

Benzodiazépines, addiction et autorisation cantonale: cadre juridique et implications cliniques

Pre VALÉRIE JUNOD^{a,b}, CAROLE-ANNE BAUD^b, Pre BARBARA BROERS^c, Dr FREDERIK VANDENBERGHE^d et Dr OLIVIER SIMON^e

Rev Med Suisse 2021; 17: 1115-7

La prescription de benzodiazépines et de Z-drugs (zolpidem, zopiclone, zaléplone) est fréquente en Suisse, y compris en traitement de longue durée. Il peut s'ensuivre une dépendance physique ou psychologique, et plus rarement un syndrome de dépendance. En l'absence de directives reposant sur des évidences scientifiques consolidées, les pratiques effectives des professionnels de la santé sont sujettes à débat. L'est également l'obligation d'obtenir une autorisation cantonale préalable à la mise en place d'un traitement contenant ces substances soumises à contrôle. Le présent article décrit les conditions dans lesquelles une telle autorisation est requise ou non.

Benzodiazépines, addiction and cantonal authorization: legal framework and clinical implications.

Use of benzodiazepine and Z-drug is common in Switzerland, also for prolonged periods of time. Physical dependence, psychological dependence and a syndrome of dependence may ensue. Related to a lack of well-established medical guidelines, current clinical practices are subject to debate. Also controversial is the need to request an authorization from the cantonal health authorities before starting treatment with these controlled substances. The present article describes the limited circumstances in which such prior authorization is required.

INTRODUCTION

Le risque de dépendance engendré par un usage chronique de benzodiazépines est connu depuis un demi-siècle. C'est pourquoi ces médicaments sont généralement recommandés par les agences du médicament seulement pour un usage de 2 à 4 semaines. Pourtant, cette limite est régulièrement dépassée en pratique clinique. Certaines personnes en traitement augmentent insidieusement la dose journalière en raison d'un phénomène de tolérance. Les prescriptions à long terme sont donc courantes, en dépit ou en raison de la dépendance physique ou psychologique. Dans certains cas, cette dépendance peut évoluer vers un véritable trouble addictif, avec un usage

non médical et une perte de contrôle amenant la personne à réorganiser son quotidien autour de cet usage (appelé aussi «syndrome de dépendance», ci-après SD).

Sur le plan juridique, la Loi sur les stupéfiants (LStup) est applicable aux benzodiazépines, car celles-ci sont des substances soumises à contrôle (ci-après SSC), c'est-à-dire des substances inscrites dans les tableaux de l'Ordonnance sur les tableaux des stupéfiants (OTStup-DFI). Cette loi prévoit notamment l'obligation d'obtenir une autorisation cantonale pour le traitement des personnes dépendantes (LStup, art. 3e).

Les objectifs du présent article sont de rappeler les connaissances relatives à la prescription de benzodiazépines à long terme et de clarifier les conditions soumettant de telles prescriptions à une autorisation. Les explications ci-dessous s'appliquent *mutatis mutandis* aux Z-drugs (zolpidem, zopiclone, zaléplone).

VIGNETTE CLINIQUE

Depuis ses 24 ans, M. A (32 ans) est suivi psychologiquement en raison d'abus sexuels subis dans l'enfance et découverts à l'occasion d'attaques de panique. Depuis, il a toujours eu quelques comprimés de lorazépam dans sa poche, comprimés qu'il prenait au maximum 1 à 2 fois par semaine. Il travaille comme informaticien dans une petite entreprise, ne fume pas, boit de l'alcool sans excès le week-end et ne prend pas d'autres substances psychoactives. À la suite d'une réorganisation, il est désormais à 100% en télétravail, ce qu'il vit difficilement. Après un passage aux urgences à cause d'une attaque de panique, vous apprenez qu'il a considérablement augmenté sa consommation de lorazépam, qu'il se procure maintenant via Internet. Il en prend entre 10 et 15 comprimés par jour depuis 6 mois, se réveille au moins 2 fois par nuit, très angoissé; il a le sentiment d'«avoir perdu le contrôle». Il ne veut pas de sevrage rapide par crainte de rebonds des attaques de panique.

PRATIQUES CLINIQUES VERSUS ÉVIDENCES SCIENTIFIQUES

Selon des données épidémiologiques helvétiques datant de 2007, 8,2% des personnes recevant une benzodiazépine ont une posologie plus de 2 fois au-dessus des valeurs recommandées déjà après 90 jours de traitement.¹ Bien que les

^aFaculté de droit, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^bFaculté des HEC, Université de Lausanne, 1015 Lausanne, ^cUnité des dépendances, Service de médecine de premier recours, HUG, 1211 Genève 14, ^dUnité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne, ^eService de médecine des addictions, CHUV, 1011 Lausanne
valerie.junod@unige.ch | caroleanne.baud@unil.ch | barbara.broers@hcuge.ch
frederik.vandenberghe@chuv.ch | olivier.simon@chuv.ch

benzodiazépines soient considérées comme des molécules relativement sûres, y compris à hautes doses,^{2,3} un usage prolongé, indépendamment de la dose, est associé à plusieurs effets secondaires en lien avec un déclin cognitif et/ou des troubles psychomoteurs.⁴

La prise en charge des personnes traitées chroniquement aux benzodiazépines (peu importe la dose) nécessite un suivi attentif dans le but d'éviter les potentiels mésusages. La personne doit par ailleurs être avertie du risque encouru en cas d'interruption de la prise de doses élevées (baisse du seuil épileptogène). S'il existe différents protocoles de sevrage aux benzodiazépines proposés dans la littérature, on constate un manque évident de consensus. À cet égard, le degré d'évidence est élevé pour la mise en place d'un schéma à doses dégressives, bon pour favoriser une monothérapie en cas de dépendance à de multiples benzodiazépines, mais faible s'agissant du choix de la benzodiazépine idéale pour un sevrage (longue versus courte demi-vie).⁵

Chez les personnes présentant un SD avec de très hautes doses de benzodiazépines et avec de précédentes tentatives de sevrage infructueuses, une forme de « maintenance » aux benzodiazépines, semblable à celle proposée lors de la prise en charge du SD aux opioïdes, est à envisager. Bien que cette approche n'ait fait l'objet dans la littérature que de deux séries de cas et d'une étude ouverte chez des personnes en traitement de méthadone, plusieurs spécialistes des troubles addictifs soutiennent cette approche.^{6,7} De manière similaire à un traitement agoniste opioïde, une telle mesure permettrait de maintenir le lien thérapeutique, de diminuer la conduite addictive par un cadre régularisant les doses et les heures de prise, et de limiter l'acquisition détournée (marché noir, tourisme médical, falsification d'ordonnances). Faut-il alors appliquer le régime strict d'autorisation cantonale en application de la LStup?

CONDITIONS DE SOUMISSION À AUTORISATION CANTONALE

La LStup (art. 3e – Traitement au moyen de stupéfiants) soumet à *autorisation cantonale* la prescription, la remise et/ou l'administration de stupéfiants (SSC) pour autant que la substance vise le traitement d'une personne dépendante.

Le régime fédéral fondé sur cette disposition est *exhaustif* en ce sens que les cantons ne sont pas habilités à introduire leur propre régime (en sus).⁸ Il s'agit donc de déterminer quelles sont les conditions qui *doivent* être réunies pour que le régime de l'autorisation soit obligatoire – et *a contrario* quand il est exclu.

1. Tout d'abord, le soignant, typiquement le médecin, doit avoir diagnostiqué la personne comme souffrant d'un SD. Il est justifié de se référer ici à la classification de l'OMS, même si la LStup n'y fait pas référence, sauf pour les traitements à base d'héroïne.⁹ Il s'ensuit qu'une simple dépendance physique à une SSC n'est pas encore un SD. D'autres critères doivent encore être remplis: essentiellement, il faut que la consommation de la substance soit devenue une priorité pour la personne et l'emporte sur ses autres intérêts. Un tel SD peut survenir dans le cas de personnes

consommant des benzodiazépines, que ce soit par voie orale ou en les détournant pour les injecter ou les sniffer.

2. Ensuite, pour que l'article 3e de la LStup s'applique, le SD doit porter sur une SSC, ce qui est le cas des benzodiazépines.
3. Plus important, pour qu'une autorisation cantonale soit requise, le médecin doit vouloir *traiter le SD* diagnostiqué au moyen d'une SSC. Cette condition se déduit de l'article 2 let. b de l'OASup. Le but recherché par le soignant est donc déterminant. Si le professionnel de la santé vise à soigner l'insomnie ou les troubles anxieux de la personne, et non son SD, une autorisation n'est pas requise. Dès lors, s'agissant des benzodiazépines, si le soignant estime que le traitement des troubles anxieux demeure la priorité et que la SSC prescrite est adéquate à cette fin, il n'a pas à requérir d'autorisation.
4. Enfin, il résulte de l'OASup (art. 2 let. b; art. 8) que la SSC qui doit être remplacée par le traitement doit être consommée sans droit. Le législateur visait les substances d'usage non médical, dites « de rue », principalement l'héroïne.¹⁰ L'idée de l'époque était de « substituer » une telle « drogue illégale » par un médicament administré dans un cadre médical précis. Le législateur ne visait pas les médicaments prescrits par un médecin et remis par une pharmacie. Il s'ensuit que si la personne souffre d'un SD lié à une benzodiazépine qu'elle obtient régulièrement de son médecin, l'article 3e de la LStup ne s'applique pas; il ne s'agit en effet pas d'une SSC consommée « sans autorisation ».

Plus délicate est la question de savoir si l'article 3e de la LStup trouve tout de même application si la personne soignée ne respecte pas les consignes de son soignant découlant de la prescription. Par exemple, la personne consomme des doses plus importantes que celles prescrites. S'agit-il alors d'un SD à une SSC consommée « sans autorisation »? À notre avis, une interprétation basée tant sur la faisabilité du régime d'autorisation que sur une analyse des avantages et des inconvénients dudit régime doit mener à une réponse *négative*. C'est bien plutôt au soignant de rappeler à la personne soignée le cadre médical à suivre, au besoin par le biais d'une remise supervisée en pharmacie ou encore par une prescription alternative à cette SSC.

En résumé, le médecin qui entend proposer à la personne un traitement (à base de benzodiazépines ou d'une autre SSC) pour le SD dont cette dernière souffre *doit* obtenir une autorisation cantonale si la benzodiazépine qui fait l'objet de cette dépendance est consommée sans prescription. A contrario, si toutes les conditions ci-dessus ne sont pas remplies, une autorisation ne peut être exigée.

INCIDENCES POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

VIGNETTE CLINIQUE (SUITE)

La prescription initiale de lorazépam pour le trouble panique de M. A ne nécessitait pas d'autorisation cantonale, même si elle ne respectait pas strictement la posologie de Swissmedic. Aujourd'hui M. A s'approvisionne sur le marché noir. La péjoration des symptômes anxieux chroniques amène à examiner si

l'augmentation drastique des prises relève d'une automédication du trouble anxieux ou d'un SD. Dans le premier cas, si la prescription de benzodiazépines devait être maintenue dans ce but, aucune autorisation ne serait requise. Dans le second cas, le médecin qui entend traiter le SD au moyen d'une benzodiazépine doit requérir l'autorisation cantonale.

Le cadre juridique, d'apparence stricte, est toutefois sujet à une importante marge d'interprétation. Comme dans la vignette, face à une personne qui consomme des benzodiazépines hors prescription, il demeure difficile de distinguer entre un comportement d'automédication visant à soigner un trouble anxieux et un usage non médical à but récréatif, cas échéant relevant d'un SD. Il pourrait donc être tentant pour le clinicien de faire pencher le diagnostic vers la première solution, évitant ainsi l'exigence d'une autorisation. À l'inverse, dans certaines situations où le clinicien peine à s'accorder avec la personne traitée sur un cadre de remise, il pourrait préférer insister sur les symptômes laissant supposer un SD et solliciter une autorisation, afin de se décharger symboliquement sur le tiers que représente l'autorité sanitaire cantonale.

LIMITES ET ALTERNATIVES AU RÉGIME D'AUTORISATION

L'expérience internationale des régimes d'autorisation en matière de traitements par agonistes opioïdes amène les experts à être réservés sur leur opportunité, voire à les déconseiller.¹¹ Certes, le système d'autorisation peut rendre les acteurs (y compris les personnes soignées) plus attentifs aux dangers des SSC, encourager l'harmonisation des pratiques, diminuer le risque de doubles prescriptions et faciliter l'évaluation et le monitoring. Toutefois, il implique la divulgation de l'identité des personnes concernées à l'autorité publique, impose à ces dernières des contraintes de fréquence de passage en pharmacie et alourdit la charge administrative des médecins. Or ces éléments sont susceptibles de freiner l'accès aux soins. L'octroi d'autorisations peut aussi susciter un faux

sentiment de sécurité pour l'autorité, la décourageant d'investir dans la formation et la recherche.

CONCLUSION

Plutôt que d'élargir les régimes d'autorisation, nous recommandons d'encourager la formation continue ciblée et dûment contrôlée, de fixer des seuils à partir desquels l'avis d'un expert ou d'un centre spécialisé serait recommandé, et de recourir à une administration supervisée, en collaboration avec la pharmacie. À cet égard, le site «praticiens-addictions.ch», développé conjointement par les autorités et les sociétés médicales pour soutenir l'addictologie en médecine de premier recours, offre, outre des fiches pratiques, une hotline par mail et la liste à jour des téléphones des centres spécialisés de chaque canton.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. Cet article s'inscrit dans le cadre du projet FNS 100011_182477 «médicaments sous contrôle».

IMPLICATIONS PRATIQUES

- En présence d'une prescription prolongée de benzodiazépines, il importe de distinguer la dépendance physique ou psychologique du syndrome de dépendance (SD)/trouble addictif
- En cas de SD aux benzodiazépines confirmé, si la prescription de benzodiazépines vise spécifiquement le traitement de ce trouble, une autorisation cantonale peut être nécessaire
- Il n'existe pas à ce jour de benzodiazépines au bénéfice d'une autorisation de mise sur le marché dans l'indication du SD aux benzodiazépines; une telle prescription est hors indication (*off label*)
- En cas de doute sur les modalités du traitement, en particulier si la benzodiazépine prescrite ou consommée a une demi-vie courte, l'avis d'un spécialiste est conseillé

1 Petitjean S, Ladewig D, Meier CR, Amrein R, Wiesbeck GA. Benzodiazepine Prescribing to the Swiss Adult Population: Results from a National Survey of Community Pharmacies. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:292-8.
2 Micromedex Drug Information. IBM Watson Health, 2016 (accessed 30 July 2020, at micromedexolutions.com).
3 Lugoboni F, Mirijello A, Morbioli L, et al. Does High-Dose Benzodiazepine Abuse Really Produce Liver Toxicity? Results from a Series of 201 Benzodiazepine

4 Lader M. Benzodiazepines Revisited-Will We Ever Learn? *Addiction* 2011;106:2086-109.
5 Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med* 2017;376:1147-57.
6 *Liebrenz M, Boesch L, Stohler R, Caffisch C. Agonist Substitution – A Treatment Alternative for High-Dose Benzodiazepine-Dependent Patients? *Addiction* 2010;105:1870-4.
7 Darke S, Farrell M. Which Medications are Suitable for Agonist Drug Maintenance? *Addiction* 2016;111:767-74.
8 Arrêt du Tribunal fédéral 2C_698/2011 du 5 octobre 2012, publié aux ATF 138 I 435. Ordonnance relative à l'addiction aux stupéfiants (OASTup), article 2 lettre g.
9 Article 2 let. g de l'ordonnance du 25 mai 2011 relative à l'addiction aux stupéfiants et aux autres troubles liés à l'addiction (OASTup ; RS 812.121.6).
10 Office fédéral de la santé publique.

Commentaire relatif à l'Ordonnance sur le contrôle des stupéfiants (OCStup) et à l'Ordonnance sur les troubles liés à l'addiction (OASTup), 2010 ; p. 24.
11 **Pompidou Group. Opioid Agonist Treatment. Guiding Principles for Legislation and Regulations. Council of Europe: Strasbourg, 2017.

* à lire
** à lire absolument