



Interventions autogérées par les patients pour réduire l'utilisation de sédatifs et améliorer le sommeil ?

Référence

Gardner DM, Turner JP, Magalhaes S, et al. Patient self-guided interventions to reduce sedative use and improve sleep: the YAWNS NB randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2024;1187-97.
DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2731

Analyse de

Cyntia Garcia Dos Santos*, Julia Mbairaroua*, Lidia Szczepanski**, (tous) médecins généralistes en formation, CAMG UCLouvain ; et Michel De Jonghe*, CAMG UCLouvain.

*Absence de conflits d'intérêt avec le sujet; ** précédemment employée chez Bristol-Myers.

Question clinique

Chez les individus de 65 ans et plus, vivant à domicile et prenant des benzodiazépines ou apparentés (Z-drugs) pour l'insomnie depuis au moins 3 mois, l'intervention YAWNS-1 ou YAWNS-2 réduit-elle l'utilisation de ces molécules et améliore-t-elle le sommeil par rapport au traitement habituel après 6 mois ?

Contexte

L'insomnie touche de plus en plus de personnes âgées, parallèlement à une utilisation fréquente de sédatifs comme les benzodiazépines et les Z-drugs, malgré leurs effets secondaires : troubles cognitifs (1), chutes (2), accidents (3), fragilité (4), mortalité accrue (5) et surcoûts en soins de santé (6). Les recommandations cliniques plaident pour leur évitement, au profit de la thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie (TCC-I), traitement de première ligne dont l'efficacité est démontrée, mais dont l'accès reste limité (7). Nous avons montré dans Minerva que les interventions impliquant la discussion médecin-patient sur l'arrêt des somnifères sont efficaces (8) mais jugées chronophages et peu pratiques (9,10). Des approches centrées sur le patient, comme le programme EMPOWER (11), ont montré un sevrage significatif grâce à des outils éducatifs. Une mobilisation de connaissances via livrets et site web vise désormais à intégrer des techniques de TCC-I, bien que leur efficacité sur le sommeil n'ait pas encore été validée par essai clinique randomisé.

Résumé

Population étudiée

- étude menée au Nouveau-Brunswick, province du Canada, où environ un résident sur cinq prend des sédatifs sur ordonnance à long terme
- critères d'inclusion :
 - personnes ≥ 65 ans
 - vivant à domicile
 - utilisant des benzodiazépines ≥ 3 nuits/semaine depuis ≥ 3 mois pour insomnie
 - capables de lire et parler anglais
- critères d'exclusion :
 - résidents en institution
 - usage d'autres sédatifs hors benzodiazépine
 - score < 10 au **mini test cognitif de Montréal** par téléphone
 - condition médicale justifiant la prise de benzodiazépines

- inclusion finale de 580 participants ; âge moyen de 72,1 ans (écart-type (ET) 5,7) ; durée moyenne d'utilisation des benzodiazépines de 11,4 ans (ET 9,1) ; 64,1% de femmes.

Protocole de l'étude

Essai clinique (12) pragmatique, ouvert, randomisé, unicentrique à 3 bras :

- le groupe YAWNS-1 (Sleepwell) a participé à une intervention de mobilisation des connaissances qui intègre plusieurs techniques de changement de comportement dans son contenu et ses illustrations des brochures et d'un site web ; ces techniques visent à réduire la consommation de sédatifs et à favoriser l'adoption de la thérapie cognitivo-comportementale de l'insomnie (TCC-I) ; ce groupe YAWNS-1 a reçu par courrier une lettre d'accompagnement et deux brochures (« Comment arrêter les somnifères » et « Comment retrouver un sommeil réparateur »), ainsi qu'un accès à un site web d'accompagnement
- le groupe YAWNS-2 a reçu par courrier deux brochures mises à jour issues de l'étude EMPOWER, intitulées « Vous pourriez être à risque » et « Comment bien dormir sans médicaments » ; YAWNS-2 n'identifie pas explicitement la CBT-I comme traitement de référence et l'intègre de façon moins structurée
- le groupe TAU (traitement habituel) a poursuivi ses soins habituels pendant six mois, puis a reçu les documents du groupe YAWNS-1 à l'issue de la période de suivi
- suivi des participants : deux évaluations par appel téléphonique de 60 à 90 minutes à T0 et à 6 mois.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - consommation de benzodiazépine à 6 mois
 - pourcentage de (1) arrêt des benzodiazépines ou des apparentés (Z-drugs), (2) réduction de la dose des benzodiazépines ou des apparentés (Z-drugs) d'au moins 25% et (3) issue combinée d'arrêt ou réduction de dose ; ces critères de jugement devaient être maintenus pendant deux semaines sans usage d'autres sédatifs en substitution ; les participants ayant eu recours à une substitution ou à une augmentation pharmacologique étaient exclus
- critères de jugement secondaires :
 - paramètres et sévérité de l'insomnie (ISI)
 - somnolence et sécurité (échelle d'Epworth, chutes, conduite)
 - niveau d'anxiété (GAD-7)
 - qualité de vie (VES-13 et SF-12)
 - recours au pharmacien
 - nombre de patient s'initiant à la TCC-I via l'utilisation de techniques de TCC-I parmi 19 techniques prédéfinies dans 6 catégories et accès aux ressources
 - effets de l'arrêt des benzodiazépines ou des apparentés (Z-drugs) : symptômes de sevrage et impact de l'arrêt sur le sommeil, l'insomnie, la somnolence et l'anxiété
 - les blessures liées aux chutes ont été enregistrées d'après les déclarations des participants et classées selon leur type et leur gravité
- mesures statistiques : analyses en intention de traiter (ITT) et par protocole pour chaque critère de jugement primaire ; pour les critères de jugement secondaires, l'analyse est faite par protocole uniquement
- essai conçu principalement pour évaluer la supériorité des interventions YAWNS-1 et YAWNS-2 par rapport au traitement habituel (TAU), avec une analyse de non-infériorité a priori planifiée entre YAWNS-1 et YAWNS-2, basée sur une borne dérivée de l'essai EMPOWER (14%).

Résultats

- critères de jugement primaires à 6 mois :
 - l'arrêt des benzodiazépines ou des apparentés (Z-drugs) était plus fréquent avec YAWNS-1 (26,2%) et YAWNS-2 (20,3%) qu'avec les soins usuels (TAU, 7,5% ; $p <$

- 0,001 pour les deux comparaisons) ; cela correspond à un nombre nécessaire d'envois (NNM -the number of packages needed to be mailed) de 5,3 pour obtenir un arrêt supplémentaire avec YAWN-1 et 7,8 avec YAWN-2
- la réduction de dose était plus fréquente avec YAWNS-1 (20,4% ; $p < 0,001$) vs TAU (12,8% ; $p = 0,001$), mais YAWNS-2 n'était pas significativement supérieur (14,4%) versus le groupe contrôle ($p = 0,65$)
- temps total de sommeil : aucune différence statistiquement significative entre les groupes ($p > 0,05$ pour toutes les comparaisons)
- pour l'issue combinée (arrêt ou réduction), YAWNS-1 (46,6%) était supérieur à YAWNS-2 (34,8% ; $p = 0,02$) et TAU (20,3% ; $p < 0,001$) ; le NNM était de 3,8 pour YAWNS-1 et 6,9 pour YAWNS-2 ; les patients de YAWNS-2 étaient plus susceptibles d'initier un autre sédatif (17,1%) vs YAWNS-1 (8,4% ; $p = 0,01$)
- les analyses per protocole confirment les résultats en ITT
- critères de jugement secondaires :
 - les paramètres du sommeil se sont le plus améliorés avec YAWNS-1 :
 - temps d'endormissement réduit de 26,1 min vs YAWNS-2 ($p < 0,001$) et 27,7 min vs TAU ($p < 0,001$) ; pas de différence statistiquement significative pour YAWNS-2 versus TAU avec $p = 0,81$)
 - efficacité du sommeil augmentée de 5,8% vs YAWNS-2 ($p = 0,001$) et 5,7% vs TAU ($p = 0,002$) ; pas de différence statistiquement significative entre YAWNS-2 et TAU ($p = 0,96$)
 - temps au lit diminué de 16 min vs YAWNS-2 ($p = 0,048$) et 19 min vs TAU ($p = 0,005$)
 - amélioration de l'ISI (index de sévérité de l'insomnie) similaire entre YAWNS-1 et YAWNS-2 (-2,0 vs -1,7 ; $p = 0,51$)
 - la sécurité diurne est améliorée dans le groupe YAWNS-1 vs TAU (Echelle d'Epworth de -0,8 vs +0,3 ; $p = 0,001$) ; YAWNS-2 réduit davantage l'anxiété (GAD-7 de -0,6 vs +0,4 ; $p = 0,03$) ; les participants de YAWNS-1 utilisent plus de techniques TCC-I (3,06) vs YAWNS-2 (2,45 ; $p = 0,03$) et TAU (1,01 ; $p < 0,001$) et plus d'auto-initiatives (18,6% vs 2,4% et 1,6% ; $p < 0,001$)
 - aucune différence significative n'a été observée pour les chutes, accidents de conduite, hospitalisations ou visites aux urgences et la qualité de vie.

Conclusion des auteurs

Les résultats de cette étude clinique randomisée montrent qu'une intervention simple, évolutive et directement axée sur le patient (YAWNS-1) a considérablement réduit la consommation de benzodiazépines et amélioré les résultats en matière de sommeil. Cette intervention pourrait être mise en œuvre pour améliorer la prise en charge de l'insomnie chez les personnes âgées à l'échelle de la population.

Financement de l'étude

Étude financée par l'agence de santé publique du Canada et le gouvernement du New Brunswick.

Conflits d'intérêt des auteurs

Aucun conflit d'intérêt mentionné avec le sujet.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette étude a été correctement menée d'un point de vue méthodologique. La puissance de l'étude a été correctement calculée et respectée. Les auteurs avaient prévu une étude de non-infériorité entre YAWNS-1 et -2 et avaient respecté les critères de l'analyse de non-infériorité, avec des bornes spécifiques justifiées par l'étude EMPOWER antérieure. L'interprétation des résultats repose

essentiellement sur des analyses de supériorité, YAWNS-1 s'étant avérée supérieure au traitement habituel et, pour l'issue combinée, supérieure à YAWNS-2, ce qui relègue la non-infériorité à un objectif secondaire sur le plan interprétatif. Il n'y a, par ailleurs, pas eu de changement de protocole au cours de l'étude. Les participants ont été enrôlés par les chercheurs via téléphone, les réseaux sociaux, des campagnes de sensibilisation et de la publicité à la télévision et dans les journaux. Le tirage au sort a été réalisé par un logiciel informatique qui dès l'enrôlement du participant lui assignait un groupe en aveugle. Les différents groupes étaient équilibrés sans différences significatives relevées. Il s'agit d'une étude à protocole ouvert sans insu pour les patients, les évaluateurs ou les statisticiens. Afin de limiter les biais, différentes mesures ont été prises, telles que l'utilisation de questionnaires validés et standardisés. La collecte des données a été faite par deux évaluations téléphoniques réalisées par 4 membres de la recherche. Pour gérer les données manquantes, ils ont réalisé une analyse en ITT pour les critères primaires et des analyses per-protocol pour les critères secondaires. Les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, ont été recueillis de manière descriptive à partir des déclarations des participants lors des évaluations téléphoniques et analysés séparément des critères d'efficacité.

Évaluation des résultats

L'étude évalue l'efficacité de deux interventions (YAWNS-1 et YAWNS-2) visant à réduire l'utilisation des benzodiazépines (BZD) par rapport au groupe témoin (TAU). Le taux d'arrêt après 6 mois est de 26,2% dans YAWNS-1, 20,3% dans YAWNS-2, contre 7,5% dans TAU. Seuls 14 patients sur 187 du groupe TAU ont arrêté les BZD. Plusieurs critères de jugement secondaires montrent des différences statistiquement significatives entre les groupes, principalement en faveur de YAWNS-1, mais la précision des estimations reste limitée, les intervalles de confiance à 95 % n'étant pas rapportés pour ces critères dans l'article, ce qui restreint l'appréciation de la pertinence clinique des effets observés.

Concernant l'innocuité, 33% ont présenté des symptômes de sevrage, principalement de l'insomnie (29,4%). Notons toutefois que parmi les participants ayant arrêté leur BZD ou Z-Drugs, certains ont ultérieurement eu recours à un autre sédatif (32 substitutions non-BZD ou Z-Drugs et 2 reprises d'un BZRA différent), situations qui n'étaient pas considérées comme des rechutes ni comme des échecs du critère de jugement principal dans l'étude. Seuls 6,4% ont rapporté des symptômes sévères sans nécessité de soins urgents. L'arrêt des BZD n'a pas dégradé le sommeil, la fatigue ou l'anxiété, mais l'effet bénéfique reste limité également. D'un point de vue clinique, bien que les outils soient disponibles en Belgique et que les interventions aient un coût raisonnable, leur pertinence est relative : les effets sont modestes, la réussite de l'arrêt est discutable, et les bénéfices sur les critères de jugement pertinents cliniquement restent faibles (chutes, hospitalisations, ...).

Que disent les guides de pratique clinique

Ebpracticenet (13) propose ces trois recommandations :

- un sevrage progressif sur 10 semaines est recommandé plutôt qu'un arrêt brutal (GRADE 1A), sans preuve qu'un changement de type de benzodiazépine soit utile,
- l'envoi d'un courrier par le médecin généraliste aide à réduire l'usage des benzodiazépines (GRADE 1B)
- la formation des médecins sur la dépendance améliore le dépistage et l'orientation des patients (GRADE 1C).

WOREL (14) déconseille le recours à la phytothérapie en raison des incertitudes concernant son efficacité, ses effets indésirables et ses effets à long terme. Il recommande comme première étape d'utiliser un agenda du sommeil, de donner des renseignements de fond au patient et de prodiguer des conseils en matière d'hygiène du sommeil, puis de recourir à des techniques de relaxation, techniques cognitives, contrôle du stimulus, restriction de sommeil et activité physique. La composante motivationnelle et de suivi est mise en avant, afin d'assurer un taux de succès plus élevé par la mise en pratique des changements nécessaires.

Conclusion de Minerva

Cette étude contrôlée randomisée, ouverte, pragmatique, monocentrique et à trois bras montre qu'une intervention fondée sur des outils éducatifs et comportementaux est plus efficace que la distribution de

brochures et les soins habituels pour réduire la consommation de benzodiazépines et de « Z-drugs » et améliorer le sommeil chez les personnes âgées. L'arrêt des benzodiazépines ou des médicaments de la classe Z n'était pas associé à une détérioration du sommeil ou à d'autres effets sur la santé, et les symptômes de sevrage étaient généralement absents ou légers. Cette étude est de bonne qualité méthodologique, avec une randomisation bien conduite, un contrôle des biais et une collecte de données objective. Malgré un rapport bénéfice/risque jugé positif, la pertinence clinique des résultats doit être étudiée plus en détail dans une population plus large.

Références

1. Liu L, Jia L, Jian P, et al. The effects of benzodiazepine use and abuse on cognition in the elders: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Front Psychiatry* 2020;11:00755. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00755
2. Thomas SJ, Sakhuja S, Colantonio LD, et al. Insomnia diagnosis, prescribed hypnotic medication use, and risk for serious fall injuries in the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Sleep* 2022;45:zsac063. DOI: 10.1093/sleep/zsac063
3. Rudisill TM, Zhu M, Kelley GA, et al. Medication use and the risk of motor vehicle collisions among licensed drivers: a systematic review. *Accid Anal Prev* 2016;96:255-70. DOI: 10.1016/j.aap.2016.08.001
4. Wu CS, Tseng HY, Lee CY, et al. Interactions of insomnia and sedative-hypnotic drug use associated with frailty over time among older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 2023;31:438-48. DOI: 10.1016/j.jagp.2023.01.028
5. Belleville G. Mortality hazard associated with anxiolytic and hypnotic drug use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry* 2010;55:558-67. DOI: 10.1177/070674371005500904
6. Amari DT, Juday T, Frech FH, et al. Falls, health care resources, and costs in older adults with insomnia treated with zolpidem, trazodone, or benzodiazepines. *BMC Geriatr* 2022;22:484. DOI: 10.1186/s12877-022-03165-6
7. Sweetman A, Putland S, Lack L, et al. The effect of cognitive behavioral therapy for insomnia on sedative-hypnotic use: a narrative review. *Sleep Med Rev* 2021;56:101404. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101404
8. Anthierens S. Interventions minimales efficaces pour diminuer l'usage chronique de benzodiazépines? *Minerva Analyse* 28/06/2012.
Une analyse de Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2011;61:e573-8. DOI: 10.3399/bjgp11X593857
9. Habraken H. Arrêt progressif de l'usage à long terme de benzodiazépines : un suivi individuel régulier est-il nécessaire ? *Minerva Analyse* 15/10/2014.
Une analyse de Vicens C, Bejarano F, Sempere E, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry* 2014;204:471-9. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.134650
10. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study. *J Gen Intern Med* 2007;22:303-7. DOI: 10.1007/s11606-006-0021-3
11. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, et al. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:890-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.949
12. Gardner DM, Turner JP, Magalhaes S, et al. Patient self-guided interventions to reduce sedative use and improve sleep: the YAWNS NB randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2024;181:87-97. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2731
13. Chevalier P, Debauche M, Dereau P, et al. (Sevrage des benzodiazépines.) Assuétude aux médicaments. *Ebpracticenet_SSMG/Domus Medica*. Mis à jour par le producteur : 15/06/2011.
14. Cloetens H, Declercq T, Habraken H, et al. Prise en charge des problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte en première ligne. Groupe de travail Développement de Guides de pratique de Première Ligne (WOREL). Mise à jour : 2018.