épisode dépressif caractérisé</p> <p>Situation : Adulte</p> <p>Diagnostic EDC : EDC modéré</p>

À la fin du déroulé, le site rappelle la prise en charge proposée, notamment les traitements non pharmacologiques recommandés, comme les psychothérapies :

Troubles dépressifs > Prendre en charge > Prise en charge

Proposition de prise en charge	Étapes				
<table border="1"> <tr> <td>Pharmacothérapie ATD</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Rechercher : <ul style="list-style-type: none"> • Fausses croyances autour des AD (addiction) • Craintes du patient autour du traitement <p>Choisir avec le patient - débiter à dose minimale efficace</p> </td> </tr> <tr> <td>Psychothérapie</td> <td>PSYCHOTHERAPIE : En phase aigue et de maintenance</td> </tr> </table> <p>CONTINUER</p>	Pharmacothérapie ATD	<ul style="list-style-type: none"> • Rechercher : <ul style="list-style-type: none"> • Fausses croyances autour des AD (addiction) • Craintes du patient autour du traitement <p>Choisir avec le patient - débiter à dose minimale efficace</p>	Psychothérapie	PSYCHOTHERAPIE : En phase aigue et de maintenance	<ol style="list-style-type: none"> 1. Choix de la sévérité 2. Critères d'hospitalisation ou avis psychiatrique 3. Données à rechercher 4. Prise en charge 5. Choix du traitement 6. Synthèse
Pharmacothérapie ATD	<ul style="list-style-type: none"> • Rechercher : <ul style="list-style-type: none"> • Fausses croyances autour des AD (addiction) • Craintes du patient autour du traitement <p>Choisir avec le patient - débiter à dose minimale efficace</p>				
Psychothérapie	PSYCHOTHERAPIE : En phase aigue et de maintenance				

Récapitulatif
<p>Pathologie : Épisode dépressif caractérisé</p> <p>Situation : Adulte</p> <p>Diagnostic EDC : EDC modéré</p> <p>Sévérité : EDC modéré</p>

Si l'utilisateur choisit un médicament, il accèdera à la page de choix, avec la classification des différents médicaments recommandés par le site (basé sur les données validées, les données de pharmacovigilances), les médicaments pouvant être possiblement prescrits, ceux devant être utilisés avec précautions, et ceux contre-indiqués :

Troubles dépressifs > Prendre en charge > Choix du traitement antidépresseur

Choisissez le traitement antidépresseur souhaité

1 seul choix possible

CONTINUER

PRÉFÉRENCES DE PSYCHOTROPES.FR	
Psychotropes.fr vous propose préférentiellement :	
<input type="radio"/>	Fluoxétine Prozac
<input type="radio"/>	Fluvoxamine Floxyfral
<input type="radio"/>	Paroxétine Deroxat, Divarius
<input type="radio"/>	Sertraline Zoloft
POSSIBLE EN 1ERE INTENTION	
<input type="radio"/>	Fluoxétine Prozac

Le tableau de choix présente aussi des informations en « info-bulle » notamment sur la cause de classement du médicament dans une des catégories, les médicaments n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché en France, et les effets indésirables préoccupants de certains médicaments :

PRÉCAUTION	
<input type="radio"/> Fluoxétine ⓘ Prozac	
<input type="radio"/> Fluvoxamine ⓘ Floxyfral	
<input type="radio"/> Paroxétine ⓘ Deroxat, Divarius	
<input type="radio"/> Sertraline ⓘ Zoloft	
<input type="radio"/> Citalopram ⓘ Seropram	⚠ Effets indésirables préoccupants
<input type="radio"/> Escitalopram ⓘ Seroplex	⚠ Effets indésirables préoccupants
<input type="radio"/> Venlafaxine ⓘ Effexor LP	⚠ Effets indésirables préoccupants
CONTRE-INDIQUÉ	
<input type="radio"/> Amitryptiline ⓘ Élavil, Laroxyl	
<input type="radio"/> Amoxapine ⓘ Défanyl	
<input type="radio"/> Clomipramine ⓘ Anafranil	

Finalement, l'utilisateur arrive sur une page de synthèse reprenant l'ensemble des données et les préconisations de prises en charge basées sur les données issues des recommandations et métarevues réalisées. Il est possible d'imprimer ou télécharger cette synthèse :

Épisode dépressif caractérisé

09 mai 2021

IMPRIMER

TÉLÉCHARGER PDF

Suivi +

Recueil de données +

Proposition de prise en charge -

Pathologies dépressogènes	-> évaluer l'implication de la pathologie dépressogène dans le trouble et adapter la prise en charge
Comorbidités	<ul style="list-style-type: none"> • Démence : Contre indication des tricycliques
Addiction	<ul style="list-style-type: none"> • Addiction au tabac : En cas de sevrage tabagique, prendre en charge la dépression de manière concomitante
Age	<ul style="list-style-type: none"> • Age supérieur à 75 ans : benzodiazépines avec précaution <ul style="list-style-type: none"> • doses réduites • éviter demi-vie longues • évaluer la balance bénéfice-risque
Traitement en cours	<ul style="list-style-type: none"> • Est polymédiqué : Eviter fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram (inhibiteur enzymatique) ou vérifier le risque d'interaction • Traité par AVK : Eviter ISRS, venlafaxine et imipraminiques
Règles hygiéno-diététiques	sommeil, exercice physique adapté et programmation d'activité, alimentation sans excès, éviter alcool et drogues , techniques gestion du stress .
Biologie	exploration biologique si doute pathologie à l'examen (TSH ...)
Pharmacothérapie ATD	<ul style="list-style-type: none"> • Rechercher : <ul style="list-style-type: none"> • Fausses croyances autour des AD (addiction) • Craintes du patient autour du traitement Choisir avec le patient - débiter à dose minimale efficace • Votre choix : Choix d'instaurer un traitement antidépresseur : Miansérine (génériques)
Psychothérapie	PSYCHOTHERAPIE : En phase aigue et de maintenance
Anxiolytiques	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité : BENZODIAZEPINES ET APPARENTEES : possibilité des les adjoindre au traitement antidépresseur :

Cette page permet aussi de consulter la fiche médicament des médicaments proposés par le site et choisit par l'utilisateur. Cette fiche est la même que celle proposée lors de l'accès par médicaments.

Accès par médicament

L'accès par médicament se fait par le bandeau d'en-tête, par la page principale du site, ou encore via l'accès par pathologie, en arrivant à la synthèse finale après avoir choisi un médicament pour le patient. On peut aussi accéder à une fiche d'information sur les psychothérapies présentant les différentes approches existantes, et leur place centrale dans les recommandations pour la prise en charge des principaux troubles mentaux. L'accès par médicament propose un accès par classe de médicament ou par liste alphabétique :

Accès par thérapeutique



La fiche finale se présente comme ci-dessous, avec les informations essentielles en tête et un résumé des différentes catégories de la fiche sur la droite permettant un accès direct. Le contenu et l'architecture de ces fiches ont été définis lors grâce à une étude qualitative de consensus par méthode du groupe nominal (141). Elle a été réalisée auprès de MG de la région Occitanie recrutés par échantillonnage raisonné, selon leur âge, leur lieu et leur mode d'exercice. Trois groupes de 6 à 8 MG ont été constitués (22 MG au total) pour élaborer une liste consensuelle et hiérarchisée d'items pour déterminer les caractéristiques de la fiche. Lors de ces groupes nominaux, chaque participant posait par écrit ses propositions d'items, ensuite collectées à tour de rôle. Le groupe devait s'accorder sur la signification de chacune, voire regrouper les items similaires. Chaque item était noté aboutissant à leur hiérarchisation. Dix-neuf items d'architecture et 26 items de contenu ont été proposés. Concernant le contenu de la fiche, le bilan préthérapeutique, les effets indésirables et les modalités d'arrêt du traitement étaient les plus demandés. Concernant son format, une architecture pratique et simple, organisée par cases, était demandée, avec une date d'actualisation. Plusieurs items moins plébiscités par les MG ont néanmoins été mis en avant afin d'optimiser la prescription de médicaments psychotropes : L'item "durée du traitement" était peu plébiscité alors que la durée inadéquate de traitement est un des principaux problèmes dans la prescription des médicaments psychotropes par les MG (144,145). C'est la raison pour laquelle la durée de traitement apparaît dans les toutes premières informations de la fiche. Voici un modèle de fiche :

Citalopram - Seropram

Sous-classe : ISRS

INDICATIONS	POSOLOGIES	DURÉE DE TRAITEMENT	RÉSUMÉ
Épisode dépressif caractérisé modéré à sévère	Épisode dépressif : 20 à 40 mg par jour (débuter à 20 mg/jour)	Épisode dépressif caractérisé modéré à sévère : 6 mois après rémission des symptômes à même posologie	Indications - Posologies
Prévention des attaques de panique (± agoraphobie)	Prévention attaque de panique : 20 à 30 mg/jour (débuter à 10 mg/jour la première semaine) Personnes âgées de plus de 65 ans : demi dose ; max 20 mg/j Enfant, adolescent : pas d'indication.	Prévention des attaques de panique : 12 mois après la dernière attaque de panique	Fiche patient Propriétés pharmacologiques Bilan pré-thérapeutique Surveillance Contre-indications Interactions médicamenteuses Effets indésirables - Surdosage Modalités d'arrêt et de switch Grossesse - Allaitement Galénique Réglementaire caractéristiques bases de données publique du médicament
Messages aux patients			
<ul style="list-style-type: none">• Délai d'efficacité : 2 à 4 semaines (efficacité complète : 6 à 8 semaines)• Ne pas interrompre le traitement brutalement : l'arrêt du traitement se fait progressivement sur avis médical• Durée de traitement : 6 à 12 mois minimum à même posologie après rémission de symptômes• Pas de dépendance avec ce médicament• Existence de quelques effets indésirables mais bien tolérés et transitoires (risque de baisse de libido)• Associer le traitement avec une prise en charge psychologique• Éviter l'automédication (risque d'interactions médicamenteuses)• Informer les autres professionnels de santé de la prise de ce traitement			

Perspectives et évaluation du site

Le site est amené à évoluer et à s'enrichir : d'autres métarevues ont été réalisées et sont en cours, notamment sur la prise en charge du trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (146). Une métarevue est en cours sur la prise en charge des troubles anxieux chronique, et une mise à jour de la revue sur la primo-prescription des benzodiazépines est en cours, centrée sur le trouble anxieux et les troubles du sommeil, intégrant, au-delà des traitements médicamenteux, la place des prises en charge non pharmacologiques. On peut faire l'hypothèse que proposer un site internet d'aide à la prise en charge en santé mentale appropriée en MG pourrait améliorer les pratiques de prise en charge de la dépression et de l'anxiété en MG. Cette hypothèse a pu être vérifiée en Grande-Bretagne lors de mise en ligne des recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), et qui n'étaient pourtant pas sous la forme d'un site internet interactif (60). Les durées inappropriées et la surprescription de ces médicaments, alors que les recommandations préconisent un recours aux approches non médicamenteuses, justifie d'évaluer l'impact de ce site sur la durée optimale d'exposition aux antidépresseurs et aux benzodiazépines, ainsi que sur la réduction du nombre de sujets initiant ces traitements, et la part de patients ayant recours aux approches non pharmacologiques recommandées. Une étude interventionnelle va être réalisée afin d'évaluer l'impact sur les pratiques du MG depuis le déploiement du site internet Psychotropes.fr.

Protocole de recherche : Évaluation d'une expérimentation de prise en charge des thérapies non médicamenteuses pour les troubles en santé mentale d'intensité légère à modérée : thERaPY

Présentation du contexte

La mise en place du site internet Psychotropes.fr répond en partie au besoin d'améliorer les prises en charge des MG des patients consultant pour un trouble mental. Mais disposer d'un site internet d'aide en consultation ne permettra pas d'améliorer l'accès aux soins des plus défavorisés, notamment des approches non pharmacologiques qui ne sont pas remboursées à ce jour en France et qui sont pourtant recommandées largement dans la prise en charge des principaux troubles mentaux, souvent en alternative aux médicaments psychotropes dans les pathologies d'intensité légère à modérée.

En 2018, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) a mis en place un dispositif expérimental de prise en charge des thérapies non médicamenteuses pour les troubles mentaux d'intensité légère à modérée dans plusieurs départements.

Nous avons répondu à un appel d'offres de la CNAM visant à évaluer le dispositif expérimental avec plusieurs équipes de recherche de l'unité mixte de recherche INSERM 1295. Cet appel d'offres proposait un cahier des charges, notamment une évaluation du processus et de la faisabilité du dispositif (volet 1), une évaluation de l'efficacité de la prise en charge (volet 2) et enfin une évaluation de l'efficacité du dispositif au niveau économique et social (volet 3). C'est sur le volet 2, traitant de l'efficacité de la prise en charge, et notamment de l'impact sur la réduction des inégalités sociales (à l'exclusion de l'évaluation médico-économique), que je focalise la présentation de notre offre dans ce document.

La CNAM avait alors classé notre proposition en second. Nous présentons ici le protocole de recherche expérimentale visant à réduire les inégalités sociales en santé concernant l'accès aux thérapeutiques non médicamenteuses en santé mentale en France, s'inscrivant dans la suite logique des travaux de recherche que j'avais réalisés jusque-là.

Présentation du dispositif expérimental de remboursement des psychothérapies

Dans la perspective d'élargir les possibilités de prise en charge, l'Assurance Maladie en association avec le Ministère de la Santé, propose d'expérimenter dans quatre départements

(Haute-Garonne, Bouches-du-Rhône, Morbihan et Landes) pour une durée initiale de 3 ans, une prise en charge expérimentale de la psychothérapie, pour le patient ou la patiente adulte (18-60 ans) présentant des troubles en santé mentale d'intensité légère à modérée. Cette prise en charge, centrée sur le médecin traitant prescripteur de la psychothérapie, se fera en coordination avec les psychologues cliniciens / psychothérapeutes (agrés par les ARS) et les psychiatres.

Cette expérimentation vient compléter les circuits habituels de prise en charge et ne présente aucun caractère obligatoire. Cette prise en charge se fait de manière coordonnée entre les acteurs : le MG sera au centre de la prise en charge et inclura les patients dans l'expérimentation, en collaborant étroitement avec les psychologues cliniciens/psychothérapeutes agrés ARS et les psychiatres libéraux.

Les critères d'inclusions et d'exclusion du dispositif sont les suivants :

Critères d'inclusion

- Inclusion par un médecin traitant déclaré participant à l'expérimentation
- Bénéficiaires du régime général
- Âgés de 18 à 60 ans
- Présentant un score de dépression compris entre 5 et 19 sur l'échelle PHQ-9 (échelle validée d'évaluation du patient dépressif en MG (147,148) et/ou un score d'anxiété compris entre 5 et 14 sur l'échelle GAD-7 (149).
- Patients incidents (pas d'hospitalisation connue du MG, ni de prescription d'antidépresseurs par le MG, ni bénéficiaires d'une ALD 23 concernant les troubles psychiatriques)
- Bénéficiaires et médecins traitants affiliés à une CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie) appartenant aux territoires d'expérimentation.

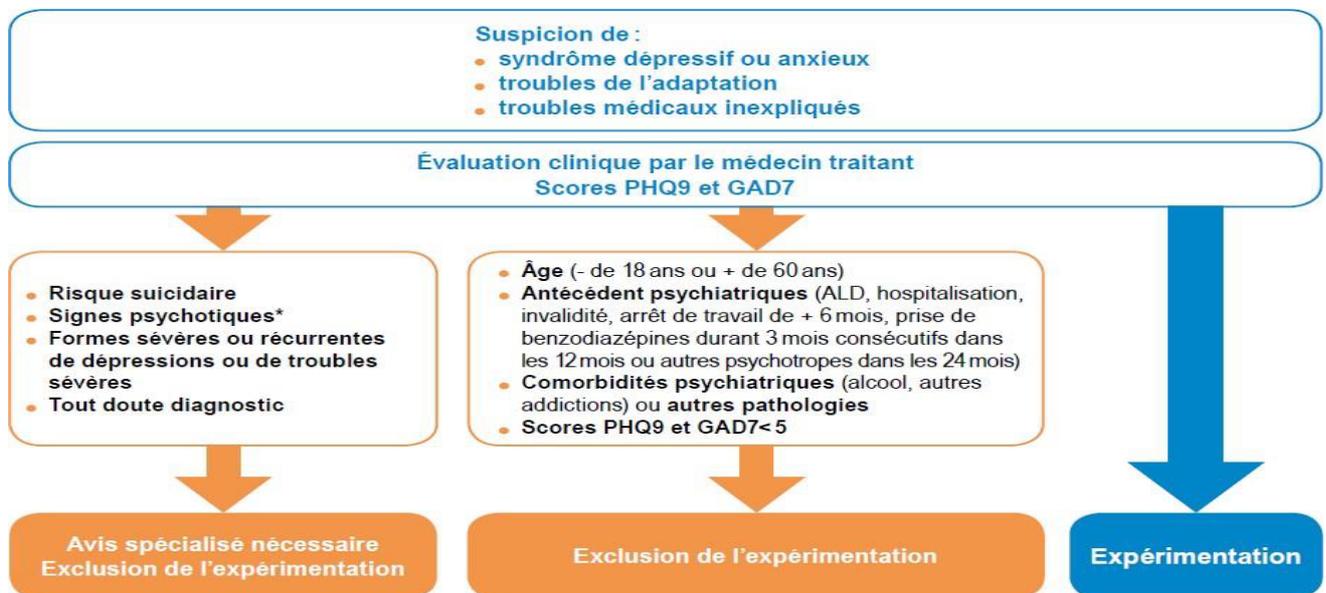
Critères d'exclusion

- Bénéficiaires de moins de 18 ans et de plus de 60 ans
- Bénéficiaires ayant au moins une exonération au titre de l'ALD 23
- Bénéficiaire présentant des comorbidités psychiatriques diagnostiquées (en particulier psychotiques)
- Bénéficiaire en invalidité pour un motif psychiatrique ou en arrêt de travail de plus de 6 mois pour un motif psychiatrique
- Hospitalisation pour motif psychiatrique connue du médecin traitant

- Prise de benzodiazépines pendant 3 mois consécutifs dans les 12 mois précédant la consultation
- Prise de psychotropes autres que des benzodiazépines dans les 24 mois précédant la consultation
- Alcoolisme et autres addictions

L'inclusion du patient dans l'expérimentation est réalisée par le MG traitant, éventuellement le psychiatre, et n'impose pas un diagnostic précis préalable. Aussi, certains patients ne répondant pas aux critères stricts pourront être inclus dans l'expérimentation mise en place par l'Assurance Maladie.

Arbre décisionnel d'inclusion/exclusion



*Signes psychotiques : Idées délirantes, hallucinations, agitation, activité motrice excessive, fuite des idées, ralentissement idéomoteur...

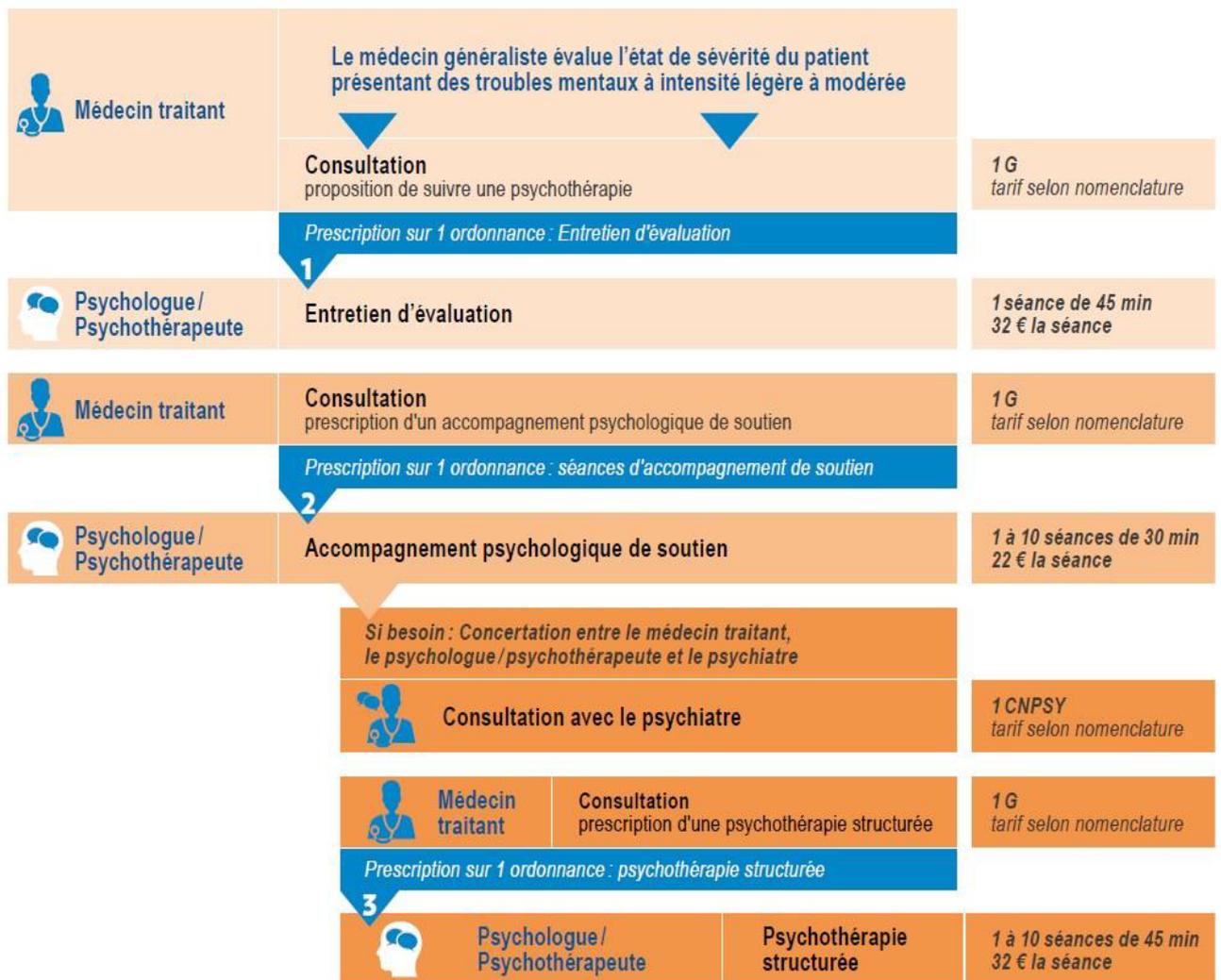
Les intervenants

- **Les médecins généralistes traitants** : pour l'inclusion et la prescription des séances.
- **Les psychologues cliniciens** (registre ADELI) /psychothérapeutes agréés par les ARS : pour la prise en charge psychologique
- **Les psychiatres** : ils interviennent à deux niveaux :
 - pour la prise en charge des malades les plus graves d'emblée et à tout moment si le MG l'estime nécessaire,

- lors de la concertation afin de décider si la prescription initiale doit être prolongée et quelle psychothérapie structurée doit être mise en place.

Seuls les professionnels volontaires sont impliqués dans cette expérimentation. Les professionnels de santé conventionnés et les psychologues doivent être installés sur le territoire de la CPAM expérimentatrice et leurs patients affiliés à ces mêmes CPAM. Les professionnels impliqués sont informés de l'existence du dispositif et de la démarche via des entretiens individuels avec des médecins-conseils ou délégués de l'Assurance Maladie (DAM) et par les sociétés savantes partenaires du projet. Le parcours de soin du patient

Le parcours de soin du patient est résumé par la CNAM dans le schéma suivant :



**Evaluation d'une expérimentation de prise en charge
des thérapies non médicamenteuses pour les troubles en santé mentale
d'intensité légère à modérée : thERaPY**



**PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE
IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
(catégorie 3)**

Version n° 2.0 du 31/12/2018

Numéro ID-RCB/EudraCT :

Promoteur :
INSERM

Investigateur coordonnateur:
Marie Eve Rougé Bugat
Professeur des Universités, Médecin Généraliste
133 route de Narbonne, 31062 Toulouse

Objectifs

Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer l'impact médical de la mise en place du dispositif de remboursement de la psychothérapie comparé au système actuel dans lequel la psychothérapie n'est pas remboursée,

- sur la santé mentale des patients pouvant être inclus dans le dispositif en termes d'amélioration clinique mesurée par un critère composite impliquant plusieurs paramètres cliniques pertinents (PHQ-9 pour évaluer la rémission ou GAD7)
- par une étude quasi expérimentale ici/ailleurs (comparaison à des départements témoins)
- avec évaluation à 12 mois pour les patients inclus.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

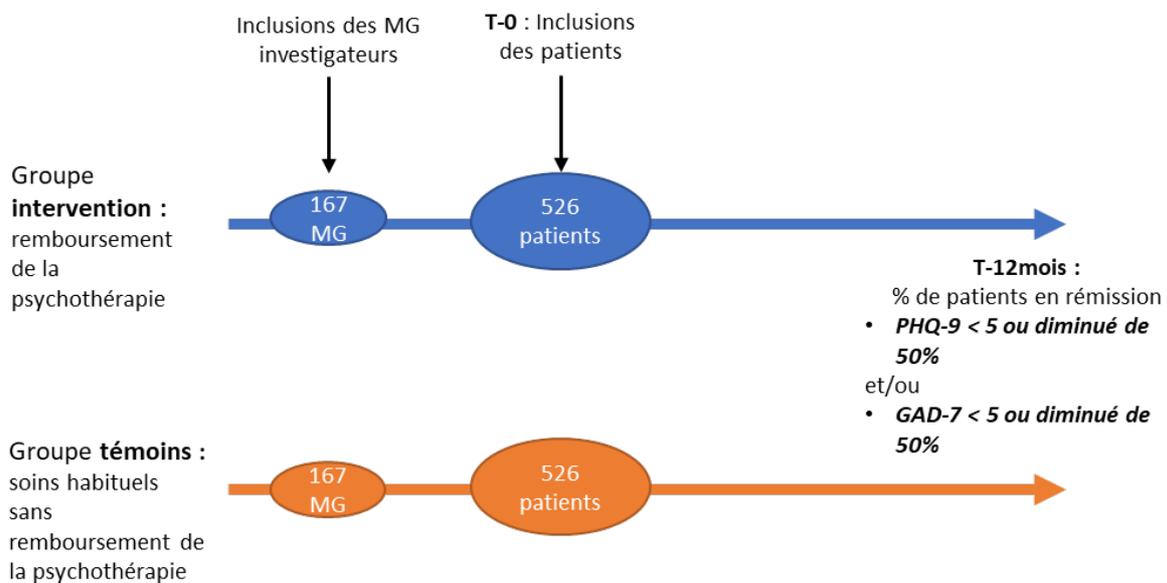
- Étudier les déterminants, notamment les caractéristiques sociales des patients, et des prescripteurs associés à l'impact médical (efficacité) du dispositif (facteurs associés au critère de jugement principal).
- Évaluer l'impact médical du dispositif à 1 an, en comparaison avec le groupe témoin
 - sur la qualité de vie (score SF-12 (150)),
 - sur l'amélioration de la fonctionnalité (échelle World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 (WHO-DAS 2.0) validée pour les maladies chroniques, en français (151–153)).
 - sur l'amélioration des symptômes (score PHQ-9, GAD7, CGI),
 - sur les événements indésirables (hospitalisations, tentatives de suicide, suicides, décès toutes causes confondues),
 - sur la consommation de psychotropes (anxiolytiques et hypnotiques notamment)
- Évaluer l'influence des facteurs sociaux sur l'accès au dispositif et l'efficacité en comparant le taux de rémission dans chaque groupe en fonction des paramètres sociaux

Schéma de l'étude

Afin d'évaluer l'efficacité du dispositif, conformément aux objectifs formulés par la CNAM pour le volet 2 de l'évaluation, une étude de prospective comparative non randomisée sans insu selon un plan quasi expérimental de type ici/ailleurs multicentrique nationale. L'analyse se fera en « intention de traiter (ITT) ».

Deux groupes seront définis : le groupe intervention correspondant aux patients inclus dans les départements où a lieu l'expérimentation (Haute-Garonne, Morbihan, Bouches-du-Rhône et Landes) et le groupe témoin constitué des patients inclus dans les 4 départements sans expérimentation : l'Hérault, la Gironde, le Gers et les Côtes-d'Armor.

Le schéma de l'étude est le suivant :



Critères d'inclusion

Les patients éligibles pour une évaluation à t0 devront correspondre aux critères d'inclusions définis par la CNAM pour pouvoir bénéficier du dispositif. Pour les patients du groupe intervention, conformément au dispositif mis en place, si le patient accepte, le MG traitant l'adresse avec une ordonnance à un psychologue clinicien ou un psychothérapeute agréé pour un entretien d'évaluation. Pour les patients du groupe témoin, le MG pourra inclure le patient si ce dernier donne son accord selon les mêmes critères d'inclusion

Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal sera le pourcentage de patients en rémission à 12 mois, défini par le critère composite suivant :

- un score PHQ-9 inférieur à 5 ou une réduction de 50% du score initial, à 12 mois ;

OU

- un score GAD7 inférieur à 5 ou une réduction de 50% du score initial à 12 mois

Ce critère composite sera évalué dans le groupe intervention (patients inclus dans les départements dans lesquels le dispositif est expérimenté) et comparé au groupe témoin (patients inclus dans les départements témoins).

L'échelle PHQ-9 est adaptée à l'évaluation du patient dépressif et GAD-7 à celle du patient anxieux (154). Ces échelles sont celles choisies par la CNAM pour l'inclusion des patients dans le dispositif. Elles sont validées en soins premiers (154). Leur longueur en fait des outils facilement réalisables en médecine générale.

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires sont :

- Amélioration des symptômes
 - Clinical Global Impression scale (CGI) comparée à t0 et à 12 mois
 - Comparaison par rapport au groupe témoin
- Qualité de vie
 - Score SF 12 comparé à t0 et à 12 mois
 - Comparaison par rapport au groupe témoin
- Amélioration fonctionnelle
 - Score WHO-DAS 2.0 comparé à t0 et à 12 mois
 - Comparaison par rapport au groupe témoin
- Événements indésirables :
 - Hospitalisations de façon globale, tentatives de suicide (déclarées par le patient et/ou hospitalisation pour ce motif), hospitalisations en psychiatrie, décès sur l'année de prise en charge (T0 + 12 mois)
 - Comparaison par rapport au groupe témoin

- Consommations associées d'antidépresseurs, d'anxiolytiques et hypnotiques identifiés dans le SNDS par les codes ATC N06A, N05B, N05C
 - Au cours des 24 premiers mois : Nombre de patients traités par anxiolytique, hypnotique, antidépresseur, neuroleptique à T12 et T24 (prévalence) ; Nombre de patients ayant débuté un traitement à T12 et T24 (incidence) : pour ces patients, le délai avant traitement sera décrit ; nombre de patients ayant arrêté un traitement à T12 et T24 ; durées des périodes d'exposition ; doses standardisées (DDD) moyennes délivrées pendant les périodes d'exposition ; caractéristiques des prescripteurs (spécialité)
 - Comparaison par rapport au groupe témoin
- Consommations associées d'antalgiques et AINS, notamment antalgiques opioïdes faibles et forts identifiés dans le SNDS par les codes ATC N02, M01, H02A, H02B, en rapportant le nombre de délivrances, la durée des périodes d'exposition, les doses standardisées moyennes délivrées (DDD) pendant les périodes d'exposition ainsi que les caractéristiques des prescripteurs (spécialité).
 - Au cours des 12 premiers mois
 - Comparaison par rapport au groupe témoin

Méthode de recueil des variables étudiées

Le recueil de l'ensemble des variables de l'étude se fera par trois biais.

1. Un recueil de **données cliniques sur le terrain par les MG investigateurs**, par le biais d'un questionnaire rempli à **t0** à l'aide d'un e-CRF (formulaire de recueil des données électronique).

Lors d'une consultation spécifique à T0 entre le MG et son patient, les variables suivantes seront recueillies :

- Date de la consultation, numéro ADELI du médecin consulté, date de naissance complète du patient et genre
- Scores PHQ-9 et GAD7
- Antécédents médicaux personnels et familiaux, notamment pathologies chroniques, pathologies douloureuses aiguës et/ou chroniques, pathologies psychiatriques

- En cas de syndrome médicalement inexpliqué, la nature de la plainte somatique chronique (supérieure à 3 mois) (155) :
- Antécédents d'hospitalisations, tentatives de suicide, hospitalisations en psychiatrie
- Recours éventuel et durée d'une psychothérapie ayant pu être réalisés avant l'inclusion
- Adresse du patient (pour calcul de l'EDI), catégorie socioprofessionnelle et niveau d'étude

À 12 et 24 mois, tous les MG seront rappelés par les Assistants de Recherche Clinique (ARC) pour recueillir :

- Amélioration du CGI
- Survenue de nouveaux antécédents médicaux personnels, notamment maladies psychiatriques et maladies douloureuses chroniques

2. Un recueil de données cliniques directement auprès du **patient sur un e-CRF à T0, T6, T12, T18 et T24 mois**. Le recueil sera réalisé par le patient, qui se connectera de lui-même via un accès internet personnel à l'e-CRF. À défaut, les questionnaires lui seront fournis sous format papier, avec enveloppe de retour et saisie par les ARC.

- Scores PHQ-9, GAD7
- En cas de syndrome médicalement inexpliqué, l'évaluation initiale de la douleur par l'Évaluation Visuelle Analogique (EVA) et le Brief Pain Inventory (BPI) (156), validé en français seulement dans le stress post-traumatique (157), mais faisant partie des outils recommandés par la HAS dans l'évaluation initiale et le suivi de la douleur chronique en soins ambulatoires (158). Cette échelle BPI est validée par ailleurs dans la douleur chronique non cancéreuse (159).
- Score de qualité de vie SF12
- Échelle de fonctionnalité WHO-DAS 2.0
- Tout évènement médical significatif (nouvelle pathologie chronique, hospitalisation)
- Survenue de tentatives de suicide
- Consommations de substances psychoactives : tabac, alcool, cannabis, cocaïne, opiacés

3. Les données de remboursement de soins et de prestations des différents régimes d'assurance maladie seront recueillies au moyen du SNDS : Le SNDS comporte l'ensemble des données de remboursement de soins et de prestations pour les bénéficiaires de différents régimes d'assurance maladie en France (160,161).

Les variables analysées dans cette étude seront :

- Décès
- Hospitalisations toutes causes, hospitalisations en psychiatrie
- Consommations de médicaments psychotropes (ATC N05 et N06)

Le recours à ces deux méthodes de recueil (données de terrain + base de données de remboursement) permet un croisement de données, notamment pour les diagnostics, indisponibles dans le SNDS, sauf via les données du PMSI, en cas d'hospitalisation. Néanmoins, seul un recueil clinique peut permettre d'évaluer le critère de jugement principal sur le PHQ9 et pallier l'absence de données clinique du SNDS (antécédents, consommations de substance psychoactive). Par ailleurs, il peut exister des biais de mémorisation, notamment sur la consommation de soins, qui peuvent être corrigés par l'étude des données de remboursement systématisé des soins via le SNDS.

Un questionnaire sera destiné aux MG afin de recueillir certaines de leurs caractéristiques et leur sera adressé en début d'étude :

- Âge et genre,
- Lieu d'installation (code postal de la commune)
- Mode d'exercice (seul ou en groupe)
- Installation avec un professionnel de santé mentale (psychiatre ou psychologue).
- Année d'installation,
- Participation à la formation médicale continue, lecture de la presse médicale,
- Spécificités de leur exercice (activité à temps partiel en hôpital, notamment en secteur psychiatrique, statut de Maître de Stage des Universités (MSU), formation en psychothérapie/santé mentale, recours aux médecines alternatives et complémentaires).

Des ARC seront nécessaires afin d'assurer le recueil des données sur le terrain et colliger les données, relancer les MG ou les psychologues, assister les médecins pour certains recueils, notamment en cas de perte de vue des patients (appel téléphonique) afin de limiter un potentiel

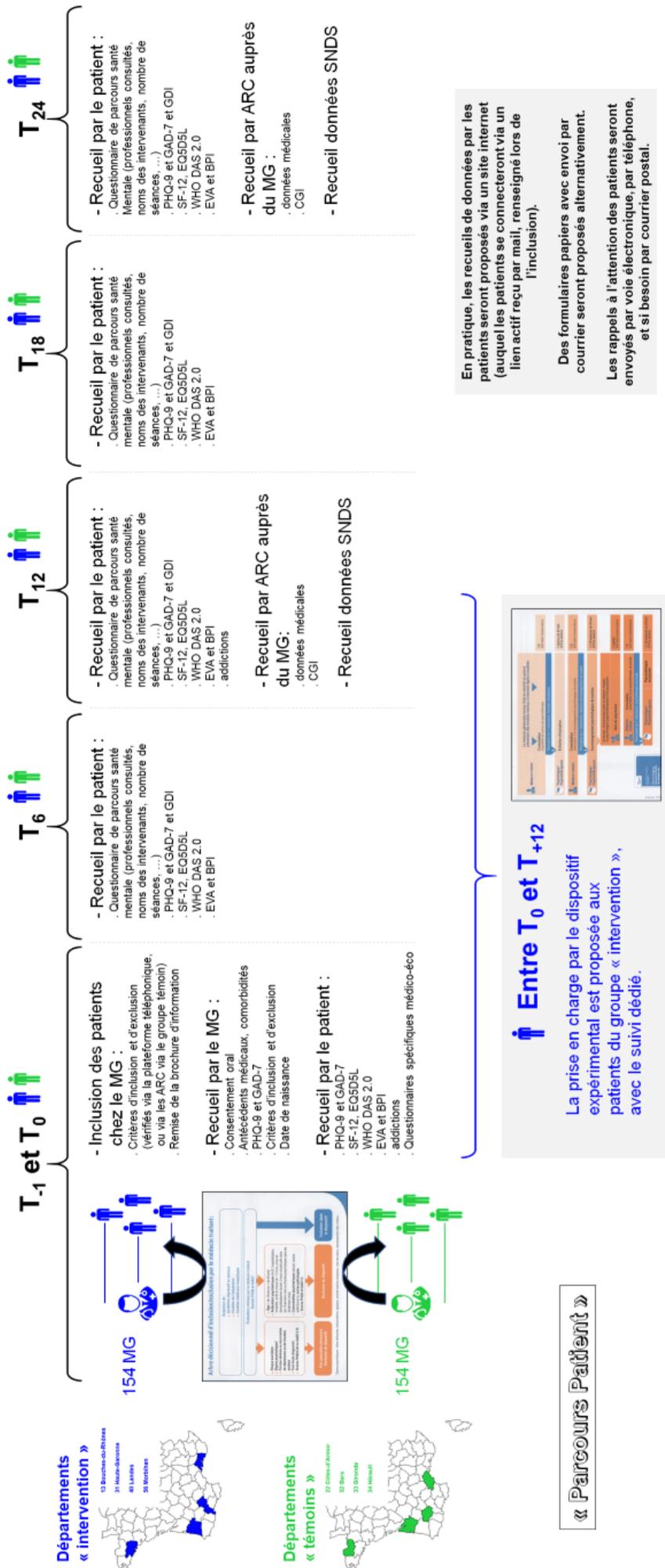
biais d'attrition, rappeler les patients pour qu'ils remplissent leurs questionnaires sur la tablette à disposition chez leur médecin.

Un comité de pilotage comportant l'investigateur coordonnateur, le biostatisticien et le méthodologiste s'assurera de l'exhaustivité des données transmises et de leur correspondance aux données demandées.

Le tableau ci-dessus récapitule le suivi des participants :

	T-1	T 0	T + 6 mois	T + 12 mois	T + 18 mois	T + 24 mois
Consentement éclairé	✓					
Remplissage PHQ-9 et GAD7 par MG	✓					
Remplissage données médicales par MG	(✓)	✓				
Remplissage questionnaires spécifiques (données démographiques, PHQ9, GAD7, échelles qualité de vie, fonctionnalité, aides,			✓	✓	✓	✓
Recueil données médicales et CGI amélioration par ARC auprès MG				✓		✓
Recueil données SNDS				✓		✓

Schéma récapitulatif du suivi des participants :



Mesurer les inégalités sociales de santé

Indicateurs individuels

Dans ce projet les indicateurs utilisés seront le niveau d'études et la catégorie socioprofessionnelle :

- **Niveau d'études** : Cet indicateur, utilisé fréquemment, vise à mesurer le niveau de connaissances d'une personne. Il est fortement déterminé par les caractéristiques parentales et mesure la position socio-économique du début de la vie. Lié aux ressources de la famille d'origine, il reflète les influences à long terme à la fois des circonstances de la vie précoce sur la santé et, au travers de la profession occupée, des ressources de l'âge adulte (162). Le niveau d'étude affecte le fonctionnement d'une personne dans la collectivité et son attitude vis-à-vis de la prévention et du recours aux soins (163). Le niveau d'études est relativement facile à mesurer à l'aide de questionnaires, mais la signification du niveau d'études varie selon les cohortes de naissance avec des différences considérables d'opportunité d'accès aux études selon les groupes inclus dans les travaux et selon l'année d'initiation de la cohorte, les personnes les moins éduquées étant surreprésentées dans les cohortes les plus anciennes. Une autre limite est que la mesure du nombre d'années d'études ne contient pas d'information sur le contenu et la qualité de ces années. Dans notre étude le niveau d'étude sera mesuré par le dernier diplôme obtenu.
- **Profession et catégories socioprofessionnelles** : La profession reflète plusieurs aspects. Fortement liée au revenu et donc à l'accès à d'autres ressources, elle est associée au statut social et à l'accès à certains privilèges tels que l'accès à des soins, aux études et à un environnement résidentiel. Une grande force de cet indicateur est sa disponibilité dans beaucoup de sources de données. Sa limite est de ne pas prendre en compte les personnes sans profession. Pour les retraités, l'utilisation de la profession peut ne pas correspondre aux conditions sociales de vie. La position des travailleurs indépendants est particulière dans cette catégorie regroupant un grand nombre de professions différentes. De nombreuses nomenclatures nationales ont été développées pour regrouper les individus en fonction de leur position socio-économique sur la base de leur profession. Dans ce travail, nous utiliserons la profession qui sera ensuite codée selon la nomenclature en huit classes de l'INSEE sur la classification française

des Professions et Catégories Socioprofessionnelles ; pour les retraités, la dernière profession exercée sera demandée.

- **Revenus** : Le revenu est l'indicateur de position socio-économique directement lié aux ressources matérielles. Il présente des aspects dynamiques rarement pris en compte, le revenu pouvant changer rapidement et ses effets se cumulant au cours de la vie. Plutôt que le revenu individuel, c'est le plus souvent le revenu du ménage qui est mesuré. Le revenu influence la santé par un accès direct aux ressources matérielles et l'accès à des services. Le revenu est sujet à la causalité inverse, l'état de santé pouvant en retour affecter le revenu. Bien que volatile et fluctuant avec le temps, il figure parmi les meilleurs indicateurs de standards de vie matérielle. C'est aussi une donnée sensible, les personnes pouvant être réticentes à donner des informations, entraînant ainsi un haut niveau de non-réponse dans les études. Le revenu peut être utilisé comme un indicateur relatif indiquant différents niveaux de ressources et en particulier par rapport à un niveau seuil de pauvreté. La mesure de la pauvreté dépend donc de la définition du seuil, cette approche de la pauvreté créant une dichotomie entre les individus qui sont au-dessus et au-dessous de cette valeur. Un inconvénient de cette approche est de masquer le gradient d'inégalités de distribution des ressources nécessaires pour approcher les inégalités sociales de santé (164). Dans le cadre de ce projet, les revenus bruts des patients seront recueillis. En complément, si les patients ne souhaitent pas partager cette information, nous leur demanderons la fourchette de revenu dans laquelle ils se trouvent. Le niveau de revenu sera également approché via le fait de bénéficier ou non de la CMU-C, variable qui sera utilisée en tant que mesure de précarité.

Indicateurs écologiques

L'indicateur écologique utilisé sera l'EDI (voir PARTIE 3 : « indicateurs de défavorisation sociale »).

Aspects statistiques

Calcul de la taille d'étude

Le calcul du nombre de sujets nécessaire pour l'étude portant sur le volet 2 tient compte de l'inclusion de patients présentant des troubles anxieux et dépressifs, évalués respectivement par les échelles GAD-7 et PHQ-9. Concernant le nombre de sujets nécessaire pour démontrer une différence d'efficacité entre le groupe témoin et intervention sur le critère de la dépression (PHQ-9), en se basant sur les données d'une méta-analyse portant sur des essais cliniques randomisés comparant tout type de psychothérapies à des soins standards, la proportion de patients en rémission de leur EDC est de 62% dans le groupe psychothérapie, et de 48% dans le groupe « soins standards » (165). Cette méta-analyse portait sur l'ensemble des essais cliniques randomisés comparant toutes formes de psychothérapies à un groupe contrôle (soins standards sans psychothérapie, placebo, liste d'attente, etc.) et les études comparant psychothérapie à pharmacothérapie, la combinaison des deux comparée à la psychothérapie seule (116). Les études incluses concernaient des patients adultes (plus de 18 ans) présentant un épisode dépressif caractérisé (sans préciser la sévérité) avec éventuellement des comorbidités psychiatriques ou organiques (116). Il n'existe pas de donnée disponible sur le taux de rémission selon la sévérité de l'EDC. Considérant un risque alpha de 5%, un risque bêta de 80%, le nombre de sujets nécessaire est de 197 par groupe, soit 394 sujets au total. Afin de tenir compte de près de 20% de patients perdus de vue, 237 patients dépressifs devront être inclus dans chaque groupe, soit un nombre total de 474 patients.

Concernant le nombre de sujets nécessaire pour démontrer une différence d'efficacité entre le groupe témoins et intervention sur le critère de l'anxiété (GAD-7), une des difficultés pour son calcul est l'hétérogénéité des troubles anxieux avec une efficacité différente selon les troubles des différentes thérapeutiques, qu'elles soient médicamenteuses ou non (166). Aucune méta-analyse portant sur des études comparant la psychothérapie aux soins courants dans les troubles anxieux ne présente des données utilisables au calcul du nombre de sujet nécessaire (effectifs ou pourcentage de rémission/absence d'amélioration). Faisant l'hypothèse d'une efficacité équivalente des traitements médicamenteux (antidépresseurs) et des psychothérapies dans les troubles anxieux chroniques, conformément aux recommandations existantes, nous proposons un calcul fondé sur une méta-analyse comparant l'efficacité des antidépresseurs à un placebo dans le TAG (167), trouble anxieux chronique le plus prévalent ayant une autorisation de mise sur le marché aussi pour un traitement médicamenteux (6). Cette méta-analyse incluait des essais cliniques randomisés comparant tout antidépresseur à un placebo, concernant des patients

de tout âge (même s'il existe très peu d'essais chez l'enfant) présentant un TAG sans comorbidité psychiatrique de l'axe I du DSM (167). Dans cette étude, la proportion de patients en échec de leur traitement (absence de rémission de leur TAG) est de 62% dans le groupe témoin, et de 0.43% dans le groupe prenant un antidépresseur (167). Considérant un risque alpha de 5%, un risque bêta de 80%, le nombre de sujets nécessaire est de 107 par groupe, soit 214 sujets au total. Afin de tenir compte de près de 20% de patients perdus de vue, 129 patients anxieux (évalués par l'échelle GAD-7) devront être inclus dans chaque groupe, soit un nombre total de 258 patients. Afin de prendre en compte l'hétérogénéité des troubles, les comorbidités fréquentes entre anxiété et dépression, nous avons décidé d'inclure un total de patients anxieux équivalent au nombre de patients dépressifs, 948 patients, soit 474 par groupe.

En tenant compte du nombre de patients inclus sur la période durant laquelle l'expérimentation a déjà été menée (données SNDS DCIR), 6212 patients en date du 21 novembre 2018, et du nombre de médecins ayant inclus des patients sur l'ensemble des départements (1972 médecins généralistes), on peut calculer le nombre de patients éligibles moyen par MG. Le nombre moyen de patients est donc de 3,15 par médecin sur la période déjà couverte par le dispositif. Cela représente donc un nombre de 151 médecins à inclure par groupe, soit un total de 302 médecins généralistes.

Si l'on prend en compte un effet cluster en fixant le coefficient de corrélation intracluster à 0,05 (ce qui correspond généralement aux données en soins primaires quand on s'intéresse aux différences de pratiques des MG en évaluant des données de patients (168), le nombre de clusters à inclure est le suivant :

Coefficient de corrélation intracluster : $\rho=0,05$

Nombre de patients : $n=474$

Nombre de patients par cluster (par médecin) : $k=3,15$

Nombre de clusters : c

$$\text{Où } k = n \frac{1-\rho}{c-\rho n}$$

$$\text{Donc : } c = \frac{n(1-\rho)}{k} + \rho n$$

Soit : $c=166,6$

Le nombre de clusters (médecins) nécessaires est, au final, de 167 MG par groupe pour 526 patients par groupe (167 MG incluant 3,15 patients en moyenne), soit au total : 334 MG et 1052 patients inclus dans cet essai.

En prenant en compte la démographie médicale sur chacun des départements de l'étude (donnée INSEE 2018) et en fixant un minimum de 15 MG par département, la répartition des effectifs minimum sera la suivante :

Départements expérimentations		Nombre de médecins généralistes libéraux en 2018	Nombre de MG à inclure
31	Haute-Garonne	1637	54
56	Morbihan	713	24
13	Bouches-du-Rhône	2271	74
40	Landes	418	15
TOTAL		5039	167

Départements témoins		médecins généralistes libéraux en 2018	Nombre de MG à inclure
34	Hérault	1374	56
33	Gironde	1925	78
35	Côtes-d'Armor	515	20
83	Gers	189	15
TOTAL		4003	167

Méthodes statistiques employées

Pour évaluer l'impact du dispositif sur le critère de jugement principal, une comparaison des groupes intervention et des groupes témoins selon le schéma quasi expérimental « ici-ailleurs »

se fera grâce un test du Chi 2 pour comparer le pourcentage de patients en rémission à 12 mois (critère composite incluant le PHQ-9 et le GAD-7).

- Les critères de jugement secondaires seront aussi décrits pour chacun des groupes (intervention et témoin) et comparés entre les deux groupes par un test du Chi2 ou un test T de Student selon la nature de la variable :
- Évolution du CGI entre t0 et à 12 mois
- Évolution de la SF12 et du WHO-DAS 2.0 entre t0 et à 12 mois (pas de différence minimale cliniquement significative définie clairement à ce jour (153) : comparaison par un test T de Student)
- Comparaison entre les deux groupes des hospitalisations toute cause
- Description dans les deux groupes des tentatives de suicide, des hospitalisations en psychiatrie, des décès sur l'année de prise en charge (t0 + 12 mois)
- Comparaison entre les deux groupes des consommations associées d'antidépresseurs, d'anxiolytiques et hypnotiques au cours des 12 premiers mois
- Comparaison entre les deux groupes des consommations associées d'antalgiques et d'AINS au cours des 12 premiers mois

Une analyse univariée et multivariée sera réalisée pour évaluer l'association entre le critère de jugement principal et les différentes covariables de l'étude. L'analyse multivariée sera réalisée par l'utilisation d'un modèle multiniveau afin de prendre en compte la structure hiérarchique des paramètres étudiés : caractéristiques individuelles des patients, caractéristiques des médecins prescripteurs, et caractéristiques des départements d'étude. La CMU-C (disponible via le SNDS), l'EDI, le niveau d'étude et la catégorie socioprofessionnelle seront étudiés en covariables.

Les patients seront considérés comme perdus de vue s'ils ne fournissent aucune information à 12, 18 et 24 mois, et si le MG ne les a pas revus depuis au moins 3 mois à T12 mois. Si un patient a vu le MG dans les 3 mois précédents T12 mois, ou s'il a rempli des questionnaires à 18 et/ou à 24 mois, des techniques d'imputation multiple des données manquantes seront mises en œuvre pour ne pas exclure ces patients de l'analyse statistique à 12 mois. Des analyses de sensibilité seront alors réalisées en prenant en compte ou non les patients pour lesquels des données ont été imputées. De plus, ces patients ayant fourni des données à 18 et 24 mois pourront être considérés comme toujours présents dans le volet 3.

D'autres analyses de sensibilité seront conduites notamment en stratifiant par niveau de sévérité

(troubles légers et modérés versus sévères) et une analyse sera restreinte aux patients en niveau « psychothérapie structurée ».

Justification des choix méthodologiques

L'évaluation de l'impact du dispositif sans groupe de comparaison est difficile. L'évolution après-avant ne saurait être attribuée de façon fiable à la mise en place du dispositif. D'autres évolutions dans le champ de la santé mentale, dans l'environnement général, peuvent modifier l'état de santé de la population, en particulier pour la santé mentale. Dans la littérature, peu de données s'intéressent aux patients présentant des troubles de la santé mentale légers à modérés et donc les comparaisons ne seront pas possibles avec les données déjà publiées.

L'évaluation prospective de l'impact sanitaire et de l'impact médicoéconomique nécessite un groupe comparateur. Une randomisation au sein des départements d'expérimentation paraît difficilement réalisable et pose des soucis éthiques. Cette randomisation serait dans tous les cas difficilement respectée, car les MG auront les plus grandes difficultés à ne pas proposer l'accès au dispositif à leurs patients les moins socialement favorisés.

Les études quasi expérimentales « ici-ailleurs » permettent de profiter des expérimentations mises en place pour donner une évaluation au plus proche des conditions de vie réelles (109,110). Le groupe témoin pourra donc s'appuyer sur des MG de départements des mêmes régions que celles des départements où a lieu l'expérimentation. Cette organisation régionale nous permet de nous appuyer sur l'organisation des Départements de Médecine Générale (DMG), affiliés aux Facultés de Médecins des Universités de ces régions. Au sein des DMG, de nombreux Maîtres de Stages des Universités assurent l'accueil des étudiants de troisième cycle de médecine générale. Ces Maîtres de Stage constituent donc un réseau pouvant être sollicité via leur DMG. Ils sont également regroupés dans les Collèges Régionaux des Généralistes Enseignants, pouvant être sollicités via le Collège National des Généralistes Enseignants qui a donné son accord pour soutenir le projet et mobiliser son réseau d'investigateurs. La nosologie des plaintes en santé mentale en soins premiers est d'un intérêt majeur pour les universitaires de médecine générale. La constitution du groupe témoin sera donc facilitée par cet objectif.

L'analyse en « intention de traiter (ITT) » comme discuté plus haut permettra d'être au plus proche de l'impact du dispositif (et de ne pas évaluer l'efficacité de la psychothérapie, ce qui n'est pas l'objectif).

L'utilisation statistique d'un modèle permettra d'évaluer le rôle de facteurs individuels, de caractéristiques liées au médecin prescripteur, et de caractéristiques liées au département d'étude.

Le choix des échelles d'évaluation (dépression par le PHQ-9 et anxiété par le GAD-7), retenues par la CNAM comme outils d'évaluation pour l'inclusion des patients dans le dispositif est pertinent pour la recherche et l'exercice en soins premiers : ces échelles sont fiables et validées, en soins premiers, pour établir un diagnostic de dépression et d'anxiété, mais aussi pour évaluer son degré de gravité (154), qui oriente et détermine la prise en charge (134). Ces caractéristiques et sa facilité de mise en œuvre font du PHQ-9 et du GAD-7 des échelles utiles en pratique courante et aussi pour la recherche clinique, notamment en soins premiers (154).

DISCUSSION GENERALE

Synthèse des principaux résultats

L'ensemble de ces travaux s'inscrivait dans la démarche d'une recherche-action : l'objectif était d'approfondir les connaissances épidémiologiques et d'évaluer les pratiques cliniques afin de mettre en œuvre des actions concrètes en soins de premiers recours. Nous avons tout d'abord réalisé une synthèse de la littérature pour définir la prise en charge optimale des principaux troubles mentaux rencontrés en soins premiers : les troubles dépressifs, les troubles anxieux, et les troubles du sommeil. Les métarevues réalisées ont confirmé l'importance du MG dans les prises en charge, acteur de premier recours pour ces troubles. Elles ont souligné l'importance des prises en charge non pharmacologiques en santé mentale à tous les degrés de sévérité des principaux troubles rencontrés. Cependant, le recours aux psychothérapies est actuellement limité d'une part à cause d'une faible offre de soins, d'autre part, à cause des freins financiers pour les patients les plus défavorisés. Enfin, les métarevues ont rappelé les indications et les durées de traitement limitées des benzodiazépines, ainsi que l'importance d'une durée optimale de prise des médicaments antidépresseurs pour éviter une récurrence précoce des troubles mentaux.

Par la suite, ces métarevues ont servi de base pour définir les critères d'évaluation d'une prise en charge adaptée pour réaliser une étude de terrain sur les prescriptions des MG et les délivrances des pharmaciens de ville face à un patient se plaignant d'insomnie. De même, ces critères ont été utiles pour la réalisation d'études épidémiologiques à partir des bases de données de l'Assurance Maladie, combiné avec des indices de défavorisation sociale, pour évaluer l'association entre précarité et prise en charge optimale en santé mentale en soins premiers. Elles ont mis en évidence le lien entre la défavorisation sociale et les prises en charge non conformes aux recommandations. Cela concernait aussi bien les adultes que les enfants. Comme chez l'adulte, la précarité était associée à la délivrance non conforme de psychotropes chez l'enfant. Cependant, contrairement à l'adulte, où la progression du risque de prise en charge non conforme des patients évoluait proportionnellement avec l'indice de défavorisation, il y avait une certaine hétérogénéité entre les différentes catégories d'EDI chez l'enfant. Ceci pourrait s'expliquer par l'interaction entre l'EDI et la CMU-C retrouvée chez l'enfant, témoignant de l'impact plus important de la précarité évaluée au niveau individuel (CMU-C) sur les délivrances de benzodiazépines.

Ces études épidémiologiques transversales ont confirmé l'importance de mettre en place des actions afin d'assister le MG dans sa prise en charge des patients les plus précaires dans le cadre de sa consultation.

Nous avons pu par la suite proposer différentes interventions pour optimiser ces prises en charge et limiter l'impact des inégalités sociales. D'une part, ce travail a abouti à la conception d'un site internet d'aide à la prise en charge des pathologies mentales et à la prescription des psychotropes en soins premiers : Psychotropes.fr. Son contenu était basé sur les métarevues réalisées. D'autre part, un protocole de recherche visant à évaluer une expérimentation de la CPAM du remboursement des thérapies non médicamenteuses en France a été proposé, faisant l'hypothèse que ces remboursements permettraient une meilleure prise en charge des patients, et réduirait ainsi l'impact des inégalités sociales sur les prises en charge en santé mentale. Ce protocole de recherche a été classé second par la CNAM.

Contexte et perspectives de recherche

Ces différents travaux ont ouvert la voie à plusieurs projets de recherche et s'inscrivent dans une dynamique importante actuellement de volonté politique d'amélioration de la santé mentale de la population : la feuille de route santé mentale et psychiatrie mise en place en 2018 en témoigne (171).

Concernant psychotropes.fr, la réalisation d'autres métarevues et leurs mises à jour permettront d'enrichir et faire évoluer le site internet Psychotropes.fr. Une étude interventionnelle afin d'évaluer l'impact sur les prises en charge en santé mentale des MG suite à la mise en ligne du site internet Psychotropes.fr est prévue : l'appel à projets de la DGOS RESPIR de 2021 a retenu un protocole de recherche soumis par notre équipe. Il s'agira d'une étude prospective randomisée contrôlée, en ouvert, en 3 bras parallèles de 30 MG dont l'objectif principal sera d'évaluer l'impact du site en termes d'amélioration du niveau de conformité aux recommandations des durées maximales de prescription des benzodiazépines. En objectifs secondaires, l'étude évaluera l'impact sur la conformité des prescriptions des antidépresseurs et du recours aux psychothérapies désormais remboursées par la CPAM au niveau national. Un bras bénéficiera d'une intervention consistant à une formation sur les psychotropes avec démonstration de l'outil internet psychotropes.fr ; un bras témoin bénéficiera d'une intervention consistant en une formation sur les psychotropes sans démonstration de l'outil internet psychotropes.fr ; un dernier bras bénéficiera d'une intervention de formation sur un sujet hors

psychotropes. Les cabinets et non les médecins seront randomisés pour éviter un biais de contamination entre les différents médecins du même cabinet.

D'autres sites internet ont vu le jour entre temps :

- Psychiaclic.fr - Le site est semblable à psychotropes.fr. Il se présente comme une aide destinée aux médecins généralistes. Le site est indépendant, fait par des psychiatres du CHU de Lille, et des MG libéraux. Le site propose plusieurs entrées, notamment une aide au diagnostic et un algorithme qui se déroule en partant des symptômes du patient jusqu'à une proposition de prise en charge thérapeutique. Il n'y a toutefois pas d'aide au choix précis du traitement médicamenteux et le site propose des fiches générales sur les différentes classes pharmacologiques. Il propose aussi une aide à l'évaluation du risque en psychiatrie, notamment suicidaire, et propose de générer des certificats de soins sans consentement. Le site s'appuie sur des références incluant des recommandations de la HAS.
- Psychopharma.fr, partenaire de psychiaclic.fr, est un site d'aide à la décision au traitement pharmacologique présentant des caractéristiques et un déroulement algorithmique similaire à psychotropes.fr. Il propose une aide à partir de l'indication d'un traitement, mais sans proposer d'aide au diagnostic. Cependant, le site inclut des données de prises en charge globales et met en avant les thérapeutiques non pharmacologiques quand elles sont indiquées. Le site propose aussi un outil d'aide au switch entre antidépresseurs et d'équivalence entre benzodiazépines. Il n'y a pas de MG dans ces concepteurs, et le site ne se prévaut pas d'être un outil ciblant spécifiquement les MG.

La méthodologie de construction de ces sites ne repose pas sur des métarevues exhaustives. Chaque information est assortie néanmoins de sources pertinentes et faisant référence à des données de la littérature ou des publications de sociétés savantes/autorités de santé. Aucun n'évoque une éventuelle évaluation scientifique de leur impact sur les pratiques cliniques.

La création de ces sites témoigne des besoins des MG sur la prise en charge des patients atteints de troubles mentaux (48,172). Au-delà d'outils en ligne utilisables en consultation, Les MG plaident pour une collaboration plus efficiente et dynamique avec les professionnels de santé impliqués en santé mentale, notamment les psychiatres (173). Des Dispositifs de Soins Partagés en Psychiatrie (DSPP) ont été mis en place, déjà dans les Yvelines Sud, puis en Haute-Garonne et sont composés d'équipes pluriprofessionnelles incluant psychiatres, psychologues,

infirmiers (174). Les DSPP permettent au MG d'adresser facilement les patients afin qu'ils bénéficient d'une évaluation dans un délai cohérent avec le degré de gravité et d'urgence. Une prise en charge coordonnée est ensuite mise en place en accord avec le MG et, selon les besoins, avec les professionnels de santé mentale du secteur (psychiatre libérale, psychologue) (174). Une augmentation linéaire de l'activité du DSPP de Haute-Garonne entre 2017 et 2019 témoigne de l'adhésion des MG, passant de 137 à 396 utilisateurs. En aval, près de trois quarts des patients continuent à être suivis par leur MG, et parmi ces patients, 95% bénéficient d'un suivi par un psychologue libéral (174). L'ensemble de ces outils semblent donc complémentaires afin d'aider au mieux les MG et améliorer les prises en charge des patients. Leur évaluation scientifique est en cours (étude DSPP-Psy, PREPS, porteur Dr Sophie Prébois).

Concernant le dispositif expérimental du remboursement des psychothérapies, aucune donnée relative à son évaluation scientifique n'a été diffusée avant la décision de sa pérennisation et sa généralisation à l'ensemble du territoire national le 5 avril 2022 (sous le nom de MonParcoursPsy, et renommé MonSoutienPsy en 2023). Le site du Ministère de la Santé dans son rapport d'avancement du 3 mars 2023 évoque, au sujet du dispositif, que « *les travaux préparatoires à son évaluation, prévue au plus tard pour le 1er septembre 2024, vont prochainement s'engager* » (171). Néanmoins cette nouvelle offre de soins fait l'objet de plusieurs critiques et questionne le psychologue sur sa place dans le système de santé médico-centré (175). Avant l'existence de ce dispositif, du point de vue des psychologues, leur collaboration avec le MG était jugée insatisfaisante par près de deux tiers d'entre elles/eux, évoquant un manque de compréhension de leur travail par les médecins, une communication pauvre, et un manque de temps (50). Seulement 20% des personnes suivies par les psychologues interrogés à cette époque étaient adressés par des MG (50) ce qui témoigne du changement de paradigme qu'implique MonParcoursPsy du point de vue des psychologues comme des MG. Des freins multiples sont évoqués par les psychologues concernant l'adhésion au dispositif MonParcoursPsy dans sa forme actuelle : manque de concertation avec la profession, incohérence du dispositif avec leur pratique, montant remboursé des actes jugé insuffisant, lourdeur administrative des procédures de remboursement (176). Certains évoquent une ubérisation de leur profession, avec la crainte que le remboursement des psychologues conduise à une psychothérapie à deux vitesses, moins efficace pour les patients les plus précaires (177). Certaines voix s'élèvent néanmoins en faveur du dispositif malgré les lacunes (178). Un an après son lancement, le dispositif MonParcoursPsy présente un bilan contrasté : en janvier 2023, 7% des psychologues médicaux éligibles se sont conventionnés, témoignant du manque

d'adhésion de la profession ; moins d'un tiers des MG adressent des patients ; moins de 1% de la population y est prise en charge ; 1 patient sur 5 ne va pas au-delà de la première séance et ils réalisent en moyenne 4 séances sur les 8 annuelles prévues (179). Sur le plan de la réduction des inégalités sociales, 10% de patients précaires seraient pris en charge dans le dispositif selon les données du Ministère de la Santé (171). Il semble donc nécessaire de réaliser un travail collaboratif entre patients, psychologues, médecins, et institutions pour mettre en place un mode de fonctionnement efficient répondant aux objectifs attendus, notamment en termes de réduction des inégalités sociales en santé mentale.

Conclusion

La pandémie de la COVID-19 a mis en exergue les fragilités du système de santé en France. Elle a amplifié les besoins en santé mentale, notamment des plus défavorisés alors même que la situation antérieure n'était pas favorable. Proposer des outils pour répondre aux besoins des patients et des professionnels de santé impliqués semble une nécessité pour optimiser les soins. L'étude interventionnelle visant à évaluer l'impact du site internet Psychotropes.fr sur les prises en charge en santé mentale des MG a reçu un avis favorable pour un financement en 2021. Elle permettra d'investiguer l'efficacité du site. Le dispositif de remboursement des psychothérapies par la CPAM a été pérennisé en 2022, mais les premières évaluations du Ministère de la Santé mettent en évidence des difficultés importantes d'adhésion au dispositif des psychologues libéraux et une représentation limitée des patients les plus précaires. Un travail collaboratif des différents acteurs impliqués dans le dispositif MonSoutienPsy semble prioritaire afin d'améliorer le dispositif. Ces dernières années, des initiatives prometteuses de coopérations territoriales entre les MG et les professionnels de santé spécialisés en santé mentale (psychiatres, psychologues) ont vu le jour avec les Dispositifs de Soins Partagés en Psychiatrie, déjà présents dans deux départements, et des expérimentations de soins intégrés (comme SESAME). L'ensemble de ces outils, facilitant le travail de soins du MG à différentes étapes de la prise en charge des patients, pourraient bien se révéler complémentaires et synergiques. L'effort de recherche doit continuer afin d'améliorer et permettre la pérennisation et la diffusion des actions entreprises en faveur d'une meilleure prise en charge des pathologies mentales en soins premiers.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* sept 2011;21(9):655-79.
2. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2004;109:38-46.
3. WHO [Internet]. [cité 3 juill 2013]. WHO | The global burden of disease: 2004 update. Disponible sur: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
4. Chan Chee C., Beck F., Sapinho D., Guilbert Ph. (dir). La dépression en France - Enquête Anadep 2005. Saint-Denis : INPES. 2009;208 p.
5. Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol.* juin 2005;12 Suppl 1:1-27.
6. Lépine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale.* avr 2005;31(2):182-94.
7. Chan Chee C, Gourier-Fréry C, Guignard R, Beck F. [The current state of mental health surveillance in France]. *Sante Publique.* déc 2011;23 Suppl 6:S13-29.
8. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(420):21-7.
9. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 6 nov 2021;398(10312):1700-12.

10. Mallet J, Massini C, Dubreucq J, Padovani R, Fond G, Guessoum SB. Santé mentale et Covid : toutes et tous concernés. Une revue narrative. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 1 sept 2022;180(7):707-12.
11. Mathet F, Martin-Guehl C, Maurice-Tison S, Bouvard MP. [Prevalence of depressive disorders in children and adolescents attending primary care. A survey with the Aquitaine Sentinelle Network]. *L'Encephale*. 2003;29(5):391-400.
12. Courtet P, Olié É. [Antidepressants do prevent suicide, at least pending something better...]. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 2014;198(4-5):881-92.
13. HCSP. Évaluation du plan psychiatrie et santé mentale. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2011 janv.
14. Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*. nov 2020;293:113429.
15. Chanchlani N, Buchanan F, Gill PJ. Les effets indirects de la COVID-19 sur la santé des enfants et des jeunes. *CMAJ*. 8 févr 2021;193(6):E229-36.
16. ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines [Internet]. Saint-Denis; 2017 avr. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
17. Weill, A., Drouin, J., Desplas, D., Dray-Spira, R., Zureik, M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 – point de situation à la fin mars 2020. ANSM-CNAM, Rapport [Internet]. avr 2020; Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Rapport_1_usage_medicament_pendant_epidemie_COVID.pdf
18. Weill, A., Drouin, J., Desplas, D., Cuenot, F., Dray-Spira, R., Zureik, M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation après les 8 semaines de confinement et une semaine de post-confinement (jusqu'au 17 mai 2020). ANSM-CNAM, Rapport [Internet]. juin 2020; Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/rapport_3_medicament_et_covid_ver

sion_def.pdf

19. Weill, A., Drouin, J., Desplas, D., Cuenot, F., Dray-Spira, R., Zureik, M. Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19 – point de situation jusqu'au 25 avril 2021. Étude pharmaco-épidémiologique à partir des données de remboursement du SNDS. EPI-PHARE (Groupement d'intérêt scientifique ANSM-Cnam). ANSM-CNAM, Rapport [Internet]. 27 mai 2021; Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/rapport_3_medicament_et_covid_version_def.pdf
20. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. oct 2012;66(10):869-73.
21. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:e6231.
22. Briot M, Dubernard JM, Le Guen JM. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2006. [Internet]. 2006. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3187.pdf>
23. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs*. 2003;17(11):825-37.
24. Barthelmé B, Poirot Y. [Anxiety level and addiction to first-time prescriptions of anxiolytics: a psychometric study]. *Presse Med*. nov 2008;37(11):1555-60.
25. Hausken AM, Skurtveit S, Tverdal A. Use of anxiolytic or hypnotic drugs and total mortality in a general middle-aged population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. août 2007;16(8):913-8.
26. Kripke DF, Langer RD, Kline LE. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000850.
27. Javelot H, Llorca PM, Drapier D, Fakra E, Hingray C, Meyer G, et al. Informations relatives aux psychotropes et à leurs adaptations éventuelles pour les patients souffrant de

troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2. *Encephale*. juin 2020;46(3):S14-34.

28. Fagot JP, Cuerq A, Samson S, Fagot-Campagna A. Cohort of one million patients initiating antidepressant treatment in France: 12-month follow-up. *Int J Clin Pract*. sept 2016;70(9):744-51.

29. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. 2014. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf

30. Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM). État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. December 2013.

31. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. *L'Encéphale*. avr 2005;31(2):195-206.

32. Briffault X, Morvan Y, Rouillon F, Dardennes R, Lamboy B. [Use of services and treatment adequacy of major depressive episodes in France]. *Encephale*. juin 2010;36 Suppl 2:D48-58.

33. Lamboy B, Léon C. Prise en charge des personnes souffrant de troubles dépressifs—Données d'enquête en population générale: Use of health services and treatments for major depressive episode in France. *L'Encéphale*. 1 oct 2006;32(5, Part 1):705-12.

34. Fernández A, Haro JM, Martínez-Alonso M, Demyttenaere K, Brugha TS, Autonell J, et al. Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *Br J Psychiatry*. févr 2007;190:172-3.

35. Tournier M, Cougnard A, Boutouaba-Combe S, Verdoux H. [Duration of antidepressant drug treatment and its determinants in France]. *Encephale*. mai 2011;37 Suppl 1:S36-41.

36. Chevance A, Gourion D, Hoertel N, Llorca PM, Thomas P, Bocher R, et al. Ensuring mental health care during the SARS-CoV-2 epidemic in France: A narrative review. *Encephale*.

juin 2020;46(3):193-201.

37. Kovess V, Choppin S, Gao F, Pivette M, Husky M, Leray E. Psychotropic medication use in French children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* mars 2015;25(2):168-75.
38. Acquaviva E, Legleye S, Auleley GR, Deligne J, Carel D, Falissard B B. Psychotropic medication in the French child and adolescent population: prevalence estimation from health insurance data and national self-report survey data. *BMC Psychiatry.* 17 nov 2009;9:72.
39. Revet A, Montastruc F, Raynaud JP, Baricault B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Trends and Patterns of Antidepressant Use in French Children and Adolescents From 2009 to 2016: A Population-Based Study in the French Health Insurance Database. *J Clin Psychopharmacol.* 30 mai 2018;
40. Kovess-Masféty V, Shojaei T, Pitrou I, Gilbert F, Kovess-Masféty V, Shojaei T, et al. Besoin de soins en santé mentale versus besoin de soins en pédopsychiatrie. Approche épidémiologique. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence.* 25 janv 2009;57(6):494-501.
41. Lamboy B, Léon C, Guilbert P. Troubles dépressifs et recours aux soins dans la population française à partir des données du Baromètre Santé 2005. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique.* mars 2007;55(3):222-7.
42. Monziols et al. Comment les médecins généralistes ont-ils exercé leur activité pendant le confinement lié au Covid-19 ? *Etudes & Résultats.* mai 2020;(1150):5.
43. Magalon-Bingenheimer K, Magalon D, Zendjidjian X, Boyer L, Griguer Y, Lançon C. [Depression in general practitioner]. *Presse Med.* avr 2013;42(4 Pt 1):419-28.
44. Lépine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol.* janv 1997;12(1):19-29.
45. Tylee A, Gastpar M, Lépine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. *Int Clin Psychopharmacol.* mai

1999;14(3):139-51.

46. Hasin DS GR. Epidemiology of major depressive disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcoholism and related conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 1 oct 2005;62(10):1097-106.

47. Mercier A, Kerhuel N, Stalnikiewitz B, Aulanier S, Boulnois C, Becret F, et al. [Obstacles to effective treatment of depression. A general practitioners' postal survey in the north-west region of France]. *Encephale*. juin 2010;36 Suppl 2:D73-82.

48. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Van Royen P, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a Qualitative study among French GPs. *BMC Fam Pract*. 2011;12:99.

49. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD007954.

50. Vergès Y, Driot D, Mesthé P, Rougé Bugat ME, Dupouy J, Poutrain JC. Collaboration Between GPs and Psychologists: Dissatisfaction from the Psychologists' Perspective-A Cross-Sectional Study. *J Clin Psychol Med Settings*. juin 2020;27(2):331-42.

51. Bonnot O. États dépressifs à l'adolescence. *Traité de médecine AKOS*. janv 2009;4(2):1-7.

52. Tandonnet L, Braconnier A, Marcelli D. Dépressions à l'adolescence. *EMC - Pédiopsychiatrie*. 2013;11(1):1-12 [Article 37-214-A-10].

53. Marcelli D. Dépression chez l'enfant. *EMC - Psychiatrie*. janv 2009;6(3):1-10.

54. Mathet F, Martin-Guehl C, Maurice-Tison S, Bouvard MP. Prévalence des troubles dépressifs chez l'enfant et l'adolescent consultant en médecine générale. Enquête auprès du Réseau Sentinelle Aquitaine. *L'Encéphale*. oct 2003;29(5):391-400.

55. Revet A, Montastruc F, Raynaud JP, Baricault B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Trends and Patterns of Antidepressant Use in French Children and Adolescents From 2009 to 2016. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. mai 2018;1.

56. Trépos JY, Laure P. Médecins généralistes et recommandations médicales : une approche sociologique. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. juill 2008;56(4, Supplement):S221-9.
57. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines?: A framework for improvement. *JAMA*. 20 oct 1999;282(15):1458-65.
58. Bassand JP, Priori S, Tendera M. Evidence-based vs. « impressionist » medicine: how best to implement guidelines. *Eur Heart J*. juin 2005;26(12):1155-8.
59. van Dijk MK, Oosterbaan DB, Verbraak MJPM, Hoogendoorn AW, Penninx BWJH, van Balkom AJLM. Effectiveness of the implementation of guidelines for anxiety disorders in specialized mental health care. *Acta Psychiatr Scand*. juill 2015;132(1):69-80.
60. Kendrick T, Stuart B, Newell C, Geraghty AWA, Moore M. Did NICE guidelines and the Quality Outcomes Framework change GP antidepressant prescribing in England? Observational study with time trend analyses 2003-2013. *J Affect Disord*. 1 nov 2015;186:171-7.
61. Gagliardi AR, Brouwers MC. Integrating guideline development and implementation: analysis of guideline development manual instructions for generating implementation advice. *Implement Sci*. 2012;7:67.
62. Eberhart-Phillips J, Hall K, Herbison G, Jenkins S, Lambert J, Ng R, et al. Internet use amongst New Zealand general practitioners. *N Z Med J*. avr 2000;113(1108):135-7.
63. Bennett NL, Casebeer LL, Kristofco R, Collins BC. Family physicians' information seeking behaviors: a survey comparison with other specialties. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2005;5:9.
64. MacWalter G, McKay J, Bowie P. Utilisation of internet resources for continuing professional development: a cross-sectional survey of general practitioners in Scotland. *BMC Med Educ*. 2016;16(1):24.
65. Sim MG, Khong E, Jiwa M. Does general practice Google? *Aust Fam Physician*. juin 2008;37(6):471-4.
66. Magrabi F, Coiera EW, Westbrook JI, Gosling AS, Vickland V. General practitioners'

use of online evidence during consultations. *Int J Med Inform.* janv 2005;74(1):1-12.

67. European Commission. Information Society and Media Directorate General: Benchmarking ICT Use among General Practitioners in Europe: Final Report. avr 2008; Disponible sur:

http://www.rcc.gov.pt/SiteCollectionDocuments/ICT_Europe_final_report08.pdf

68. 3ème baromètre sur l'utilisation professionnelle des support numériques par le corps médical. CESSIM [Internet]. 2011; Disponible sur: <http://www.cessim.fr/uploads/pdf/151.pdf>

69. Raphaël Gilbert, Pauline Jeanmougin, Awatef Ben Hamouda, Julie Bercherie, Juan Sebastián Suárez Valencia, Dan Baruch. Outils d'aide à la décision clinique. *La Revue du Praticien Médecine Générale.* oct 2014;28(927):638-42.

70. Sepulchre C, Bouniton M, Collette G, Vanmeerbeek M, Giet D. [Some Websites frequently used in general practice]. *Rev Med Liege.* juin 2006;61(5-6):520-37.

71. Jeanmougin P., Aubert JP., Le Bel J., Nougairède M. [Antibiocllic: a tool for rational antibiotic therapy in primary care]. *Rev Prat.* sept 2012;62(7):978.

72. Surault P. [Mental health and social determinants]. *Encephale.* 2010;36(3 Suppl):27-32.

73. Murcia M, Chastang JF, Niedhammer I. Educational inequalities in major depressive and generalized anxiety disorders: results from the French national SIP study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* juin 2015;50(6):919-28.

74. Niedhammer I, Malard L, Chastang JF. Occupational factors and subsequent major depressive and generalized anxiety disorders in the prospective French national SIP study. *BMC Public Health.* 28 févr 2015;15:200.

75. Murcia M, Chastang JF, Niedhammer I. Psychosocial work factors, major depressive and generalised anxiety disorders: results from the French national SIP study. *J Affect Disord.* 25 avr 2013;146(3):319-27.

76. Rondet C, Cornet P, Kaoutar B, Lebas J, Chauvin P. Depression prevalence and primary care among vulnerable patients at a free outpatient clinic in Paris, France, in 2010: results of a cross-sectional survey. *BMC Fam Pract.* 11 oct 2013;14:151.

77. Kovess-Masfety V, Briffault X, Sapinho D. Prevalence, risk factors, and use of health care in depression: a survey in a large region of France between 1991 and 2005. *Can J Psychiatry*. oct 2009;54(10):701-9.
78. Verger P, Guagliardo V, Gilbert F, Rouillon F, Kovess-Masfety V. Psychiatric disorders in students in six French universities: 12-month prevalence, comorbidity, impairment and help-seeking. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. févr 2010;45(2):189-99.
79. Husky MM, Kovess-Masfety V, Swendsen JD. Stress and anxiety among university students in France during Covid-19 mandatory confinement. *Compr Psychiatry*. oct 2020;102:152191.
80. Essadek A, Rabeyron T. Mental health of French students during the Covid-19 pandemic. *J Affect Disord*. 1 déc 2020;277:392-3.
81. Legleye S, Beck F, Peretti-Watel P, Chau N, Firdion JM. Suicidal ideation among young French adults: association with occupation, family, sexual activity, personal background and drug use. *J Affect Disord*. juin 2010;123(1-3):108-15.
82. Jokela M, Batty GD, Vahtera J, Elovainio M, Kivimäki M. Socioeconomic inequalities in common mental disorders and psychotherapy treatment in the UK between 1991 and 2009. *Br J Psychiatry*. févr 2013;202:115-20.
83. Valensisi G. COVID-19 et pauvreté mondiale : Une évaluation préliminaire. *International Development Policy | Revue internationale de politique de développement* [Internet]. 3 août 2020 [cité 1 mai 2021];(12.2). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/poldev/3573>
84. Gloster AT, Lamnisos D, Lubenko J, Presti G, Squatrito V, Constantinou M, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health: An international study. *PLoS One* [Internet]. 31 déc 2020 [cité 1 mai 2021];15(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7774914/>
85. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. 14 mars 2020;395(10227):912-20.

86. Gandré C, Coldefy M, Thierry R. Les inégalités face au risque de détresse psychologique pendant le confinement. Premiers résultats de l'enquête COCLICO du 3 au 14 avril 2020. Questions d'économie de la santé - IRDES [Internet]. juin 2020;(249). Disponible sur: <https://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/249-les-inegalites-face-au-risque-de-detresse-psychologique-pendant-le-confinement-premiers-resultats-enquete-coclico.pdf>
87. Even M, Sutter-Dallay AL. La santé mentale des enfants placés. Une revue de la littérature. L'Encéphale. 1 sept 2019;45(4):340-4.
88. Delpierre C, Fantin R, Chehoud H, Nicoules V, Bayle A, Souche A. Social inequalities of access to care and prevention in Midi-Pyrénées region, France, 2012. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2016;1:2-8.
89. Bocquier A, Bezzou K, Nauleau S, Verger P. Dispensing of anxiolytics and hypnotics in southeastern France: demographic factors and determinants of geographic variations. Fundam Clin Pharmacol. juin 2008;22(3):323-33.
90. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégau B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. Eur J Clin Pharmacol. sept 2004;60(7):523-9.
91. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, Sundquist K. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. Psychiatry Res. mars 2017;249:221-5.
92. Kurko T a. T, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. Eur Psychiatry. nov 2015;30(8):1037-47.
93. Haute Autorité de Santé (HAS). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours - Prise en charge thérapeutique et suivi [Internet]. Saint-Denis, France: Haute Autorité de Santé (HAS); 2017 oct p. 380. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_pec.pdf
94. Burton C, Anderson N, Wilde K, Simpson CR. Factors associated with duration of new

antidepressant treatment: analysis of a large primary care database. *Br J Gen Pract.* févr 2012;62(595):e104-112.

95. Hansen DG, Vach W, Rosholm JU, Søndergaard J, Gram LF, Kragstrup J. Early discontinuation of antidepressants in general practice: association with patient and prescriber characteristics. *Fam Pract.* déc 2004;21(6):623-9.

96. Bonnot O, Dufresne M, Herrera P, Michaud E, Pivette J, Chaslerie A, et al. Influence of socioeconomic status on antipsychotic prescriptions among youth in France. *BMC Psychiatry.* 28 févr 2017;17(1):82.

97. Mutuelle générale de l'Éducation nationale, OpinionWay. Enquête les Français et la santé mentale [Internet] [Internet]. 2014 [cité 30 mai 2017]. Disponible sur: Available from: <https://www.mgen.fr/le-groupe-mgen/actualites-et-presse/toutes-nos-actualites/detail-dune-actualite/article/etude-mgen-opinionway-les-francais-et-la-sante-mentale/>

98. Mohr DC, Hart SL, Howard I, Julian L, Vella L, Catledge C, et al. Barriers to psychotherapy among depressed and nondepressed primary care patients. *ann behav med.* 1 déc 2006;32(3):254-8.

99. Fainzang S. Médicaments et société: Le patient, le médecin et l'ordonnance. Presses Universitaires de France; 2018. 258 p.

100. Roelandt JL, Caria A, Defromont L, Vandeborre A, Daumerie N. [Representations of insanity, mental illness and depression in general population in France]. *Encephale.* 2010;36(3 Suppl):7-13.

101. Lamboy B, Léon C, Guilbert P. [Depressive disorders and use of health services in the French population according to the Health Barometer 2005]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* juin 2007;55(3):222-7.

102. Mercier A, Benichou J, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Houivet E, Van Royen P, et al. How do GP practices and patient characteristics influence the prescription of antidepressants? A cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatr.* 22 janv 2015;14:3.

103. Karasz A, Dowrick C, Byng R, Buszewicz M, Ferri L, Olde Hartman TC, et al. What we talk about when we talk about depression: doctor-patient conversations and treatment

decision outcomes. *Br J Gen Pract.* janv 2012;62(594):e55-63.

104. Boyer L, Dassa D, Belzeaux R, Henry JM, Samuelian JC, Baumstarck-Barrau K, et al. Frequent visits to a French psychiatric emergency service: diagnostic variability in psychotic disorders. *Psychiatr Serv.* août 2011;62(8):966-70.

105. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Van Royen P, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a Qualitative study among French GPs. *BMC Fam Pract.* 2011;12:99.

106. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. 1679 p.

107. Driot D, Rougé-Bugat ME, Escourrou É, Bismuth M, Brillac T, Oustric S, et al. Méta-revues de revues systématiques pour la pratique et la recherche en soins premiers. *Exercer.* mai 2018;143:232-8.

108. Li L, Tian J, Tian H, Sun R, Liu Y, Yang K. Quality and transparency of overviews of systematic reviews. *J Evid Based Med.* août 2012;5(3):166-73.

109. Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11(1):15.

110. 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. *Exercer.* 2017;131:120-30.

111. Driot D, Bismuth M, Maurel A, Soulie-Albouy J, Birebent J, Oustric S, et al. Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: A systematic meta-review. *Presse Med.* 14 nov 2017;

112. Driot D, Nguyen-Soenen J, Costes M, Pomier M, Birebent J, Oustric S, et al. [Management of child and adolescent depression in primary care: A systematic meta-review]. *Encephale.* févr 2020;46(1):41-54.

113. Driot D, Ouhayoun S, Perinelli F, Grézy-Chabardès C, Birebent J, Bismuth M, et al. Non-drug and drug alternatives to benzodiazepines for insomnia in primary care: Study among

GPs and pharmacies in a Southwest region of France. *Therapie*. oct 2019;74(5):537-46.

114. World Health Organization. International Classification of Diseases Version 10 (ICD-10) [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>

115. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment - 2013 [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf

116. Ducros D, Nicoules V, Chehoud H, Bayle A, Souche A, Tanguy M, et al. [Use of medical and administrative databases to measure social health inequalities]. *Sante Publique*. juin 2015;27(3):383-94.

117. Lamy S, Ducros D, Diméglio C, Colineaux H, Fantin R, Berger E, et al. Disentangling the influence of living place and socioeconomic position on health services use among diabetes patients: A population-based study. *PLoS ONE*. 2017;12(11):e0188295.

118. Delpierre C, Fantin R, Chehoud H, Nicoules V, Bayle A, Souche A. Social inequalities of access to care and prevention in Midi-Pyrénées region, France, 2012. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 2016;1:2-8.

119. Guthmuller S, Wittwer J. L'effet de la Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) sur le nombre de visites chez le médecin: une analyse par régression sur discontinuités. *Économie publique/Public economics*. 25 nov 2012;(28-29):71-94.

120. Définition - IRIS | Insee [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/metadonnees/definition/c1523>

121. Pornet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. nov 2012;66(11):982-9.

122. Ducros D, Nicoules V, Chehoud H, Bayle A, Souche A, Tanguy M, et al. Les bases médico-administratives pour mesurer les inégalités sociales de santé. *Sante Publique*. 24 août 2015;Vol. 27(3):383-94.

123. Barlet M, Coldefy M, Collin C, Lucas-Gabrielli V. L'accessibilité aux médecins généralistes libéraux : plus faible en milieu rural. *Pour*. 2012;N° 214(2):29-40.

124. Lasbeur L, Kaminski M, Ancel PY, Mazaubrun CD, Zeitlin J. Analyser les inégalités socio-économiques de santé à partir des données du recensement. *Population*. 2006;Vol. 61(4):567-84.
125. Challier B, Viel JF. [Relevance and validity of a new French composite index to measure poverty on a geographical level]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. févr 2001;49(1):41-50.
126. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide - Affections psychiatriques de longue durée - Troubles anxieux graves. juin 2007; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_556899
127. Haute Autorité de Santé. Haute Autorité de Santé - Manifestations dépressives à l'adolescence : repérage, diagnostic et prise en charge en soins de premier recours. 25 janv 2014;
128. Sjöstedt C, Ohlsson H, Li X, Sundquist K. Socio-demographic factors and long-term use of benzodiazepines in patients with depression, anxiety or insomnia. *Psychiatry Res*. mars 2017;249:221-5.
129. Kurko T a. T, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiihonen J, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry*. nov 2015;30(8):1037-47.
130. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégaud B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol*. sept 2004;60(7):523-9.
131. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Van Royen P, Peremans L. Understanding the prescription of antidepressants: a Qualitative study among French GPs. *BMC Fam Pract*. 2011;12:99.
132. Noize P, Bazin F, Pariente A, Dufouil C, Ancelin ML, Helmer C, et al. Validity of chronic drug exposure presumed from repeated patient interviews varied according to drug class. *J Clin Epidemiol*. oct 2012;65(10):1061-8.
133. Noize P, Bazin F, Dufouil C, Lechevallier-Michel N, Ancelin ML, Dartigues JF, et al. Comparison of health insurance claims and patient interviews in assessing drug use: data from

the Three-City (3C) Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* avr 2009;18(4):310-9.

134. Haute Autorité de Santé (HAS). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours - Prise en charge thérapeutique et suivi [Internet]. Saint-Denis, France: Haute Autorité de Santé (HAS); 2017 oct p. 380. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_argumentaire_pec.pdf

135. Palmato C. Conception d'un site internet d'aide à la prise en charge des pathologies mentales et à la prescription des psychotropes en soins premiers : Psychotropes.fr. [Thèse d'exercice]. [France]: Toulouse III - Paul Sabatier - Rangueil; 2018.

136. Chanut M, Fontes C. La primo prescription des antipsychotiques en médecine générale : Revue systématique de la littérature. [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2014.

137. Lefloch P, Ortala B. Guide de la prescription des psychotropes chez la femme enceinte ou allaitante en soins premiers : une méta-revue systématique. [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2016.

138. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2017. *La Revue Prescrire.* février 2017;37(400):137-48.

139. Chambe J, Dumas C. Prendre en charge l'insomnie chronique en médecine générale. Première partie : démarche diagnostique et évaluation. *exercer la revue francophone de médecine générale.* 2015;26(121):217-26.

140. Chambe J, Dumas C. Prendre en charge l'insomnie chronique en médecine générale. Deuxième partie : démarche thérapeutique. *exercer la revue francophone de médecine générale.* 2015;26(122):256-66.

141. Eveno SH, Bani E. Elaboration d'une fiche-type médicament d'aide à la prescription de médicaments psychotropes en soins premiers [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2018 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2371/>

142. Bismuth M, Bismuth P, Boyer P, Delahaye M, Latrous L, Attard PA, et al. *Pediadoc.fr: Web Site Medical Assistance outpatient first Appeal of children aged 0 to 2 years.* *Médecine.* 1 déc 2013;9(10):463-70.

143. Oncomip - Protocoles de chimiothérapie [Internet]. [cité 6 nov 2017]. Disponible sur: <http://oncomip.org/fr/espace-professionnel/traitements-anti-cancereux-fiches-d-informations/protocoles-chimiotherapie.html>
144. Begaud, Costagliola. Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage des médicaments en France [Internet]. 2013 [cité 20 mai 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Begaud_Costagliola.pdf
145. INSERM. Etude de cohorte PAQUID [Internet]. 1999 [cité 20 mai 2017]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre_15.html
146. Cavalerie JL, Lacroix J. Guide de prise en charge du Trouble Déficit de l'Attention / Hyperactivité chez l'enfant et l'adolescent en soins premiers : une méta-revue systématique. [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2019 [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2691/>
147. Arroll B, Goodyear-Smith F, Crengle S, Gunn J, Kerse N, Fishman T, et al. Validation of PHQ-2 and PHQ-9 to screen for major depression in the primary care population. *Ann Fam Med*. août 2010;8(4):348-53.
148. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. sept 2001;16(9):606-13.
149. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med*. 22 mai 2006;166(10):1092-7.
150. Vilagut G, Forero CG, Pinto-Meza A, Haro JM, de Graaf R, Bruffaerts R, et al. The mental component of the short-form 12 health survey (SF-12) as a measure of depressive disorders in the general population: results with three alternative scoring methods. *Value Health*. juin 2013;16(4):564-73.
151. Hoehne A, Giguère CE, Herba C, Kouassi E, Labelle R. Validation de la version française abrégée du World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 à l'aide des données de la Banque Signature [Internet]. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal - UQAM - Centre de recherche du CHU Ste-Justine; 2017 mars [cité 3 févr 2019]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/315779270_Validation_de_la_version_francaise_ab

reege du World Health Organization Disability Assessment Schedule 20 a l'aide des donnees de la Banque Signature

152. Garin O, Ayuso-Mateos JL, Almansa J, Nieto M, Chatterji S, Vilagut G, et al. Validation of the « World Health Organization Disability Assessment Schedule, WHODAS-2 » in patients with chronic diseases. *Health Qual Life Outcomes*. 19 mai 2010;8:51.
153. Federici S, Bracalenti M, Meloni F, Luciano JV. World Health Organization disability assessment schedule 2.0: An international systematic review. *Disabil Rehabil*. 2017;39(23):2347-80.
154. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. sept 2001;16(9):606-13.
155. Kroenke K. Patients presenting with somatic complaints: epidemiology, psychiatric comorbidity and management. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2003;12(1):34-43.
156. Poquet N, Lin C. The Brief Pain Inventory (BPI). *J Physiother*. janv 2016;62(1):52.
157. Poundja J, Fikretoglu D, Guay S, Brunet A. Validation of the French version of the brief pain inventory in Canadian veterans suffering from traumatic stress. *J Pain Symptom Manage*. juin 2007;33(6):720-6.
158. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. [Internet]. Paris, France: ANAES; 1999 févr. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_540919
159. Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the brief pain inventory for chronic nonmalignant pain. *The Journal of Pain*. 1 mars 2004;5(2):133-7.
160. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015;36:411-7.
161. Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merlière Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Sante Publique*. août 2010;58(4):286-90.

162. Dupays S. En un quart de siècle, la mobilité sociale a peu évolué. *Données sociales - La société française*. 2006;343-9.
163. Peretti-Watel P, Constance J, Seror V, Beck F. Cigarettes and social differentiation in France: is tobacco use increasingly concentrated among the poor? *Addiction*. oct 2009;104(10):1718-28.
164. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu Rev Public Health*. 1997;18:341-78.
165. Cuijpers P, Karyotaki E, Weitz E, Andersson G, Hollon SD, van Straten A. The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *J Affect Disord*. avr 2014;159:118-26.
166. Affections psychiatriques de longue durée, troubles anxieux graves. HAS France [Internet]. 2007; Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf
167. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003592.
168. Wiley.com [Internet]. [cité 20 févr 2019]. Sample Size Tables for Clinical Studies, 3rd Edition. Disponible sur: <https://www.wiley.com/en-us/Sample+Size+Tables+for+Clinical+Studies%2C+3rd+Edition-p-9781405146500>
169. Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques. Saint-Denis, France: Haute Autorité de Santé (HAS); 2007 juin.
170. White H, Sabarwal S. Méthodes et modèles quasi expérimentaux [Internet]. Florence (Italie): Centre de recherche Innocenti de l'UNICEF; 2014 p. 1-13. Disponible sur: <https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/MB8FR.pdf>
171. Synthèse du bilan de la feuille de route — Santé mentale et psychiatrie - État d'avancement au 3 mars 2023. Ministère de la Santé et de la Prévention; 2023 mars p. 35.

P. exercer 2009;88:100-5. Disponible sur: <http://www.exercer.fr>

173. Younes N, Gasquet I, Gaudebout P, Chaillet MP, Kovess V, Falissard B, et al. General Practitioners' opinions on their practice in mental health and their collaboration with mental health professionals. *BMC Fam Pract.* 2 mai 2005;6(1):18.

174. Bensoussan M, Prébois S. Dispositif de soins partagés en psychiatrie de la Haute-Garonne. *L'information psychiatrique.* 2021;98(8):684-90.

175. Mondière G. Multiplication des dispositifs de remboursement : quid du psychologue ? *Le Journal des psychologues.* 2021;389(7):8-10.

176. Lemoine L. « MonPsy » : Ni fait ni à faire ? *Le Carnet PSY.* 2022;255(7):20-3.

177. Raoult PA. Éradication de la Psychologie Clinique et asservissement des psychologues. *Psychologie Clinique.* 2022;54(2):200-16.

178. Cohen P. Plaidoyer pour une inscription. *Psychologues et Psychologies.* 2018;258-259(5-6):034-8.

179. Bilan du dispositif « Mon Parcours Psy » [Internet]. Sénat; 2023 mai [cité 15 sept 2023] p. 3062. (Journal Officiel Sénat). Report No.: 19S. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2023/qSEQ230506733.html>

AUTEUR : Damien DRIOT

TITRE : Comment optimiser la prise en charge et limiter l'impact de la défavorisation sociale des patients atteints d'un trouble anxieux ou d'un trouble de l'humeur en soins premiers ?

DIRECTRICES DE THÈSE : Pr Marie-Eve Rougé Bugat, Pr Julie Dupouy

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : le 21/12/2023, Faculté de Médecine, allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

RÉSUMÉ :

Introduction : En France, les troubles mentaux sont largement prévalents, et touchent tout particulièrement les personnes les plus défavorisées. Ces patients précaires sont aussi moins bien pris en charge pour ces troubles. Les difficultés concernent aussi bien la prise en charge de ces patients que l'accès aux soins spécialisés (psychiatres, psychologues).

Objectif : L'objectif des travaux réalisés est i) de définir la prise en charge optimale du trouble anxieux ou du trouble dépressif caractérisé en soins premiers, ii) d'évaluer l'impact de la défavorisation sur les prescriptions de psychotropes, et iii) de mettre en place des outils pour optimiser la prise en charge et limiter l'impact de la défavorisation sociale chez ces patients.

Résultats : Un état de l'art a été réalisé pour définir la prise en charge optimale des principaux troubles mentaux rencontrés en soins premiers en réalisant plusieurs métarevues de la littérature. Elles ont permis de définir les critères d'évaluation d'études épidémiologiques qui ont évalué la conformité aux données scientifiques validées des prises en charge ambulatoires des patients précaires présentant un trouble mental. Ces études ont mis en évidence un impact significatif de la précarité sur la non-conformité aux recommandations des prises en charge en soins premiers des patients exposés à des médicaments psychotropes. Un faible recours aux thérapeutiques non pharmacologiques dans les troubles du sommeil a été mis en évidence en Haute-Garonne. L'ensemble de ces travaux confortait l'idée que des actions devaient être mises en place. Premièrement, le site internet psychotropes.fr a été créé afin de proposer un outil d'aide à la prise en charge des patients atteints de troubles mentaux. Il a été créé à partir des métarevues en proposant des algorithmes de prise en charge. Deuxièmement, un essai clinique a été soumis à un appel à projets de la caisse primaire d'assurance maladie afin d'évaluer l'expérimentation du remboursement des psychothérapies pour les troubles en santé mentale.

Conclusion : Un essai clinique évaluant l'impact du site Psychotropes.fr sur les prises en charge par les médecins généralistes va être mené. Le protocole de recherche d'évaluation du dispositif de remboursement des psychothérapies a été classé second. Le dispositif a été généralisé à tout le pays en 2022, mais des problèmes d'adhésion des acteurs du dispositif émergent. Un travail collaboratif d'évaluation des besoins des différents professionnels impliqués, mais aussi des patients, pourrait permettre d'améliorer son efficacité.

MOTS CLÉS : Santé mentale, Psychotropes, Médecine générale, Inégalité sociale, Prise en charge du patient, prestations des soins de santé.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : École Doctorale de Mathématiques, Informatique, Télécommunications de Toulouse. Spécialité : Épidémiologie

LABORATOIRE DE RATTACHEMENT : UMR 1295, Centre d'Épidémiologie et de Recherche en santé des Populations ; INSERM Université de Toulouse III, France