



HAL
open science

Protocole d'étude : efficacité de la N-Acétylcystéine sur la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants

Beatriz Ecija Schrijvers

► To cite this version:

Beatriz Ecija Schrijvers. Protocole d'étude : efficacité de la N-Acétylcystéine sur la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants. Psychiatrie et santé mentale. 2019. dumas-02286211

HAL Id: dumas-02286211

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02286211>

Submitted on 13 Sep 2019

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.

UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

ANNÉE 2019

N° 2019 - 65

**THÈSE POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE
SPÉCIALITÉ PSYCHIATRIE**

**Protocole d'étude : efficacité de la N-Acétylcystéine sur la
consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 25 JUIN 2019

Par Beatriz ECIJA SCHRIJVERS

Née le 16 mars 1993 à Malaga (Espagne)

DIRECTEUR DE THÈSE ET PRÉSIDENT DU JURY:

Monsieur le professeur Alain DERVAUX

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur GANRY Olivier

Monsieur le Professeur Jean Marc GUILÉ

Monsieur le Docteur Youssef BENNIS

Madame Catherine VILPOUX

Monsieur le Docteur Azzeddine SAILE

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse et président du jury :

Monsieur le Professeur Alain DERVAUX

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Psychiatrie Adultes

pour m'avoir invitée dans ce projet, ce fut très enrichissant. Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de diriger cette thèse et présider le jury.

Aux membres du jury :

Monsieur le Professeur Olivier GANRY

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Epidémiologie, économie de la santé et prévention), Responsable du service d'épidémiologie, hygiène hospitalière et santé publique
Pôle « Biologie, pharmacie et santé des populations »*

pour avoir accepté de juger ce travail de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILÉ

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Pédopsychiatrie, Coordonnateur du DES de psychiatrie

pour me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie sincèrement pour coordonner ma formation tout au long de l'internat.

Monsieur le Docteur Youssef BENNIS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Pharmacologie clinique

pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

Madame Catherine VILPOUX

Maître de Conférences des Universités, Physiologie

pour me faire l'honneur et le plaisir de participer à mon jury de thèse. J'ai pu apprécier de travailler à tes côtés tout au long de cette année de rédaction du protocole, bénéficiant de ta rigueur scientifique, ton efficacité et ton enthousiasme. Merci pour ta gentillesse et ton soutien à toute épreuve.

Monsieur Azzeddine SAILE,

Praticien Hospitalier, Psychiatrie Adultes

pour avoir accepté sans hésitation de juger ce travail. Je vous remercie aussi pour votre disponibilité et vos conseils précieux durant le stage dans votre service.

MERCI AUSSI...

*À Monsieur le Professeur Erik N-NGUYEN KHAC,
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Hépatologie – Gastroentérologue) Chef du
service d'Hépatologie – Gastroentérologie. Pôle « Médico – chirurgie digestive, rénale infectieuse,
médecine interne et endocrinologie » (D.R.I.M.E)
Je vous remercie sincèrement pour le temps passé sur ce projet. Vos critiques furent
constructives.*

*Aux membres de la DRCI,
pour me fournir des informations et des documents internes indispensables pour la rédaction
de ce protocole de recherche.*

*À tous les maîtres de stage que j'ai eu la chance de croiser (Dr Blajin, Dr Pech, Dr
Lawson, Dr Dupriez, Dr Berthe, Dr Margat),
pour m'avoir permis de m'améliorer en tant que praticienne mais aussi en tant que personne.
J'apprécie la qualité de vos enseignements.*

*À mon conjoint, Adrien,
pour son amour quotidien, pour m'avoir encouragée et réconfortée tout au long de ce travail.
Un grand merci pour tous les moments de bonheur passés et à venir.*

*À mes parents, Rosa et Hans,
pour leur soutien inconditionnel et leur confiance depuis toujours, et sans qui je ne serai pas
celle que je suis aujourd'hui.*

*À mon frère et ma sœur, Alberto et Araceli,
d'être présents malgré les kilomètres qui nous séparent. Je vous aime.*

*À ma grand – mère, Quica,
d'être toujours si fière de moi.*

*À ma belle-mère, Murielle,
pour sa contribution dans le travail de relecture pendant nos vacances de Pâques à Malaga.
Merci pour tous ces moments de partage en famille.*

*À Gabriela,
pour son soutien tout au long de l'internat et son aide linguistique dans ce travail.*

*À Isabelle,
pour sa bienveillance et son partage de connaissances. Merci pour ton aide à m'installer en France.*

*À Salva,
pour son soutien pendant tous ces dures mais belles années d'étude en médecine en Espagne.
Notre complicité restera toujours dans mon cœur.*

Et à tous mes autres amis, qui se reconnaîtront.

TABLE DE MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	8
INTRODUCTION	9
1 JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE.....	11
1.1 Données d'épidémiologie du trouble de l'usage d'alcool.....	11
1.2 Traitements médicaux pour le trouble de l'usage d'alcool	12
1.3 Traitement à l'étude: la NAC.....	14
1.3.1 Mécanismes d'actions possibles.....	14
1.3.2 Indications la NAC.....	17
1.3.3 Autres indications possibles.....	17
1.3.3.1 En psychiatrie.....	17
1.3.3.2 Dans l'addiction (hors alcool).....	17
1.3.3.3 Dans le trouble de l'usage d'alcool.....	19
1.3.4 Effets indésirables attendus de la NAC.....	20
2 PROTOCOLE D'ÉTUDE.....	22
2.1 Titre du projet.....	22
2.2 Objectifs de l'étude.....	22
2.2.1 Objectif principal.....	22
2.2.2 Objectifs secondaires.....	22
2.3 Critères de jugement.....	22
2.3.1 Critère de jugement lié à l'objectif principal.....	22
2.3.2 Critères des jugements liés aux objectifs secondaires.....	22
2.4 Hypothèse de la recherche.....	23
2.5 Bénéfices et risques attendus.....	23
2.5.1 Bénéfices individuels.....	23
2.5.2 Bénéfices collectifs.....	23
2.5.3 Risques.....	23
2.4 Type d'étude.....	23
2.5 Taille de l'échantillon.....	23
2.6 Critères d'éligibilité.....	24
2.6.1 Critères d'inclusion.....	24
2.6.2 Critères d'exclusion.....	24
2.7 Rémunération.....	25
2.8 Traitements concomitants.....	25
2.9 Risque d'interaction avec les tests de laboratoire.....	26
2.10 Centres participants.....	26

2.11 Personnel participant.....	27
2.12 Type de financement.....	27
2.13 Calendrier de l'étude.....	27
2.14 Visites.....	28
2.14.1 Visite d'inclusion.....	28
2.14.2 Visite de randomization.....	30
2.14.3 Visites de suivi.....	30
2.14.4 Visite de fin d'essai.....	31
2.15 Règles d'arrêt de la recherche	33
2.16 Méthodes de suivi de l'observance au traitement.....	33
2.17 Circuit des médicaments.....	34
2.17.1 Fourniture des produits.....	34
2.17.2 Mise en insu et étiquetage des traitements expérimentaux.....	34
2.17.3 Stockage des traitements expérimentaux.....	35
2.17.4 Dispensation des produits.....	35
2.17.5 Retour des traitements expérimentaux par les patients.....	36
2.17.6 Destruction des traitements expérimentaux	36
2.18 Droits d'accès aux données et documents source.....	36
2.18.1 Accès aux données.....	36
2.18.2 Confidentialité des données	36
2.19 Contrôle et assurance qualité	37
2.19.1 Consignes pour le recueil des données.....	37
2.19.2 Suivi de la recherche.....	38
2.19.3 Contrôle de qualité.....	38
2.19.4 Gestion des données.....	38
2.19.5 Audit et inspection.....	39
2.20 Amendement au protocole.....	39
2.21 Conservation des documents et des données relatives à la recherche.....	40
2.22 Gestion des effets indésirables et des faits nouveaux.....	41
2.22.1 Responsabilités de l'investigateur.....	41
2.22.2 Responsabilités du promoteur.....	43
2.22.3 Réception et évaluation des déclarations des événements et des effets indésirables.....	43
2.22.4 Déclaration et enregistrement des effets indésirables graves inattendus et des faits nouveaux.....	43

2.23 L'analyse des données.....	44
2.23.1 Analyse du critère principal.....	45
2.23.2 Analyse des paramètres secondaires.....	45
2.24 Considérations éthiques et réglementaires.....	45
2.25 Règles relatives à la publication.....	46
2.25.1 Communications scientifiques.....	46
2.25.2 Communication des résultats aux patients.....	47
2.25.3 Cession des données.....	47
3 DISCUSSION.....	48
3.1 Biais de selection.....	48
3.2 Biais de mesure.....	49
3.2.1 Heavy drinking Days (HDD).....	49
3.2.2 Méthode TLFB.....	50
3.3 La psychothérapie.....	50
3.4 Implications éthiques.....	52
3.5 Dose de la NAC.....	52
3.6 Observance au traitement.....	53
3.7 Stratégies pour motiver le personnel.....	54
3.8 Hétérogénéité des patients.....	54
CONCLUSION.....	55
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	56
ANNEXES.....	64
I. Critères DSM 5 Trouble de l'Usage d'alcool.....	64
II. Critères CIM 10 Dépendance à l'alcool.....	65
III. Observation médicale	66
IV. Calendrier hebdomadaire (méthode TLFB).....	67
V. Questionnaire MINI	68
VI. Questionnaire AUDIT.....	71
VII. Questionnaire OCDS.....	73
VIII. Définition des effets indésirables et des faits nouveaux.....	77

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA: American Psychiatric Association

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM-10 : Classification International de Maladies, 10^{ème} édition

CPP : Comité de Protection des Personnes

DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

e-CRF: Electronique Case Report Form

EMA : European Medicines Agency

GRAP : Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances

GLT1 : Glutamate Transporter type 1

mGluR : metabotropic glutamate receptor (récepteur métabotrope du glutamate)

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

NAC : N-acétylcystéine

NMDA: N-Méthyl-D-Aspartate

AMPA: α -Amino-3-Hydroxy-5-Méthylisozazol-4-Propionate

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

OCDS : Obsessive-Compulsive Drinking Scale ; aussi connue en France par ECCA
(Echelle de Comportement et de Cognition vis-à-vis de l'alcool)

OMS : Organisation Mondial de la Santé

PHRC – I : Programme Hospitalier de Recherche Clinique Interrégionaux

RCP : Résumé de Caractéristiques du produit

RCT : Randomised Clinical Trial

SHAM : Société Hospitalière d'Assurance Mutuelles

TAC : Total Alcohol Consumption

TCC : Thérapie Cognitivo – Comportamentale

TLFB : Timeline Follow-back Method

INTRODUCTION

La consommation excessive d'alcool est un problème mondial de santé publique. En France, malgré une diminution régulière du volume d'alcool consommé depuis 50 ans, il existe une frange de très gros buveurs et il s'agit de la deuxième cause de mortalité évitable après la consommation de tabac (1).

La dépendance à l'alcool, ou trouble de l'usage d'alcool selon le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM – 5) de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA), est un trouble addictif caractérisée par des phénotypes polymorphes, résultant de facteurs individuels, génétiques et environnementaux (étiologie multifactorielle) (2). Elle entraîne des maladies et des conséquences psychologiques et sociales importantes (3).

Il existe plusieurs traitements pharmacologiques pour le trouble grave de l'usage d'alcool (au moins 6 critères de la classification DSM-5, voir *annexe I*). Jusqu'ici, les traitements pharmacologiques approuvés pour le maintien de l'abstinence d'alcool en France (Disulfirame, Acamprostate, Naltrexone) et pour réduire la consommation d'alcool (le Nalméfène ou le Baclofène) présentent une efficacité limitée avec des taux de rechute élevés (4).

Depuis 2011, plusieurs études précliniques et cliniques ont rapporté que la N-acétylcystéine (NAC) pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique pour traiter les troubles liés à l'utilisation de substances, l'état de manque et le craving (défini comme une envie impérieuse à consommer). En ce qui concerne les hypothèses physiopathologiques, lors d'études chez l'animal, il a été démontré que la NAC normalisait les taux de glutamate extra synaptique dans le noyau accumbens. Cet effet serait responsable de la diminution du taux de rechute (5, 6).

À notre connaissance, aucun essai clinique à grande échelle n'a été publié sur la NAC en tant que traitement chez l'adulte souffrant d'un trouble de l'usage d'alcool. Des études précliniques, dont deux ont été menées dans le laboratoire GRAP (Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances) de l'Université Amiens-Picardie (UPJV), ont

démontré que chez des rats consommateurs d'alcool, le traitement par NAC réduit leur consommation d'alcool, le craving et les rechutes après une période d'abstinence chez un modèle de rats à consommation excessive d'alcool et chez un modèle de rats dépendants à l'alcool (7, 8).

La NAC a une longue histoire d'utilisation clinique en tant que traitement du surdosage d'acétaminophène (Paracétamol) à partir des années 70 (9) et a une réputation établie de sécurité et de tolérance. Dans ce contexte, la NAC pourrait représenter une alternative pour réduire la consommation d'alcool et améliorer la qualité de vie chez les sujets avec trouble de l'usage d'alcool.

Nous proposons dans ce travail de thèse la description d'un protocole de recherche pour évaluer l'efficacité de la NAC sur la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants. Nous aborderons la justification de l'étude et l'état de l'art de l'intérêt de la NAC en tant que traitement pour le trouble de l'usage d'alcool. Ensuite, nous aborderons dans la discussion les facteurs identifiés qui limitent la mise en œuvre ainsi que les possibles biais pouvant influencer les résultats de l'étude. Les questionnaires proposés seront inclus dans les annexes de ce travail.

1 JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE

1.1 DONNÉES D'ÉPIDÉMIOLOGIE DU TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL

D'après les résultats du Baromètre de Santé publique de 2017 en France, 24 % des Français ont dépassé les repères de consommation d'alcool recommandés: maximum 10 verres par semaine et maximum 2 verres par jour avec au moins deux jours dans la semaine sans consommation d'alcool (10). Au niveau européen, 15 % des hommes consomment plus de 60 g d'alcool par jour et 3,4 % des femmes plus de 40 g d'alcool par jour (3).

La consommation d'alcool à risque élevé est définie par la OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'EMA (Agence Européenne de Médicaments) par une consommation de plus de 60 mg/j pour les hommes et 40 mg/j pour les femmes (tableau 1) (11,12). Elle constitue aujourd'hui une des principales causes de mortalité évitables: 90000 des décès par an en Europe des consommateurs d'alcool à risque élevé (13). En France, 41000 décès par an sont attribuables (cause principale ou cause contributive) à la consommation d'alcool: 30 000 chez les hommes et 11 000 chez les femmes, ce qui représente respectivement 11% et 4% du total des décès des adultes de plus de 15 ans.

Tableau 1. Définition de l'OMS et l'EMA du risque suivant la consommation d'alcool journalière (g /j)

	Homme	Femme
Risque faible	1 à 40 g	1 à 20 g
Risque moyen	41 à 60 g	21 à 40 g
Risque élevé	61 à 100 g	41 à 60 g
Risque très élevé	101 g ou plus	61 g ou plus

Sur le plan médical, les causes de décès suivantes sont entièrement attribuables à l'alcool: cardiomyopathie alcoolique, varices œsophagiennes, gastrite alcoolique, maladie alcoolique du foie, hépatite chronique, fibrose et cirrhose du foie (sauf cirrhose biliaire), encéphalopathie de Wernicke, maladie mentale liée à l'alcool, dégénérescence du système nerveux due à l'alcool, polynévrite alcoolique. De plus, les décès dont l'alcool est une cause contributive sont nombreux: les cancers de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, du côlon et rectum, du foie, du larynx et du sein; l'arythmie cardiaque, l'accident vasculaire cérébral hémorragique ou ischémique, la maladie hypertensive, la cardiopathie ischémique, la pancréatite, les crises épileptiques, des traumatismes dans une large variété de contextes (accidents de la route, chutes, blessures) (14).

Le profil des sujets à risques du trouble de l'usage d'alcool sont principalement des hommes de plus 40 ans, peu scolarisés et surtout sans emploi. Dans les facteurs protecteurs figurent a) vivre dans un quartier de banlieue b) accéder à l'enseignement secondaire et c) un emploi rémunéré (15). Sur le plan économique, la consommation d'alcool, spécialement la consommation excessive, a des coûts considérables pour la société: jusqu'à 3% du produit intérieur brut. Nous retrouvons des coûts directs sur la santé (prise en charge hospitalière et de ville, frais pharmaceutiques), le système judiciaire et de protection sociale (aide sociale et psychologique aux alcooliques et à leurs familles, interventions de la police, incarcérations et activités du système judiciaire), les dommages matériels résultants des accidents de la route et des actes violents sur la voie publique. Ainsi, d'autres coûts importants, indirects, sont les décès prématurés (avant l'âge de la retraite), la morbidité (accidents du travail et réduction des performances professionnelles), le chômage supplémentaire et l'absentéisme (16).

1.2 TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX POUR LE TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL

Aujourd'hui, trois médicaments ont l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France dans le maintien de l'abstinence après sevrage d'alcool: disulfirame (Esperal®), naltrexone (Revia®) et acamprosate (Aotal®) (17) Le sevrage complet est l'objectif thérapeutique principal sur le plan médico-social pour les patients avec un trouble de l'usage d'alcool (18). Néanmoins, une partie des patients rencontrent des difficultés à adhérer ou maintenir cet objectif. Proposer à ces patients comme objectif thérapeutique une diminution de la consommation d'alcool améliorerait l'alliance thérapeutique (19) et aurait ainsi des impacts positifs sur la morbi-mortalité. Nous avons donc en France deux médicaments autorisés qui ont comme indication la diminution de la consommation d'alcool : le nalméfène (Selincro®) et le baclofène (Lioresal®, AMM temporelle) (20).

Ces médicaments ne sont pas largement prescrits chez les patients avec trouble de l'usage d'alcool. Les essais cliniques qui évaluent l'efficacité de ses médicaments sont limités et ont donné lieu à des résultats contradictoires. Récemment, une revue systématique des essais randomisés et contrôlés (RCT), impliquant 6036 patients, a analysé l'efficacité sur la consommation totale d'alcool avec le Nalméfène, le Naltrexone, l'Acamprosate, le Baclofène ou le Topiramate chez des patients non abstinents diagnostiqués avec un trouble de l'usage

d'alcool. Elle a montré une efficacité faible ou moyenne pour toutes les molécules dans la réduction de la consommation d'alcool (21).

Il existe d'autres molécules utilisés hors AMM, qui ont été testées dans le trouble de l'usage d'alcool: varenicline, gabapentine, zonisamide, levetiracetam, quetiapine et aripiprazole. L'efficacité de ces médicaments est incertaine, plusieurs molécules ont montré une certaine efficacité avec des effets indésirables d'intensité légère à modérée (varenicline, gabapentine et zonisamide). Une récente méta-analyse de sept RCT évaluant l'efficacité de la gabapentine dans la consommation d'alcool a donné des résultats positifs dans la diminution de HDD ($g = -0.64$, 95% CI = -1.22 to -0.06) (22). Néanmoins, l'échantillon de ces études sont trop faible et il n'y a pas assez des études réalisées pour affirmer des conclusions en faveur. D'autres présentent une efficacité médiocre, malgré des résultats préliminaires prometteurs (lévétiracétam, quetiapine, aripiprazole). Certaines études cliniques sont aux premiers stades de développement et portent sur les molécules suivantes: prégabaline, Ocytocine, doxazosine, olanzapine, mifépristone, oxcarbazépine, mirtazapine, guanfacine, dutastéride, fénofibrate, citofinine et prazosine (4).

Il est donc évidemment nécessaire de mettre au point des nouveaux traitements pharmacologiques permettant de réduire la consommation d'alcool. Les médicaments qui existent sur le marché pour traiter la dépendance à l'alcool ciblent les systèmes opioïdes (Naltrexone, Nalméfène), l'homéostasie GABA / glutamate (Acamprosate), le système enzymatique ADH (Disulfirame) et le système GABAergique (Baclofène) (23). L'originalité et le caractère novateur de la NAC reposent sur la capacité de cette molécule à agir sur 3 cibles différentes, permettant pour la première fois d'obtenir un triple effet synergique contre les troubles addictifs : cibler la synapse glutamatergique hyper activé lors du sevrage, soulager le stress oxydatif dans le cerveau (24) et les organes périphériques en produisant un précurseur du glutathion et lutter contre la neuro-inflammation cérébrale (25).

1.3 TRAITEMENT A L'ETUDE: LA NAC

1.3.1 Mécanismes d'action possibles

La cible pharmacologique de la NAC est le système antiport Xc⁻ (26), parfois nommée xCT d'après le nom de sa chaîne peptidique légère. Le système antiport Xc⁻ est situé sur les cellules gliales. Cet antiport importe une molécule de l'acide aminé cystine vers l'intérieur de la cellule gliale à chaque fois qu'il exporte une molécule de glutamate dans le compartiment extracellulaire. Lors de l'apport exogène de NAC, celle-ci est dé-acétylée en cystéine dans le compartiment extracellulaire, puis oxydée en cystine. Cette cystine devient le substrat du système antiport Xc⁻. En conséquence, un apport de NAC augmente l'activité du système antiport Xc⁻ et donc l'échange cystine/glutamate effectué par cet antiport.

La première conséquence d'un apport en NAC est donc l'augmentation de la quantité de cystéine intracellulaire -la cystine étant réduite en cystéine intra cellulairement-. La cystéine est le substrat limitant de la synthèse du glutathion, aussi nommé GSH, un tri peptide composé de glutamate, de glycine et de cystéine qui possède un rôle antioxydant puissant dans les cellules (27). La NAC induit donc un effet antioxydant puissant. La seconde conséquence d'un apport de NAC est donc une augmentation de la sortie de glutamate depuis les cellules gliales vers le milieu extracellulaire, et en particulier vers le compartiment extra synaptique, du fait de la localisation extra synaptique des antiport Xc⁻. Cet aspect est très important dans la régulation de l'activité des neurones glutamatergiques, et l'équilibre entre les taux de glutamate synaptique et extra synaptique est nommé l'homéostasie glutamatergique.

En conditions physiologiques, environ 60% du glutamate présent dans les compartiments extracellulaires extra synaptiques proviennent de l'export de glutamate par les systèmes x^{c-}, majoritairement portés par les cellules gliales (28). Dans le noyau accumbens, ce glutamate extra synaptique est responsable d'un tonus glutamatergique qui stimule les récepteurs extra-synaptiques métabotropiques du glutamate de type II, les mGluR2 et mGluR3 (29). La stimulation des mGluR2 et des mGluR3 inhibe d'une part la libération vésiculaire, synaptique, de glutamate et d'autre part le fonctionnement du complexe Xc⁻ c'est-à-dire la libération non vésiculaire de glutamate (30). De part cette organisation spatiale, le glutamate extra synaptique exerce une stimulation tonique sur les mGluR2 et 3 extra synaptiques, qui

vient inhiber la libération vésiculaire de glutamate dans la fente synaptique. Il en résulte que la transmission glutamatergique synaptique sur les récepteurs ionotropes NMDA et AMPA (concentrés dans la fente synaptique) fonctionne de manière phasique et limitée dans le temps (31). Ainsi, les taux extra synaptiques de glutamate jouent un rôle important dans les transmissions glutamatergiques dans le noyau accumbens (27, 32).

Dans les conditions physiologiques, l'homéostasie glutamatergique est respectée: le glutamate synaptique est recapté vers les cellules gliales par le transporteur GLT1, pour mettre fin à la signalisation synaptique, et de façon à ce qu'il ne puisse pas « s'écouler » vers les espaces extra synaptiques. Le glutamate extra synaptique provenant de l'activité des systèmes Xc- est également recapté par les transporteurs GLT1 et n'atteint pas les récepteurs ionotropes du glutamate NMDA et AMPA, présents sur l'élément post-synaptique (31).

Une des hypothèses concernant les mécanismes des rechutes serait que des dysregulations des afférences glutamatergiques provenant du cortex préfrontal sur le noyau accumbens serait un des mécanismes responsables des rechutes et que ce mécanisme serait commun aux différentes drogues : l'alcool, le tabac, la cocaïne ou l'héroïne (33, 34). En produisant des modifications à long terme des transmissions glutamatergiques dans le noyau accumbens, l'usage prolongé de drogues modifierait les capacités d'un individu à inhiber la recherche et l'usage de drogues, conduisant aux rechutes persistantes qui caractérisent l'addiction (35). Le comportement de recherche de drogue serait ainsi associé à une augmentation de la libération de glutamate venant du cortex préfrontal sur le noyau accumbens.

Le sevrage après exposition chronique à l'alcool induit des augmentations des taux basaux de glutamate extracellulaire mesurés par micro- dialyse dans le noyau accumbens (36). Par exemple, l'exposition répétée à l'alcool, à la dose de 1 g/kg/jour pendant 7 jours suffit à induire une augmentation des taux de glutamate extracellulaire 24h après l'arrêt de l'alcool (37). Lorsque de larges quantités de glutamate sont libérées, le glutamate en excès s'écoule hors de la fente synaptique, de sorte que la balance entre le glutamate intra- et extra-synaptique, l'homéostasie glutamatergique, est modifiée de façon critique pendant le sevrage. La modification de cette homéostasie glutamatergique a été bien caractérisée en ce qui concerne le sevrage à la cocaïne. Ainsi, le sevrage s'accompagnerait d'une diminution de la

quantité de glutamate extra-synaptique, d'où une diminution du tonus sur les mGLUR2 et3, induisant une augmentation de la libération synaptique de glutamate.

Au moment de la rechute (induite par exemple par une injection d'une faible dose de cocaïne), les taux de glutamate synaptique augmentent fortement en raison d'une intense libération vésiculaire de glutamate et d'une diminution de sa recapture par le transporteur GLT1. Il en résulte que durant la rechute, il y a un efflux massif de glutamate venant du cortex préfrontal (élément présynaptique) vers le noyau accumbens (post synaptique).

La NAC pourrait jouer un rôle clé dans les neuroadaptations de la transmission glutamatergique corticostriatale impliquées dans la recherche pathologique de drogues (31). La NAC stimule l'activité du système Xc-, ce qui augmente les taux de glutamate extracellulaire extra synaptique. Ce glutamate vient renforcer l'activation des récepteurs mGluR2 et des mGluR3 présynaptiques, ce qui renforce l'inhibition de l'exocytose de glutamate. De plus, la NAC augmente les taux de GLT-1, le transporteur glial et neuronal de glutamate, ce qui réduit les taux de glutamate synaptique et extra synaptique, ce qui a pour effet de diminuer la dépolarisation de l'élément post-synaptique.

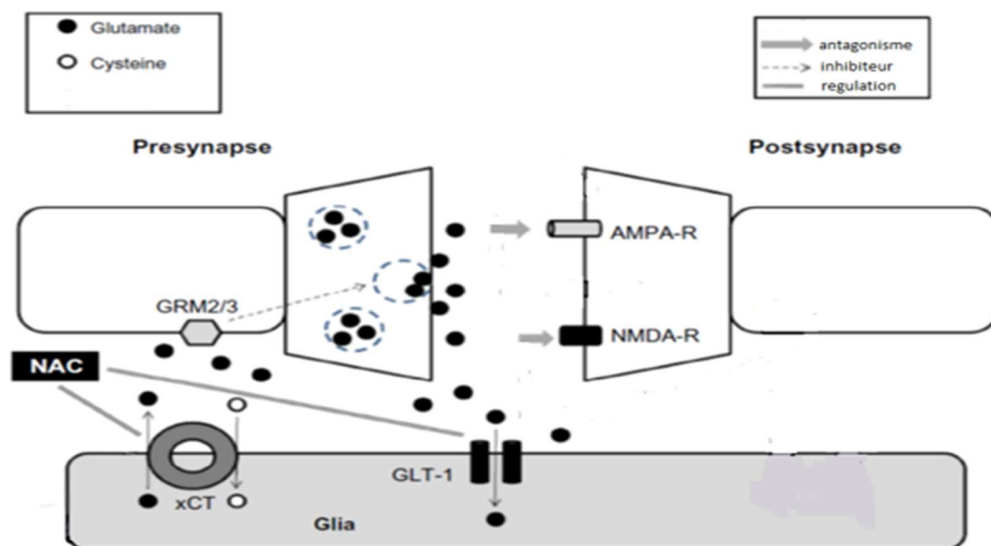


Figure 1. : Les cibles de la NAC dans le noyau accumbens d'après Quintero GC (34). La NAC stimule l'activité du système xc- (ce qui augmente les taux de glutamate extracellulaire, qui vient renforcer l'activation des récepteurs GRM2/3 présynaptiques, ce qui renforce l'inhibition de l'exocytose de glutamate. La NAC augmente les taux de GLT-1, ce qui réduit les taux de glutamate synaptique et extra synaptique et diminue la dépolarisation de l'élément post-synaptique.

1.3.2 Indications de la NAC

La NAC est indiquée en pneumologie comme fluidifiant du mucus dans le traitement des troubles de la sécrétion bronchique tels que la bronchite chronique (BPCO), la mucoviscidose et les affections aiguës des voies respiratoires. En toxicologie, la NAC est utilisée par voie injectable dans la prise en charge d'intoxications aiguë au paracétamol et des uropahies au isophosphamide et cyclophosphamide (RCP Vidal 2019).

1.3.3 Autres indications possibles

1.3.3.1 En psychiatrie

La NAC a été étudié dans plusieurs pathologies: le syndrome dépressif résistant (38), le trouble de déficit d'attention et hyperactivité (39), l'anxiété (40), le trouble compulsif obsessionnel (41), l'autisme (42), le schizophrénie (43, 44) et le trouble bipolaire (45). La quantité et la qualité des données sont encore limitées mais les résultats semblent positifs en faveur de la NAC.

1.3.3.2 Dans l'addiction (hors alcool)

La NAC a été proposée comme piste thérapeutique intéressante dans les troubles de l'usage des substances (46, 47). Concernant les études précliniques, la NAC diminue la rechute chez les rats précédemment exposés à la cocaïne (48, 49), à la nicotine (50) et à l'alcool. Chez l'Homme également, la NAC possède un intérêt dans la prise en charge des troubles de l'usage de cocaïne (51,52), du cannabis (53,55,56), de méthamphétamine (57), (58), de nicotine,,(59, 60, 61) et des jeux pathologiques (62) (tableau 2).

Dans la plupart des théories actuelles de l'addiction, le craving est considéré comme un élément central, contribuant au développement, au maintien et aux rechutes dans le comportement addictif (46). Nous pensons que l'intérêt de la NAC serait de diminuer le craving, permettant ainsi un impact significatif dans le trouble de l'usage des substances. En 2007 (63), puis en 2013 (64), des travaux publiés par le Pr Kalivas et al ont montré que la NAC diminuait le craving pour la cocaïne chez le Rat et l'Homme. (48) Une récent méta-analyse publié en 2017 (65), incluant 7 essais cliniques randomisés (RCT) (tableau 2), chez des patients souffrants des troubles de l'usage de substances (N = 245), montre une diminution du craving significatif en faveur de la NAC (Hedges' $g = 0.94$; 95% CI 0.55–1.33).

Tableau 2. Revue de la littérature traitant de la NAC dans le trouble d'usage des substances (hors alcool)

Auteur, année de publication	Type d'étude	Trouble de l'usage	N	NAC (mg/j) ; Durée du traitement	Résultats
Mardikian et al. 2007	ouverte	Cocaine	23	1200 - 3600 mg /j	Réduction des jours de consommation
Schmaal L et al. 2012	croisée, ouverte, randomisée	Cocaine	22	2400 mg/j	Réduction des niveaux de glutamate dans le le cortex cérébral
LaRowe SD et al. 2013*	RCT	Cocaine	111	1200/ 2400 mg/ j; 8 semaines	Réduction du craving chez les sujets abstinents
Roten et al. 2013*	RCT	Cannabis	89	2400 mg; 8 semaines	Diminution du craving (non significatif entre les deux groupes)
Gray KM et al. 2012	RCT	Cannabis	116	2400 mg/j; 8 semaines	Diminution de la consommation (odds ratio = 2.4, [95% CI: 1.1-5.2], p = 0.029)
Gray KM et al. 2017	RCT	Cannabis	302	2400 mg:/j; 12 semaines	Aucune différence significative
Knackstedt LA et al. 2009*	RDT	Nicotine	29	2400 mg/j; 4 semaines	Pas de réduction significatif dans la consommation de cigarettes
Knackstedt LA et al. 2009*	RDT	Nicotine	29	2400 mg/j; 4 semaines	Pas de réduction significatif dans la consommation de cigarettes
Knackstedt LA et al. 2009*	RDT	Nicotine	29	2400 mg/j; 4 semaines	Pas de réduction significatif dans la consommation de cigarettes
Schmaal L et al. 2011*	RCT	Nicotine	22	3600 mg/j NAC ; 3,5 jours	Pas d'effet significatif de la NAC dans le craving et les symptômes de sevrage
Froeliger et al. 2015*	RCT	Nicotine	16	2400 mg NAC; 4 jours	Diminution du craving et du taux d'abstinence
Grant JE et al. 2010	RCT	Méthamphétamine	31	600 - 2400 mg NAC + 50-200 mg Naltrexone; 8 semaines	Pas de différences significatives
Mousavi et al. 2015*	RCT	Méthamphétamine	32	1200 mg/j; 4 semaines	Diminution de la consommation pendant l'essai
Grant JE et al/ 2007	I) ouverte II) RCT	Jeux	13	1800 mg/j NAC ou placebo ; I) 8 semaines II) 6 semaines	I) Réduction du symptômes (20.3 vs. 11.8, p , 0.001); II) Plus de repondeurs dans le group NAC (83.3 vs. 28.6)

*Etudes inclus dans la métha-analyse Duailibi et al.

1.3.3.3 Dans le trouble de l'usage d'alcool

Dans ce contexte, plusieurs études ont examiné la NAC et son efficacité dans la consommation d'alcool chez l'homme et les données préliminaires sont encourageantes :

- Un essai clinique (66) portant sur des patients présentant un trouble de stress post-traumatique et un trouble de l'usage d'alcool (N=35) et traités par la NAC (2400 mg/j) versus placebo et Thérapie Cognitivo-Comportamentale (TCC) pendant 8 semaines. Les résultats montrent :
 - une diminution du craving par rapport au score de base (mesuré par une échelle visuel) : a) la quantité du craving diminua de 81 % dans le groupe expérimental et de 32 % dans le groupe contrôle b) la fréquence du craving diminua de 72 % dans le groupe expérimental et de 29 % dans le groupe contrôle par rapport au score de base
 - Pas de différence significative dans la consommation d'alcool entre le deux groupe.
- Une étude récente (67) a suggéré que le NAC pouvait être efficace pour réduire la consommation d'alcool chez les adultes souffrants des troubles de l'usage du cannabis. Il s'agit d'un essai clinique, en double aveugle, dont 302 participants adultes ont été randomisé. La NAC a été prescrite à 2400 mg/j, versus placebo, pendant 12 semaines. Les résultats indique a) une augmentation de l'abstinence à l'alcool (OR=1.37; 95% CI=1.06–1.78; p=0.019) b) une diminution de la consommation d'alcool par semaine (RR=0.67; 95% CI=0.48–0.99; p=0.045) c) une diminution de jours de consommation d'alcool par semaine (RR=0.69; 95% CI=0.51–0.92; p=0.014).
- Plusieurs études sont ainsi publiées actuellement sur « ClinicalTrials.gov» (base de données international de résultats d'études clinique) avec des résultats prometteurs :
 - Un essai clinique, déclaré fini, mené sur 46 participants présentant un trouble de l'usage d'alcool, traités par la NAC à 3600 mg/j versus placebo pendant 8 semaines. Ses dernières résultats ont été publié en 2013, retrouvant une diminution plus forte du craving chez le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle, et une différence non significative dans la consommation d'alcool (68).
 - Trois études sont actuellement en phase de recrutement (tableau 3). L'objectif principal est commun aux trois: la réduction de la consommation d'alcool.

Tableau 3. Essais cliniques en phase de recrutement sur la NAC et le trouble de l'usage d'alcool

RCT	Critere de jugement du objectif principal	Dose NAC (grammes)	Durée du traitement	Échantillon (N)
Haber P. 2019 (69)	HDD	2400 g	4 semaines	40
Gray KM 2018 (70)	boissons standards totales	2400 g	8 semaines	120
Medical Univ 2016 (71)	méthode TLFB	2400 g	12	200

L'ensemble de ces travaux ont orienté notre intérêt vers cette molécule: la NAC pourrait présenter un intérêt potentiel pour diminuer le craving et la consommation d'alcool chez les patients souffrants d'un trouble de l'usage d'alcool.

1.3.4 Effets indésirables attendus de la NAC

Les effets indésirables conçus dans le RCP (Résumés des Caractéristiques du Produit) de la NAC effervescente (RCP VIDAL 2019) administrée per os à la dose de 600 mg sont peu fréquents ou rares (tableau 4).

Tableau 4. Effets indésirables de la NAC 600mg effervescent (RCP VIDAL 2019)

Peu fréquent (jusqu'à 1 personne sur 100)	Rare (jusqu'à 1 personne sur 1 000)	Très rare (jusqu'à 1 personne sur 10 000)
Hypersensibilité	Essoufflement	Shoc anaphylactique
Céphalées	Bronchospasme	Reaction anaphylactique/ anaphylactoïde
Acouphènes	Dyspepsia	Hémorragie
Tachycardie		
Bronchorrhée et rhinorrhée		
Vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, nausées		
Stomatite		
Urticaire		
Fièvre		
Hypotension artérielle		

Selon la littérature, la NAC (spécialement la formule orale) est bien tolérée et a une faible incidence d'effets indésirables en comparaison au placebo. Les études cliniques réalisées avec la NAC ont utilisé une posologie comprise entre 600 et 8000 mg (72) par jour (la

majorité a utilisé entre 2000 et 2400 mg pendant une durée d'environ 8 semaines). Les effets indésirables de la NAC par voie orale signalés le plus fréquemment ont été les symptômes intestinaux (douleur abdominale, inconfort abdominal, brûlures d'estomac, crampes, flatulences) et les céphalées (tableau 5) (73).

Tableau 5. Effets indésirables de la NAC per os signalés dans d'essais cliniques en addictologie

Effet indésirable	Cannabis	Cocaïne	Met-amphétamine	Nicotine
Douleurs abdominales	X			X
Flatulences		X		
Crampes abdominales		X	X	
Nausée, brûlure d'estomac, vomissement	X	X	X	X
Maux de tête		X	X	
Picotement des mains				
Rêves intenses	X			
Insomnie	X			
Irritabilité/agitation	X			
Hypertension		X		
Prurit		X		
Réactions allergiques			X	
Asthénie		X		
Douleurs musculaires	X			
Congestion nasale	X			
Vertiges	X	X		
Douleurs thoraciques	X			

Les effets indésirables graves n'ont pas été statistiquement significatifs mais il est important de prendre en compte tous les cas possibles. Parmi eux, une étude (66) concernant la NAC dans le trouble de l'usage d'alcool a enregistré trois participants atteints d'effets indésirables sévères lors de l'essai: arythmie cardiaque, pancréatite, malaise et crise suicidaire. Seul le malaise a été considéré comme étant associé à la NAC.

2 PROTOCOLE D'ÉTUDE

2.1 TITRE DU PROJET

Essai clinique en double aveugle contre placebo, multicentrique, évaluant l'efficacité de la N-acétylcystéine chez les patients alcoolodépendants (Acronyme ALCONAC).

2.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

2.2.1 Objectif principal

Évaluer l'impact d'une intervention thérapeutique par NAC sur la consommation d'alcool chez des patients souffrants d'un trouble grave de l'usage d'alcool.

2.2.2 Objectifs secondaires

- Évaluer la consommation d'alcool quotidienne totale auto déclarée.
- Évaluer les nombres de jours de consommation d'alcool hebdomadaire.
- Évaluer l'effet de la NAC sur le craving.
- Évaluer le nombre de jours d'abstinence à l'alcool pendant la période de traitement.

2.3 CRITÈRES DE JUGEMENT

2.3.1 Critère de jugement lié à l'objectif principal

Nombre de jours de consommation à risque élevé d'alcool par semaine, « Heavy drinking days » (HDD: plus de 60 g d'alcool pur par jour pour un homme et plus de 40 g/j pour une femme) (11), à 12 semaines de traitement. Pour cela, les patients rempliront des calendriers hebdomadaires de consommation d'alcool au domicile (annexe IV).

2.3.2 Critères de jugements liés aux objectifs secondaires

- Objectif secondaire I: la consommation quotidienne totale d'alcool (TAC) (g / j).
- Objectif secondaire II: enregistrement du nombre de jours de consommation d'alcool par semaine.
- Objectif secondaire III: évaluation du craving en utilisant l'ECCA, l'Echelle de Comportement et de Cognition vis-à-vis de l'alcool (OCDS, Obsessive-Compulsive Drinking Scale) dont la traduction française est validé (74) (annexe VII).

- Objectif secondaire IV: enregistrement du nombre de jours d'abstinence pendant la période de traitement.

2.4 HYPOTHÈSE DE LA RECHERCHE

La NAC réduit la consommation d'alcool et le craving, et augmente le taux d'abstinence chez les patients souffrants d'un trouble grave de l'usage d'alcool.

2.5 BÉNÉFICES ATTENDUS ET RISQUES

2.5.1 Bénéfices individuels

Gestion du trouble de l'usage d'alcool avec un soutien psychosocial continu. Réduction de la consommation d'alcool et du craving; augmentation des jours d'abstinence. Augmentation de la qualité de vie.

2.5.2 Bénéfices collectifs

Amélioration de la prise en charge du trouble de l'usage d'alcool. Augmentation de la qualité de vie de l'entourage proche, diminution des coûts publics liés à la consommation excessive d'alcool (voir introduction).

2.5.3 Risques

Effets indésirables inattendus. Ces éventualités restent assez faibles car la NAC à forte dose est utilisé en milieu hospitalier depuis les années 70 pour l'intoxication aiguë au Paracétamol (à savoir, la dose initiale est de 140 mg d'acétylcystéine / kg de poids corporel, puis 17 fois 70 mg/kg de poids corporel toutes les 4 heures) (*RCP VIDAL 2019*) et à faible dose en médecine de ville comme mucolytique. De plus, des précédentes études cliniques à la dose que l'on souhaite utiliser n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables graves.

2.4 TYPE D'ETUDE

Étude de cohorte type essai clinique phase IIb randomisé, multi-centrique, en double aveugle, NAC versus placebo.

2.5 TAILLE DE L'ECHANTILLON

Le nombre de patients inclus dans cette étude a été calculé afin d'atteindre notre objectif principal, en utilisant comme critère principal le nombre de Heavy Drinking Day par mois (HDD/mois). Le calcul a été réalisé sur la base d'une étude similaire avec le nalméfène (75).

Sur la base de cette étude on établit l'hypothèse d'une réduction de 3 jours par mois du nombre d'HDD, avec un écart-type de 7.6, soit un effet par lequel la NAC diminue de 3 jours +/- 7.6 jours par mois le nombre de HDD. On établit également l'hypothèse d'un nombre important de patients "perdus de vue" en le fixant à 32%.

Dans ce cas, en estimant un risque alpha classiquement à 5% (risque de conclure à une différence entre deux traitements alors que cette différence n'existe pas) et une puissance statistique de 80%, le calcul statistique montre qu'il faudrait 300 patients (150/bras) pour montrer une différence de 3HDD par mois.

2. 6 CRITÈRES D'ELIGIBILITE

2. 6. 1 Critères'inclusion

- Âge de 18 à 70 ans (les deux inclus),
- Diagnostic d'un trouble grave de l'usage d'alcool selon les critères de la CIM-10 (Classification International de Maladies 10^{ème} édition, annexe II) et le DSM-5, ce dernier définit le trouble grave de l'usage de l'alcool par au moins 6 critères (annexes I et II);
- Questionnaire AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) avec un score supérieur à 16 (voir annexe VI),
- Consommation excessive d'alcool, définie comme ayant consommé plus de 60 g d'alcool par jour (hommes) ou de 40 g d'alcool par jour (femmes) pendant au moins 7 jours lors des 14 derniers jours (13) précédant l'inclusion.
- Patient avec une adresse et un numéro de téléphone stables,
- Nom et adresse d'un membre de la famille qui sera contacté en cas de perte de contact avec le patient,
- Patient couvert par l'assurance maladie française,
- Signature d'un consentement écrit.

2.6.2 Critères d'exclusion

- Maladie psychiatrique grave, par exemple, schizophrénie, psychoses paranoïaques, troubles bipolaires ou retard mental;
- Antécédent de maladie neurologique, y compris lésion cérébrale traumatique,
- Femmes en âge de procréer qui sont enceintes, en allaitement ou qui ont l'intention de

devenir enceinte dans les 9 prochains mois, ou qui n'utilisent pas de contraceptif (pendant toute la période d'étude);

- Patient présentant une pathologie cardiaque concomitante telle qu'une décompensation cardiaque, une angine de poitrine instable et / ou un infarctus du myocarde au cours des 12 derniers mois ; une hépatopathie alcoolique chronique décompensée, ou une autre pathologie grave (insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, ...).
- Pharmacothérapie concomitante indiquée pour le trouble de l'usage d'alcool: Disulfirame (Esperal®), naltrexone (Revia®), acamprosate (Aotal®), nalmefène (Selincro®) et baclofène (Lioresal®) ou un traitement avec l'un de ces composés dans un délai d'un mois avant l'inclusion;
- Incapable de parler et / ou de comprendre le français,
- Patient avec des antécédents d'allergie médicamenteuse à la NAC ou à l'un des autres composants du comprimé à administrer (voir chapitre 2.8),
- Le patient ne pourra pas participer simultanément à une autre recherche biomédicale (cette interdiction sera levée à l'issue de la dernière visite requise par le protocole),
- Majeurs sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice.

2.7 REMUNERATION

La participation des patients à l'étude restera entièrement volontaire, aucune compensation financière ne sera fournie dans le cadre de l'étude.

2.8 TRAITEMENTS CONCOMITANTS

- ✘ Par ses propriétés de chélateur, la NAC peut diminuer la biodisponibilité avec des sels des métaux lourds tels que l'or, le calcium et le fer. Pour précaution, il faudra séparer la prise de la NAC et celle des sels des métaux ou choisir autre voie d'administration.
- ✘ Les traitements antitussifs et la NAC ne doivent pas se prescrire simultanément car la diminution de la toux peut favoriser l'accumulation des sécrétions bronchiques.
- ✘ La prescription concomitante de nitroglicérine (vasodilatateur) et NAC induit de l'hypotension et cause la dilatation de l'artère temporale, entraînant des céphalées. S'il est indispensable d'administrer la nitroglicérine chez un patient sous NAC, la tension artérielle sera monitorée et le patient sera prévenu des possibles céphalées.

- ✘ La prise simultanée de la NAC par voie orale et des antibiotiques diminue l'efficacité de ces derniers. Il est recommandé de laisser un intervalle de 2 heures entre la prise de deux médicaments (RCP VIDAL 2019).
- ✘ La pharmacothérapie pour le trouble de l'usage d'alcool sera interdite pendant l'étude et pendant les 6 semaines qui précèdent la visite de recrutement (voir critères d'exclusion, chapitre 2.6.2)

2.9 RISQUE D'INTERACTION AVEC LES TESTS DE LABORATOIRE

La NAC peut interférer dans la méthode colorimétrique permettant le dosage de salicylate totaux, ainsi que dans le test permettant de déterminer le taux de cétone dans les urines.

2.10 CENTRES PARTICIPANTS

Nous compterons potentiellement avec la participation de 7 centres, dont 4 centres hospitaliers (CH) : Abbeville, Corbie, Roye-Montdidier et Doullens ; et 3 CHU : Amiens, Lille et Caen. Ces centres disposent d'un service d'addictologie et sont habilités pour réaliser de consultations en mode ambulatoire. Nous avons établi le nombre d'échantillon (N) par centre en tenant compte de leur capacité à recruter et suivre les patients, 25 patients pour les CH et les 50 patients pour les CHU (tableau 6).

Tableau 6. Nombre de recrutement (N) par centre associé

Ville	Echantillon (N)
AMIENS	50
ABBEVILLE	25
LILLE	50
CORBIE	25
ROYE-MONTDIDIER	25
DOULLENS	25
CAEN	50
TOTAL	300

2.11 PERSONNEL PARTICIPANT

- Investigateur principal et investigateurs associés (médecins spécialisés en addictologie),
- L'équipe de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) du CHU d'Amiens - Picardie:
 - Chef de projet,
 - Méthodologiste,
 - Pharmacien,
 - Technicien en recherche clinique,
- Promoteur et sponsor : le CHU d'Amiens-Picardie.

La formation des équipes médicales et paramédicales impliquées dans le projet sera dispensée par les investigateurs lors des visites de mise en place de l'étude, notamment en ce qui concerne les conditions d'administration des médicaments de l'essai (selon les besoins, en fonction des situations à risque).

2.12 TYPE DE FINANCEMENT

Ce projet s'inscrit dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique Inter-régionaux (PHRC-I).

2.13 CALENDRIER DE L'ETUDE

- Le début des inclusions commencera après l'obtention des autorisations réglementaires (CPP, Comité de Protection des Personnes/ ANSM, Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments) et après la signature des conventions entre le CHU d'Amiens et les différents centres participants au projet,
- La durée de la période d'inclusion totale est estimée à 4 ans,
- La participation des patients à l'étude aura une durée totale de 126 jours (4,5 mois), dont:
 - Semaine -2: Visite de recrutement, suivi de 2 semaines de réflexion, +/- 1 semaine,
 - Semaine 1: Visite de randomisation, remise des calendriers de suivi de consommation, et remise du traitement pour la 1ere semaine,
 - Semaine 2: visites de suivi et remise du traitement pour la 2eme semaine. Selon

le choix pratique des centres d'essai, cette visite peut être remplacée par un entretien téléphonique, dans ce cas le traitement de la semaine 2 sera également donnée lors de la visite de semaine 1,

- Semaine 3 : visites de suivi et remise du traitement pour la semaine 3 à 6 (soit 4 semaines de traitement),
- Semaine 6 : visites de suivi et remise du traitement pour la semaine 7 à 10 (soit 4 semaines de traitement),
- Semaine 10: visites de suivi et remise du traitement pour la semaine 11 et 12 (soit les 2 dernières semaines de traitement),
- Semaine 12 : visite de suivi (dernière semaine de traitement),
- Semaine 16 : visite de fin d'étude (1 mois après l'arrêt du traitement).

2.14 VISITES

Toutes les visites du patient (visite de dépistage, visite de randomisation, visites de suivi et visite de fin d'étude) seront réalisées par les médecins addictologues référents des patients (investigateurs associés) dans leurs centres respectifs d'exercice, en mode ambulatoire.

2.14.1 Visite d'inclusion

La visite d'inclusion aura lieu pendant l'hospitalisation ou lors d'une visite de suivi habituelle du patient et aura une durée de 2h. Après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion (voir chapitre 2.6), et après avoir fourni au patient des informations sur les objectifs et la procédure de l'étude, ainsi qu'une période de réflexion nécessaire (environ 2 semaines, +/- 1 semaine) les patients signeront le consentement éclairé. Lors de la visite de dépistage, seront réalisés les évaluations suivantes:

- Observation médicale incluant âge, sexe, tension artérielle, fréquence cardiaque, poids, taille et IMC, antécédents d'épilepsie et de delirium tremens et examen biologique incluant GGT, ASAT – ALAT et bilirrubine, et bHCG si femme en âge de procréer (annexe III),
- Vérification des traitements concomitants (voir chapitre 2.8),
- Évaluation de la dépendance à l'alcool par la méthode TLFB (Time Line Follow Back Procedure) et par les questionnaires suivants:

- Consommation d'alcool auto-déclarée selon la méthode TLFB, reportée sur un calendrier hebdomadaire de consommation (annexes IV). La méthode TLFB consiste en un entretien structuré, d'une durée entre 10 et 30 minutes, auquel l'examineur tente de reconstruire le profil de consommation d'alcool du patient au cours d'une période déterminée (76). Dans le cadre de notre étude, nous distribuons aux patients lors de cette visite des calendriers hebdomadaires de consommation d'alcool et nous demanderons de le remplir et de les rapporter lors de la visite de randomisation (deux semaines plus tard). Lors de la visite d'inclusion, le patient remplira un calendrier hebdomadaire de consommation d'alcool des deux semaines précédentes. Seuls les patients ayant au moins 7 jours de consommation excessive d'alcool lors des 14 derniers jours précédents à cette visite seront inclus dans l'étude (voir chapitre 2.6.1).

- Questionnaire MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) (77). Ce questionnaire fournit un entretien médical structurée compatible avec les critères diagnostiques du DSM-IV. Il utilise de deux à quatre questions filtres concernant chaque pathologie pour détecter les symptômes. Des questions supplémentaires sont posées lorsque les réponses à ces questions de filtrage ont été positives, afin de valider ou d'exclure le diagnostic concerné. Ce questionnaire comprend un total de 20 modules, qui peuvent être utilisés séparément. Dans cette étude nous allons utiliser un de ces modules, correspondant au diagnostic de "Alcool (dépendance/abus)" (annexe V), qui explore la période de la vie entière et actuelle (12 derniers mois).

- AUDIT (annexe VI). Cet outil de dépistage permet de détecter les signes d'une consommation d'alcool à risque et d'identifier une dépendance. Le format consiste en 10 questions, chacune d'entre elles valant entre 0 et 4 points. Les questions portent sur la fréquence de consommation d'alcool, les habitudes de consommation et la consommation excessive d'alcool. Les questions abordent également l'impact social et les dommages causés par une consommation excessive d'alcool. Les scores sont ensuite additionnés et présentés sur 40. Le score égal ou supérieur 16 est considéré comme un trouble de consommation d'alcool à risque élevé (78).

- OCDS (Annexe X). Cette auto-évaluation comprend 14 questions pour évaluer le comportement et la cognition vis-à-vis de l'alcool. Le OCDS offre une score du craving au cours des 7 jours précédents. Elle fournit une sous-échelle sur la pensée obsessionnelle et une sous-échelle sur le comportement compulsif, avec un score maximal de 10 (79).

2.14.2 Visite de randomisation

La visite de randomisation aura lieu deux semaines après la visite de dépistage et aura une durée de 1h30. Lors de cette visite, les patients bénéficieront d'une observation médicale, une évaluation du craving (questionnaire OCDS) et un soutien psychosocial (voir chapitre 3.1.3) centré sur l'observance du traitement et la réduction de la consommation d'alcool.

Ce jour, les patients seront distribués au hasard en deux groupes parallèles. La liste de randomisation est établie par le statisticien de la DRCI du CHU d'Amiens avant le début de la recherche. Les effectifs des 2 groupes de traitement seront équilibrés avec un ratio de 150:150. A l'aide d'un système informatique (Clinsight®), les investigateurs associés vérifieront les critères d'inclusion et d'exclusion et saisiront les données nécessaires pour permettre la randomisation. Lors qu'aucune incidence n'est détectée, le logiciel affichera le médicament à administrer au patient. Le deux groupe parallèle et le double aveugle sera respecté pendant le 24 semaines qui suit le début du traitement (lorsque la nature du traitement administré doit être révélée, l'investigateur suivra une procédure spécifique sur le système informatique). La posologie du médicament expérimental (NAC ou placebo) augmentera progressivement jusqu'à arriver à la posologie établie:

- 600 mg/j la semaine 1 (- /+ 2 jours), soit 1 seul prise le matin,
- 1200 mg/j la semaine 2 (- /+ 2 jours), soit 600 mg le matin et 600 mg le midi,
- et 2400 mg/j de la semaine 3 à la 12 (- /+ 2 jours), soit 1200 mg le matin et 1200 mg le midi (66).

2.14.3 Visites de suivi

Les visites de suivi auront lieu la 2, 3, 4, 8 et 12^{ème} semaine (voir chapitre 2.13), -/+ 2 jours, et auront une durée de 45 min. A chaque visite, les différentes variables de consommation

d'alcool (nombre de HDD, consommation totale quotidienne d'alcool et nombre de jours d'abstinence) seront calculées à partir du calendrier hebdomadaire de consommation d'alcool rempli par le patient au domicile (nous leur demanderons de rendre compte de leur consommation depuis la visite précédente).

De plus, les patients bénéficieront à chaque visite d'une observation médicale (les ATCD d'épilepsie et delirium tremens seront évalué depuis la dernière visite), une évaluation du craving (questionnaire OCDS), une évaluation de la sécurité de l'étude et un soutien psychosocial. Pour le contrôle de l'observance médicamenteuse, ils devront rendre les piluliers utilisés depuis la visite précédent.

2.14.4 Visite de fin d'essai

La visite de fin d'essai aura lieu 1 mois après l'arrêt du traitement (semaine 16). Lors de cette visite, nous réaliserons un examen médical et nous demanderons s'il a constaté des effets indésirables.

Tableau 7. Récapitulatif du suivi des patients

Temps (semaines)	S-2	S-1	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S16
Posologie NAC/ Placebo (Mg)	0	0	600	1200	2400	2400	2400	2400	2400	2400	2400	2400	2400	2400	0
Visite	X		X	X	X			X				X		X	X
Consentement éclairé			X												
Examen clinique	X		X	X	X			X				X		X	X
Recherche des effets indésirables				X	X			X				X		X	X
Calendrier consommation alcool	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
MINI	X														
OCDS	X		X					X				X		X	

2.15 RÈGLES D'ARRÊT DE LA RECHERCHE

La participation d'un patient à l'étude sera interrompue dans les situations suivantes :

- Retrait du consentement éclairé du patient,
- participation du patient à n'importe quel programme de soutien psychosocial autre que les entretiens de motivation prévus par l'étude,
- incapacité du patient à suivre le traitement et à se conformer à la prise en charge requise par le protocole,
- le patient rate deux ou plusieurs visites consécutives, requises par le protocole, malgré plusieurs tentatives de l'investigateur pour le contacter, par tous les moyens de communication disponibles,
- patient perdu de vue malgré plusieurs tentatives de l'investigateur pour le contacter par tous les moyens de communication disponibles.
- levé de l'anonymat du médicament par l'investigateur en raison d'un effet indésirable inattendu considéré comme grave,
- l'investigateur, le promoteur, le responsable de l' ANSM ou le CPP décident d'arrêter la recherche ou de retirer le patient de l'étude pour des raisons de sécurité, tel que l'apparition des effets indésirables graves persistants
- nouvelles données scientifiques rendant la poursuite de l'essai obsolète ou dangereuse,
- protocole complété pour le patient,
- fin de la recherche déclaré par le sponsor,
- déviations majeures au protocole (aspects réglementaires, critères d'éligibilité, critère principal, etc.),
- décès du patient.

2.16 METHODES DE SUIVI DE L'OBSERVANCE AU TRAITEMENT

Un tableau Excel de comptabilité des médicaments par patient sera remis à l'investigateur à chaque inclusion. L'investigateur sera chargé de compter les piluliers unités thérapeutiques rendues à chaque visite. Le document sera daté et signé et les données reportées dans un cahier d'observation électronique (e-CRF, Electronique Case Report Form).

2.17 CIRCUITS DES MEDICAMENTS

2.17.1 Fourniture des traitements expérimentaux

Les produits à l'étude, NAC et placebo, seront mis à disposition et conditionnés par un laboratoire (potentiellement le laboratoire italien Zambon) sous la forme de comprimés effervescents contenant soit 600mg de NAC soit du placebo. L'entreprise ZAMBON a déjà fournis la NAC et le placebo dans le projet NOISE-PD visant à étudier l'effet de la NAC chez des patients parkinsoniens souffrant de Troubles du Contrôle des Impulsions et ce projet est actuellement en cours de réalisation au CHU d'Amiens. Nous avons pris contact avec l'entreprise Zambon France, qui est en train d'étudier un partenariat avec nous et la faisabilité de fournir la NAC et le placebo pour ce projet.

Les comprimés de NAC et de Placebo ne sont différenciables. Le conditionnement primaire de la NAC/Placebo est un blister de 2 comprimés. Le conditionnement secondaire est une boîte renfermant 15 blisters de 2 comprimés. Le produit est ensuite livré à la pharmacie à usage intérieur (PUI) du CHU Amiens-Picardie qui met en insu et étiquette les traitements à l'étude. La PUI du CHU d'Amiens fourni ensuite les pharmacies des centres participants à l'étude en traitements expérimentaux.

2.17.2 Mise en insu et étiquetage des traitements expérimentaux

La mise en insu des conditionnements et l'étiquetage complémentaire des produits à l'étude sont effectué par la PUI du CHU Amiens-Picardie. La mise en insu consiste à étiqueter et à numéroter les conditionnements primaires et secondaires selon une liste de correspondance entre les conditionnements numérotés et la nature des traitements (NAC / Placebo) transmise par l'unité de Biostatistiques du CHU d'Amiens.

Le conditionnement primaire (blister) et le conditionnement secondaire (boîte) sont destinés à rester associé. Le traitement sera dispensé avec le conditionnement secondaire (boîte) au patient. L'étiquetage du conditionnement secondaire comporte les mentions réglementaires pour une utilisation dans le cadre d'une recherche biomédicale:

- Nom, adresse et numéro de téléphone du promoteur (le CHU d'Amiens-Picardie).

- N-acétylcystéine 600 mg ou placebo, le nombre de comprimés effervescents contenu dans la boîte de traitement.
- Numéro de traitement et la date de péremption
- Nom du protocole : ALCONAC et N°Eudra-CT (European Clinical Trials Database)
- Numéro du patient
- Nom de l'investigateur
- Mention " Pour recherche biomédicale uniquement "
- Conservation à température ambiante
- Mention " Ne pas laisser à la portée des enfants "

L'étiquetage du conditionnement primaire comporte les mentions réglementaires pour une utilisation dans le cadre d'une recherche biomédicale :

- Nom du promoteur (le CHU d'Amiens-Picardie).
- Comprimé effervescent de N-acétylcystéine 600 mg ou placebo
- Numéro de traitement, numéro de lot et la date de péremption
- Nom du protocole: ALCONAC

2.17.3 Stockage des traitements expérimentaux

Les médicaments expérimentaux ne nécessitent pas de conditions de conservation spécifique. Dans l'attente de leur dispensation, les traitements expérimentaux sont stockés à température ambiante dans les pharmacies des centres participants dans un espace à accès sécurisé.

2.17.4 Dispensation des traitements expérimentaux

Les traitements sont dispensés par les pharmacies des centres conformément au protocole sur présentation d'une ordonnance nominative. Le numéro de conditionnement attribué au patient via le système Clinsight® lors de la visite doit être respecté.

2.17.5 Retour des traitements expérimentaux par les patients

Les patients rapporteront leur traitement à la prochaine visite. Les blisters utilisés et ceux contenant des comprimés non utilisés par le patient sont retournés à la fin du traitement auprès de l'investigateur et/ou de la PUI afin d'assurer la comptabilité des unités thérapeutiques.

2.17.6 Destruction des traitements expérimentaux

Les médicaments étant prescrits dans le cadre d'un essai clinique, la comptabilité des traitements doit être réalisée par les centres participants.

2.18 DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

2.18.1 Accès aux données

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

2.18.2 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source (tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche) prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité

ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Pour assurer la confidentialité des données, l'identification du patient sera réalisé par:

- leurs initiales: la première lettre du nom de famille et la première lettre du prénom ou deux prénoms,
- pn numéro d'étude à 5 chiffres: numéro à 2 chiffres correspondant au numéro du centre d'étude, suivi d'un numéro à 3 chiffres de 001 à 999 attribué par ordre d'inclusion à l'étude.

Le sponsor veillera à ce que chaque participant à l'étude ait consenti par écrit à l'accès à ses données personnelles, ce qui est strictement nécessaire pour le contrôle de la qualité de l'étude. Aisi, le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

2.19 CONTRÔLE ET ASSURANCE QUALITÉ

2.19.1 Consignes pour le recueil des données

Toutes les informations requises par le protocole devront être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

2.19.2 Suivi de la recherche

Le suivi de la recherche sera assuré par un technicien de recherche clinique. Il sera chargé, auprès de l'investigateur coordonnateur, de :

- la logistique et la surveillance de la recherche,
- l'établissement des rapports concernant son état d'avancement,
- la vérification de la mise à jour du cahier d'observation (demande d'informations complémentaires, corrections,...),
- l'envoi des prélèvements,
- la transmission des EIG au promoteur.
- Il travaillera conformément aux procédures opératoires standardisées, en collaboration avec l'attaché de recherche clinique délégué par le promoteur.

2.19.3 Contrôle de qualité

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus:

- consentement éclairé,
- respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies,
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation: exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...),
- gestion des produits éventuels.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

2.19.4 Gestion des données

La gestion de données sera défini conjointement entre l'investigateur coordonnateur et le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (méthodologiste, data manager et statisticien).

2.19.5 Audit et inspection

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur. Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

2.20 AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, feront l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM. Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, seront communiquées au CPP à titre d'information.

Tous les amendements seront validés par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP et à l'ANSM. Tous les amendements au protocole devront être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engageront à en respecter le contenu. Tout amendement qui modifie la prise en charge des patients ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fera l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

2.21 CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNÉES RELATIVES À LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche seront archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- ✓ Par les médecins investigateurs:
 - pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche:
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - Les cahiers d'observation (copies)
 - Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
 - pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche:
 - L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

- ✓ Par le promoteur:
 - pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche:
 - Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - L'original des cahiers d'observation
 - Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
 - pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche:
 - Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants
 - Les documents relatifs aux événements indésirables graves

Tous ces documents seront sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage. Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

2.22 GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX

2.22.1 Responsabilités de l'investigateur

L'investigateur évalue chaque événement indésirable au regard de sa gravité. Il doit notifier au promoteur, sans délai à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient:

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche,
- sans limitation de durée lorsqu'il est susceptible d'être dû au protocole.

L'investigateur doit donc déclarer tout événement indésirable grave, que celui-ci soit en lien ou non avec la recherche. L'investigateur doit indiquer sur la déclaration le lien de causalité qu'il établit entre l'événement indésirable grave et la recherche:

- non lié (dans ce cas indiqué la causalité, par exemple maladie associée),
- lié à la recherche mais non lié au médicament expérimental (lié à la procédure, à la maladie de l'essai,...)
- lié au médicament expérimental.

Une déclaration initiale doit comporter, en plus du lien de causalité, les informations minimales suivantes pour être prise en compte par la vigilance des essais cliniques :

- un patient identifié par ses initiales et/ou son numéro d'identifiant dans l'étude avec son âge (mois et année de naissance) et son sexe ;
- un événement indésirable grave avec description, critère de gravité, date de début et évolution (guérison sans séquelle avec la date, guérison avec séquelle avec la date, guérison en cours, en cours, inconnue) ;
- un médicament sauf si l'essai est en aveugle ;
- un déclarant (un investigateur listé dans la feuille de délégation de tâches avec nom manuscrit lisible, signature et date de signature).

Cette déclaration initiale doit par ailleurs si possible comporter les informations suivantes (liste non exhaustive) :

- les antécédents du patient ;

- les traitements concomitants ;
- dans l'idéal joindre un compte rendu d'hospitalisation anonymisé.

Si ces informations ne sont pas disponibles lors de l'envoi de la déclaration initiale elles devront faire l'objet d'un suivi de déclaration. Tous les événements devront être suivis jusqu'à la complète résolution et cette dernière devra être indiquée à la vigilance des essais cliniques par un suivi de déclaration dès que connue.

La survenue d'une grossesse dans la période ou au décours immédiat d'une recherche, ne constitue pas un effet indésirable grave. Cependant, une grossesse doit être notifiée selon les mêmes modalités qu'un effet indésirable grave car elle fera l'objet d'un suivi particulier jusqu'à son issue. Toute anomalie constatée sur le fœtus ou l'enfant sera alors notifiée. Toute interruption volontaire de grossesse, interruption médicale de grossesse ou fausse couche doit faire l'objet d'une notification de grossesse, et si elle a nécessité une hospitalisation, elle doit être transmise selon les mêmes modalités qu'un effet indésirable grave.

Tableau 8. Récapitulatif des obligations de déclaration de l'investigateur

TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITÉS DE NOTIFICATION	DÉLAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
Événement indésirable	- eCRF	Pas de notification immédiate
Événement indésirable grave	- eCRF - Rapport écrit si nécessaire* - Compte rendu hospitalisation*	Sans délai
Fait nouveau	- Formulaire de déclaration - Rapport écrit si nécessaire*	Sans délai
Grossesse	- Formulaire de déclaration*	Dès confirmation de la grossesse

* : tout document comportant des informations sur l'identité du patient devra être anonymisé et devra comporter uniquement les initiales des patients et sa date de naissance avec mois et année.

2.22.2 Responsabilités du promoteur

2.22.3 Réception et évaluation des déclarations des événements et des effets indésirables

Le promoteur évalue la sécurité de chaque médicament expérimental de façon continue tout au long de la recherche. Il met en place un dispositif et des procédures écrites permettant de garantir la qualité du recueil, de la documentation, de l'évaluation, de la validation, de l'archivage et de la déclaration des cas d'événements et d'effets indésirables ainsi que des faits nouveaux mentionnés à l'article L. 1123-10 du code de la santé publique.

Le promoteur évalue chaque événement indésirable rapporté par un investigateur au regard de sa gravité. Pour chaque événement indésirable grave, il évalue le lien de causalité avec le médicament expérimental et les autres traitements éventuels ainsi que le caractère inattendu de ces événements. Lorsque les évaluations du lien de causalité réalisées par l'investigateur et le promoteur diffèrent, elles sont toutes deux mentionnées dans la déclaration prévue à l'article R. 1123-54 du code de la santé publique.

2.22.4 Déclaration et enregistrement des effets indésirables graves inattendus et des faits nouveaux

Le promoteur déclare toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu du médicament à l'ANSM et au CPP compétent dans les délais suivant :

- 1° dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis en danger la vie sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance ;
- 2° dans le cas des autres effets indésirables graves inattendus au plus tard dans un délai de quinze jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance.

Le promoteur déclare sous forme d'un rapport de suivi à l'ANSM et au CPP compétent les informations complémentaires pertinentes concernant les effets indésirables graves inattendus. Dans le cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger, ces informations complémentaires sont notifiées dans un délai de huit

jours à compter de la déclaration mentionnée au 1°. Dans les autres cas de suspicion d'effet indésirable grave inattendu et en cas de faits nouveaux, les informations complémentaires pertinentes sont transmises dans un nouveau délai de huit jours à compter de la déclaration mentionnée au 2°.

Le promoteur enregistre également dans la base de données EudraVigilance toutes les suspicions d'effet indésirable grave inattendu du médicament au plus tard dans un délai de 7 jours calendaires à compter du moment où il en a connaissance pour les effets indésirables graves inattendus ayant entraîné la mort ou mis en danger la vie et au plus tard dans les 15 jours calendaires à compter du moment où il en a connaissance pour les autres critères de gravité. Les informations complémentaires pertinentes seront enregistrées dans la base de données EudraVigilance dès que possible est au plus tard dans un délai de 8 jours après la déclaration initiale. Le promoteur informe sans délai l'ANSM et le comité de protection des personnes compétents des faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises.

De plus, à la date anniversaire de l'autorisation de l'étude par l'ANSM, le promoteur rédige un rapport annuel de sécurité comprenant:

- la liste des effets indésirables graves susceptibles d'être liés à la recherche incluant les effets graves attendus et inattendus,
- une analyse concise et critique de la sécurité des participants se prêtant à la recherche.

Ce rapport est envoyé à l'ANSM et au CPP compétent dans les 60 jours suivant la date anniversaire de l'autorisation de l'étude par l'ANSM.

2.23 L'ANALYSE DES DONNÉES

L'analyse statistique sera effectuée à l'aide de la version 9.2 de SAS® (SAS Institute, Cary, NC). Les variables quantitatives seront exprimées comme la moyenne \pm écart type et la médiane (minimum - maximum). Les variables qualitatives seront exprimées en pourcentage avec un intervalle de confiance de 95%.

2.23.1 Analyse du critère principal

- ✓ Le critère d'évaluation principal (nombre de HDD/semaine) sera analysé par un test de Student ou un test de rang (le Wilcoxon) pour des échantillons indépendants présentant un risque alpha bilatéral de 5%.
- ✓ Pour évaluer l'effet centre (possible biais d'hétérogénéité entre les centres), nous allons utiliser le modèle mixte ANOVA ou un grappe (test de Wilcoxon).
- ✓ L'hypothèse nulle (la réduction du nombre de HDD/semaine identique entre les 2 bras) sera rejetée au profit de l'hypothèse alternative (la réduction du nombre de HDD/ semaine différente entre les 2 bras) avec un test de Student ou de Mann -Test blanc, le cas échéant, avec un risque alpha bilatéral de 5%.
- ✓ Si plus de 5% des patients ne sont pas évaluables à 6 mois (possible biais de perte de vue), une analyse de sensibilité sera effectuée à l'aide d'une imputation multiple avec 3 répétitions (ou plus, selon la fréquence des données manquantes).

2.23.2 Analyse des paramètres secondaires

- La consommation d'alcool quotidienne, les nombres de jours de consommation d'alcool par semaine, les jours de consommation à risque élevé d'alcool (HDD) après 6 mois de traitement et les jours d'abstinence totale après 6 mois de traitement sera comparée entre les deux bras avec le test de Student et le test de Wilcoxon pour échantillons indépendants.
- Les résultats du questionnaire d'évaluation de Craving (OCDS) à chaque visite sera comparé entre les deux bras avec le test de Student avec ajustement du risque alpha en utilisant la méthode de Bonferroni.
- Les résultats du questionnaire d'évaluation de Craving (OCDS) globale et le questionnaire d'évaluation de la qualité de vie (version abrégée) SF 12 seront comparés entre les deux bras à l'aide d'un modèle d'analyse mixte de la variance.

2.24 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES ET RÉGLEMENTAIRES

Le promoteur et les investigateurs s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1^{er} mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la

déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Le CHU d'Amiens, promoteur de cette recherche, souscrira un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de la SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles) conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la santé publique. Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche feront l'objet d'un traitement informatisé au CHU d'Amiens dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU d'Amiens a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ». Cette recherche sera enregistrée dans la base européenne EudraCT, conformément à l'art. L1121.15 du code de la santé publique, et sur le site <http://clinicaltrials.gov/>.

2.25 RÈGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

2.25.1 Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs sera réalisée par le CHU d'Amiens. Cette analyse donnera lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente. Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche devra recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionnera le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation du laboratoire fournisseur des traitements expérimentaux et du CHU d'Amiens (source de financement). Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication du ICMJE (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals) d'avril 2010.

2.25.2 Communication des résultats aux patients

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

2.25.2 Cession des données

Le recueil et la gestion des données seront assurés par le CHU d'Amiens. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche seront ainsi décidées par le promoteur de la recherche et feront l'objet d'un contrat écrit.

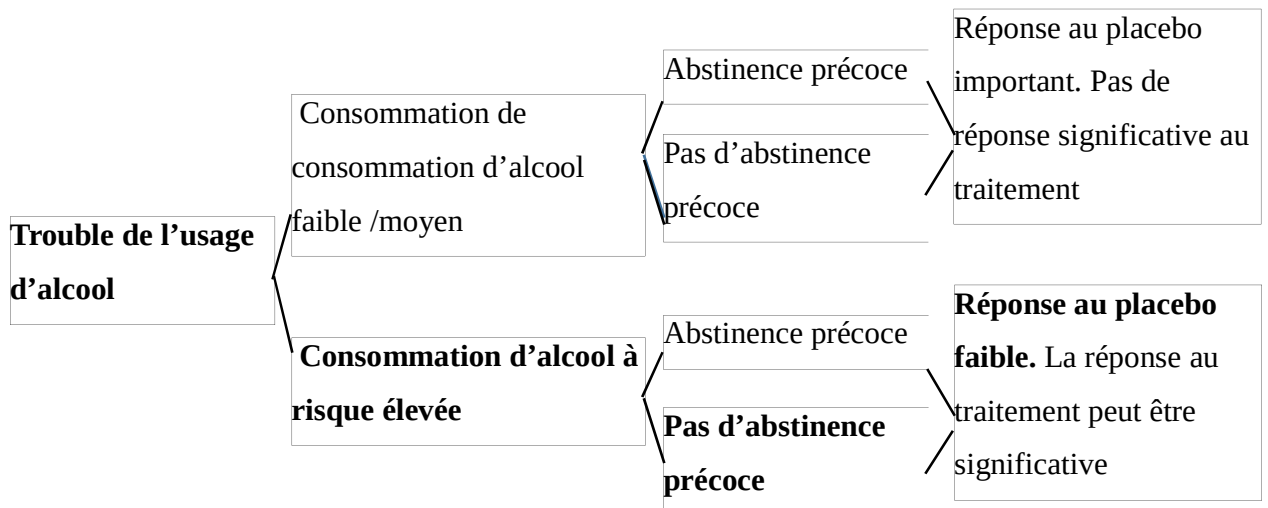
3 DISCUSSION

3.1 BIAIS DE SÉLECTION

Les patients abstinents précoces (ceux qui sont abstinents ou qui ont diminué leur consommation d'alcool au cours des deux semaines qui précèdent le début du traitement) seront pris en compte dans notre étude. Ces patients risquent d'avoir une réponse plus élevée au placebo que le reste des patients, ce qui aura un impact sur la qualité des résultats (13). Selon la littérature (figure 2), les patients avec une consommation à risque faible ou moyen ont une réponse plus importante au placebo par rapport aux patients à risque élevé (population de notre étude). De ce fait, malgré ce biais, nous pourrions démontrer le potentiel effet de la NAC.

Cette étude correspond aux patients rencontrés "en vrai vie" de pratique clinique. Pour diminuer ce biais, nous pourrions néanmoins proposer comme critère d'exclusion les patients qui ont réussi à se sevrer ou à diminuer leur consommation d'alcool (à moins de 3 HDD/semaine) au cours du temps compris entre la visite de dépistage et le début du traitement.

Figure 2. Réponse au placebo suivant la consommation d'alcool (13)

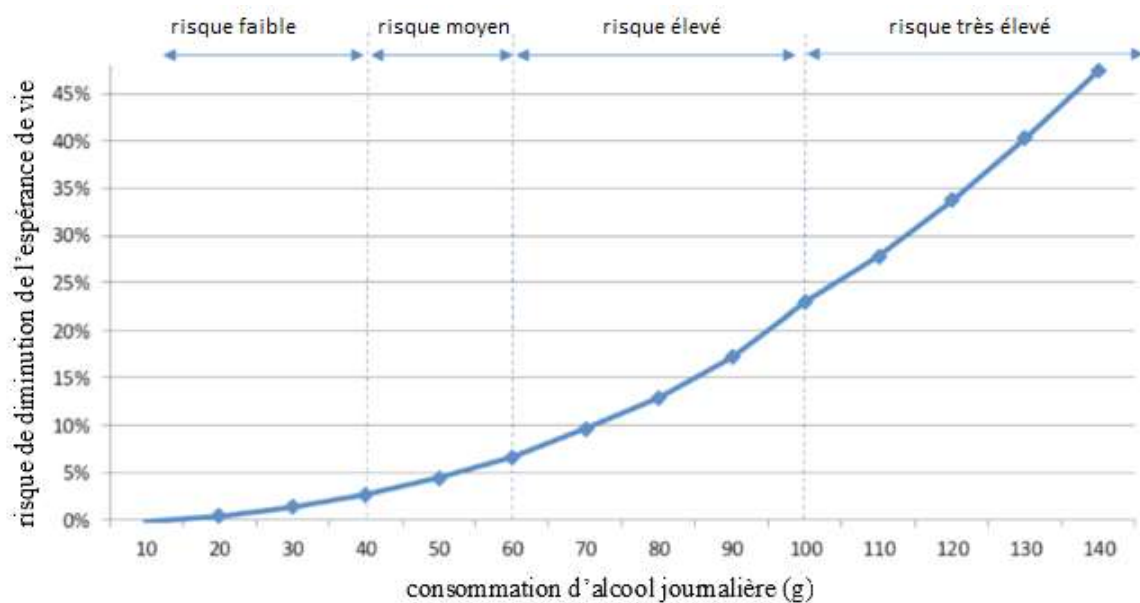


3.2 BIAIS DE MESURE

3.2.1 Heavy Drinking Days (HDD)

Les patients avec troubles grave de l'usage d'alcool consomment des quantités bien plus élevées que celles établies par le paramètre que nous avons choisi pour mesurer l'objectif principal de notre étude (les HDD, définies par la consommation de 60 et 40 mg ou plus d'alcool par jour pour les hommes et pour les femmes respectivement). Une partie de ces patients diminueront leur consommation d'alcool et cela ne sera pas observé statistiquement car les chiffres seront au - dessus de la baseline (c'est à dire, ils ne diminueront pas les HDD/semaine malgré qu'ils aient diminué leur consommation d'alcool quotidienne) Or, il est démontré que toute réduction dans la consommation d'alcool améliore la morbi-mortalité liée à l'alcool.(figure 3).

Figure 3 Risque de diminution de l'espérance de vie suivant la consommation d'alcool. A noter, la consommation d'alcool n'est pas ajusté au poids corporel (13)



Pour diminuer ce biais de mesure nous allons enregistrer ainsi la consommation quotidienne totale d'alcool et le nombre de jours de consommation d'alcool par semaine (chapitre 2.3.2). Nous avons choisi le HDD comme critère de jugement pour des raisons statistiques (étude avec une puissance de 80%, voir chapitre 2.5) et de faisabilité, car les autres critères de jugement envisagé auraient augmenté excessivement la taille de l'effectif:

- L'estimation de l'effectif utilisant la consommation d'alcool comme critère principal est de 524 patients (238/bras) pour montrer une différence de 15 g en tenant compte de 30% de perdus de vue, en supposant un écart type égal à 40.8g, un risque alpha bilatéral de 5% et une puissance de 80%.
- Si on utilise la consommation et le HDD comme critères principaux, il faudrait 538 patients (169/bras) pour montrer une différence de 15g en consommation totale et de 3 HDD en tenant compte de 30% de perdus de vue, en supposant un écart type égal à 40.8 g pour la consommation et un écart type égal à 10.2 pour le HDD, un risque alpha =5% bilatéral, une puissance = 80% et une corrélation de 0.7 entre consommation et HDD.

3.2.2 Méthode TLFB

De plus, le HDD sera mesuré à partir de calendriers de consommation d'alcool hebdomadaires suivant la méthode TLFB remplis à domicile par les patients eux mêmes (voir chapitre 2.14.1). Cette méthode, aussi employée dans d'autres études similaires (66, 67) repose sur la rigueur et la bonne foi des patients, ce qui introduit un biais (c'est le cas pour tous les médicaments).

Un suivi rigoureux nécessiterait soit de contrôler par une personne extérieure la consommation d'alcool du patient 24h/24h, soit de mesurer des biomarqueurs (par exemple, alcoolémies quotidiennes), ce qui demande des moyens qui n'existent pas actuellement. De ce fait, nous nous sommes limité à l'outil des calendriers de consommation hebdomadaires.

3.3 PSYCHOTHÉRAPIE

La prise en charge psychosociale des patients s'avère indispensable pour créer une alliance thérapeutique et que l'étude se déroule correctement : inclusion des patients, prise du médicament adéquate, remplissage des questionnaires, équilibre psychique du patient. Le patient alcoolique s'est créé sur une longue période un mode de vie autour de la consommation d'alcool. Cela amène des modifications au niveau de sa vie relationnelle, ses habitudes, son intégration sociale, son image. L'arrêt ou la diminution de la consommation va provoquer un déséquilibre nécessitant une réadaptation, parfois difficile et longue. La perception du patient de sa propre réalité, la prise de conscience de sa problématique, peut être traumatisante et un refus de soins peut survenir lors de l'étude comme mode de défense (80).

Une des stratégies envisagées pour motiver les patients au suivi médical est la mise en place d'une psychothérapie. Les consultations seront menées par des thérapeutes qui auront une formation clinique et un exercice de la psychothérapie différents. Cela aurait un impact sur l'évolution des patients et, conséquemment, sur la qualité des résultats de notre étude.

De plus, il existe un effet thérapeutique non spécifique avant la randomisation (81). Une étude de nalmefène (75) a montré une réduction de la HDD et de la consommation d'OH entre la sélection des patients et la randomisation: 33 % des patients ont réduit leur consommation avant de commencer le traitement. Néanmoins, en prenant en compte cette réponse non – spécifique, nous pourrions voir s'il existe des différences parmi les patients des deux groupes (expérimental et contrôle) que n'ont pas modifié leur consommation avant le traitement.

Une manière de contrôler ce paramètre serait de standardiser la méthode d'entretien. Aujourd'hui, il existe une thérapie psychosocial pour les patients avec troubles d'usage de substances en association avec la pharmacothérapie, la thérapie BRENDA, acronyme des six composantes (82):

- évaluation **B**io-psychosociale
- informer (« **R**eport » en anglais) le patient sur la prise en charge
- compréhension **E**mpathique de la situation du patient
- **N**écessité de la volonté du patient et du thérapeute
- **D**onner des informations claires au patient sur comment collaborer
- évaluer (« **A**ssess » en anglais) l'évolution du patient pour offrir des choix thérapeutiques adaptés aux besoins individuel

Il s'agit d'une prise en charge thérapeutique centrée sur les besoins médicaux et psychologiques de chaque patient. Une fois maîtrisée, la méthode BRENDA peut être réalisée en 15 minutes. Néanmoins, cette méthode d'entretien ne peut être réalisé que si le thérapeute y est formé, ce qui n'est pas le cas dans les centres où nous allons participer. L'investigateur principal du projet a été formé à la méthode BRENDA par vidéo-conférence par un laboratoire pharmaceutique et il mettra en place la formation nécessaire aux médecins de centres participants. Cette formation est envisageable avec l'organisation et l'investissement nécessaires. D'une part, il faudra l'accord et l'intérêt des thérapeutes et, d'autre part, le temps et le financement correspondant de la part du promoteur.

3.4 IMPLICATIONS ÉTHIQUES

Aujourd'hui, il existe déjà un médicament sur le marché, le nalmefène, qui potentiellement a une efficacité pour réduire la consommation d'alcool et le craving. De ce fait, proposer en première intention à un patient l'essai NAC versus placebo lors qu'il existe d'autres thérapeutiques reconnues pourrait poser une problématique éthique. Néanmoins, nous pouvons argumenter la non réalisation d'une bithérapie nalmefène plus NAC:

- ✓ les effets indésirables du nalmefène car les sujets seraient exposés aux effets indésirables des deux produits,
- ✓ effets thérapeutiques modérés du nalmefène. La perte de chance de recevoir le nalmefène est gagné par l'effet placebo lié à la participation à l'essai clinique.
- ✓ l'indication du nalmefène n'est pas exactement la même que celui de la NAC. Le nalmefène ne peut être prescrit qu' aux patients ne pouvant être abstinent pendant 15 jours (aucun bénéfice chez les patients qui réussissent à rester abstinents), bien-que la NAC peut être prescrit chez des patients qui peuvent être abstinent et cela diminuerait leur craving et augmenterait leur qualité de vie.

Une suggestion serait de suivre le schéma NAC versus placebo ou NAC versus nalmefène après l'échec d'une première thérapeutique (patients qui ont montré une résistance au traitement par nalmefène) cela ne semble pas envisageable pour notre étude car les inclusions seraient difficiles pour obtenir des résultats significatifs (qualité de l'étude et impact mineurs).

3.5 DOSE DE LA NAC

Nous avons choisi une dose de 2400 mg de NAC sur la base des résultats d'études antérieures (66, 67) mais une dose plus élevée pourrait être plus efficace. Bien que les effets indésirables entraînés par la NAC ne soient pas fréquents ou graves, il est éthiquement préférable de prescrire les médicaments à la dose minimale possible.

Les résultats des études publiées étudiant l'efficacité de la NAC dans le trouble de l'usage d'alcool sont encore limités. Deux essais cliniques ont utilisé la NAC à 2400 mg (66, 67) et seulement un d'entre eux a montré une diminution dans la consommation d'alcool. Un autre essai clinique enregistré sur « Clinicaltrial.gov » (68) traitant les patients par la NAC à 3600

mg n'a pas montré de différences significatives dans la consommation d'alcool, et a déclaré des effets indésirables similaires dans le groupe expérimental et le groupe contrôle.

3.6 OBSERVANCE AU TRAITEMENT

L'observance au traitement est un élément indispensable pour la qualité des résultats. Les patients rendront les piluliers vides à chaque visite, une méthode de vérification simple, non invasive et pas chère, mais elle ne nous confirme pas la prise réelle du médicament expérimental. Pour diminuer la mauvaise observance au traitement et les pertes de vue (estimés à 30%) les patients devront être informés depuis le début de l'essai des possibles effets indésirables. Il est possible de prescrire systématiquement un traitement anti-spasmodique pour symptômes gastro-intestinaux et un traitement antalgique pour les céphalées à prendre en cas d'apparition des symptômes pour éviter l'abandon de la thérapie

Il est important de tenir compte des différentes formes galéniques des traitements expérimentaux. Les excipients peuvent aussi produire des effets indésirables (83) affirme que l'ingestion de la NAC en soi n'a pas été associée à l'apparition de symptômes gastro-intestinaux indésirables, ce qui indique que les symptômes gastro-intestinaux observés au cours des essais étaient soit dus à l'ingestion de la préparation dispensée (contenant la NAC ou pas, c'est à dire les placebos), soit n'étaient pas liés au traitement. En accord avec cette interprétation, aucun effet indésirable n'a été signalé lors d'un récent essai clinique de phase II sur la fibrose kystique dans lequel la NAC (ou un placebo) avaient été administrés par voie orale sous forme de comprimés effervescents aromatisés sans lactose à 2700 mg/ j pendant 24 semaines (84).

Dans le cadre de notre étude, si nous utilisons les médicaments fournis par le laboratoire ZAMBON, la composition du traitement à l'étude (NAC 600 mg effervescent) sera: sodium bicarbonate, acide citrique anhydre, arôme de citron et aspartame; et la composition du traitement de comparaison (placebo de la NAC 600 mg effervescent) sera la même (document interne fourni par le laboratoire).

3.7 STRATÉGIES POUR MOTIVER LE PERSONNEL

Nous espérons que notre projet soit accepté en tant qu'un PHRC – I, une étude académique dont le budget est de 300000 euros de subvention maximum. Les professionnels ne seront

pas rémunérés lors de l'étude (contrairement aux études financées par les laboratoires pharmaceutiques) ce qui peut limiter leur motivation.

Nous choisirons des professionnels motivés par le progrès de la science et par la recherche. Il sera indispensable de donner aux participants, aussi bien aux professionnels qu'aux patients, une explication complète sur les objectifs de l'étude, les avantages et les inconvénients, le contexte dans lequel l'étude se situe aujourd'hui et le potentiel impact sur la prise en charge des patients avec troubles graves de l'usage d'alcool. De plus, pour encourager les professionnels à participer et à s'investir dans l'étude, nous allons leur proposer d'ajouter leurs noms à la publication.

3.8 HÉTÉROGENEITÉ DES PATIENTS

L'un des principaux obstacles à l'utilisation de médicaments pour traiter le trouble de l'usage d'alcool est le fait que, en raison de l'hétérogénéité des patients, tous les médicaments ne seront pas efficaces chez tous les patients et dans toutes les circonstances. Il est donc intéressant de continuer les recherches pour avoir la possibilité de choisir parmi une variété de traitement et personnaliser ainsi le choix du médicament (85).

CONCLUSION

L'amélioration de la prise en charge des patients souffrants d'un trouble de l'usage d'alcool est un objectif primordial pour la santé publique en raison des conséquences de morbi-mortalité liés à cette pathologie. Selon la littérature, la NAC est un traitement prometteur dans le trouble de l'usage des substances pour la diminution du craving. Cette molécule est bien tolérée et disponible sur le marché à faible coût.

Le protocole que nous proposons correspond à un essai clinique phase II randomisé, multicentrique, en double aveugle, NAC versus placebo. Ce projet s'inscrit dans le cadre d'une soumission au Programme Hospitalier de Recherche Clinique Inter-régionaux (PHRC-I).

Malgré ces limites, cette étude devrait fournir des informations sur l'efficacité de la NAC dans la diminution de la consommation d'alcool et l'amélioration de la qualité de vie chez les patients souffrant d'un trouble grave de l'usage d'alcool.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Nguyen-Thanh V, Guignard R. Consommation d'alcool, comportements et conséquences pour la santé en France. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire Santé publique France 2019; N° 5-6
- (2) Ramoz N, Gorwood P. Genetic factors in alcohol dependence. Presse Med. 2018 ; Vol 47, p 547-553
- (3) Laqueille X, Lacombe M, Dervaux A. Aspects épidémiologiques de l'alcoolodépendance. Presse Med 2018 ; 47 :6.
- (4) Raye Z, Litten PhD, Bonnie B, Wilford MS, Daniel E, Falk PhD, Megan L, Ryan MBA & Joanne B, Fertig PhD. Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: An evaluation of clinical efficacy and safety, Substance Abuse 2016; 37:2, 286-298
- (5) Olive MF, Clewa RM, Kalivas PW, Malcolm RJ. Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioral addictions. Pharmacol Biochem Behav 2012; 100:801-810.
- (6) GC. Quintero. Role of nucleus accumbens glutamatergic plasticity in drug addiction. Neuropsychiatr Dis Treat 2013; 9:1499-1512.
- (7) Quintanilla ME, Rivera-Meza M, Berrios-Carcamo P, Salinas-Luypaert C, Herrera-Marschitz M, Israel Y. Beyond the "First Hit": Marked Inhibition by N-Acetyl Cysteine of Chronic Ethanol Intake But Not of Early Ethanol Intake. Parallel Effects on Ethanol-Induced Saccharin Motivation. Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(5):1044-51
- (8) Lebourgeois S, Gonzalez-Marin M, Jeanblanc J, Nassila M, Vilpoux C. Effect of N-acetylcysteine on motivation, seeking and relapse to ethanol self-administration. Addiction Biology 2017; doi:10.1111/adb.12521
- (9) Gerber JG, MacDonald JS, Harbison RD, Villeneuve JP, Wood AJ, Nies AS. Effect of N-acetylcysteine on hepatic covalent binding of paracetamol (acetaminophen). Lancet 1977; 1:657-658
- (10) Baromètre santé 2017. Questionnaire. Saint-Maurice : Santé publique France 2017 ; 53p.
- (11) WHO. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm. World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2000
- (12) EMA. Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. European Medicines Agency: London, UK. 2010

- (13) Van denBrink W, Giovanni A, Aubin HJ, Benyamina A, Caputo F, Dematteis M, Gual A. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. *Addiction Biology* 2018; 23: 969-986
- (14) C. Bonaldi, C. Hill. La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015. *Bull Epidémiol Hebd.* 2019; (5-6):97-108.
- (15) Kozak M, Piegza M, Scislo P, Badura-Brzoza K. Socio-demographic indicators of alcohol dependence in patients treated for addiction in a post-industrial city 2019 ; *Int J Psychiatry Med.* 2011; 42(3): 227–266
- (16) H. Klingemann, G. Gmel. Mapping the social consequences of alcohol consumption. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers 2001
- (17) Rehm J, Zatonksi W, Taylor B, Anderson P. Epidemiology and alcohol policy in Europe. *Addiction* 2011; 106 (Suppl1), 11–19.
- (18) Roerecke M, Gual A, Rehm J. Reduction of alcohol consumption and subsequent mortality in alcohol use disorders: systematic review and meta-analyses. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (12)
- (19) Adamson SJ, Heather N, Morton V, Raistrick D. Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes. *Alcohol Alcohol* 2010; 45,136–142
- (20) HAS – Haut Autorité de Santé. Recommendation relative à la prise en charge à titre dérogatoire de Lioresal et de Baclofène Zentiva (Baclofène) dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir21/annexe_baclofene_rtu_cd_du_20170426_maj.pdf. Accédé le 5 mars 2019.
- (21) Palpacuer, C., Duprez, R., Huneau, A., Locher, C., Boussageon, R., Laviolle, B. Pharmacologically controlled drinking in the treatment of alcohol dependence or alcohol use disorders: A systematic review with direct and network metaanalysis on nalmefene, naltrexone, acamprosate, baclofen and topiramate. *Addiction* 2017 ; 1–18.
- (22) Kranzler HR, Feinn R, Morris P, Hartwell EE. A Meta-analysis of the Efficacy of Gabapentin for Treating Alcohol Use Disorder. *Addiction* 2019
- (23) Akbar M, Egli M, Cho YE, Song BJ, Noronha A. Medications for alcohol use disorders : An overview. *Pharmacology and Therapeutics* 2018 ; 185 : 64-85
- (24) Ng F, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11:851–876

- (25) Silva Rodrigues F Involvement of the cholinergic parameters and glial cells in learning delay induced by glutaric acid: protection by N-Acetylcysteine *Mol Neurobiol* 2019
- (26) Kau KS, Madayag A, Mantsch JR, Grier MD, Abdulhameed O, Baker DA (2008) Blunted cystine-glutamate antiporter function in the nucleus accumbens promotes cocaine-induced drug seeking. *Neuroscience* 155:530-537
- (27) Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, Massie A, Smolders I, Methner A, Pergande M, Smith SB, Ganapathy V, Maher P. The cystine/glutamate antiporter system x(c)(-) in health and disease: from molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2013; 18:522-555.
- (28) Baker DA, Xi ZX, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW. The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *J Neurosci* 2002; 22:9134-9141.
- (29) Moran MM, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seamans JK. Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *Ibid* 2005; 25:6389-6393.
- (30) Xi ZX, Baker DA, Shen H, Carson DS, Kalivas PW (2002) Group II metabotropic glutamate receptors modulate extracellular glutamate in the nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther* 300:162-171
- (31) Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10:561-572.
- (32) Scofield MD, Kalivas PW. Astrocytic Dysfunction and Addiction: Consequences of Impaired Glutamate Homeostasis. *Neuroscientist* 2014.
- (33) Olive MF, Cleva RM, Kalivas PW, Malcolm RJ. Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioral addictions. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 100:801-810.
- (34) Quintero GC. Role of nucleus accumbens glutamatergic plasticity in drug addiction. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9:1499-1512.
- (35) Brown RM, Kupchik YM, Kalivas PW. The story of glutamate in drug addiction and of N-acetylcysteine as a potential pharmacotherapy. *JAMA Psychiatry* 2013; 70:895-897
- (36) Dahchour A, De Witte P. Excitatory and inhibitory amino acid changes during repeated episodes of ethanol withdrawal: an in vivo microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 2003; 459:171-178.
- (37) Melendez RI, Hicks MP, Cagle SS, Kalivas PW. Ethanol exposure decreases glutamate uptake in the nucleus accumbens. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29:326-333.
- (38) Yang C, Bosker FJ, Li J, Schoevers RA. N-acetylcysteine as add-on to antidepressant medication in therapy refractory major depressive disorder patients with increased inflammatory activity: study protocol of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *BMC Psychiatry* 2018 ; 18: 279

- (39) Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai ZW, Faraone SV, Perl A. Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N-Acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 (5): 1313-1318
- (40) Strawn JR, Saldana SN. Treatment with adjunctive N-Acetylcysteine in an adolescent with selective serotonin reuptake inhibitor – resistant anxiety . *J. Child Adolesc* 2012 ; 22 (6): 472-473
- (41) Afshar H, Roohafza H, Mohammad-Beigi H, aghighi M, Jahangard L, Shokouh P. N-Acetylcysteine add-on treatment in refractory obsessive-compulsive disorder : a randomized, double – blind, placebo – control trial. *J. Clin. Psychopharmacol* 2012 ; 32 (6): 797-803
- (42) Nikoo M, Radnia H, Farokhnia M, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. N-Acetylcysteine as an adjunctive therapy to risperidone for treatment of irritability in autism : a randomized, double -blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Clin. Neuropharmacol* 2015 ; 38 (51): 11-17
- (43) Chambers RA. *A Neurobiological Basis for Substance Abuse Comorbidity in Schizophrenia.* Society of Biological Psychiatry 2001
- (44) Berk M, Copolov D, Dean O, et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Biol Psychiatry.* 2008; 64: 361–368
- (45) Berk M, Copolov DL, Dean O, et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2008;64:468–475
- (46) Robinson TE, Berridge KC. *Addiction.* *Annu Rev Psychol* 2003 ; 54: 25-53
- (47) Skinner MD, Aubin HJ. Craving's place in addiction theory: contributions of the major models. *Neurosci Biobehav Rev* 2010 ; 34: 606-623
- (48) Amen SL, Piacentine LB, Ahmad ME, Li SJ, Mantsch JR, Risinger RC, Baker DA Repeated N-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacology* 2011; 36:871-878
- (49) Kupchik YM, Moussawi K, Tang XC, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R. The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 978-986

- (50) Ramirez-Nino AM, D'Souza MS, Markou A. N-acetylcysteine decreased nicotine self-administration and cue-induced reinstatement of nicotine seeking in rats: comparison with the effects of N-acetylcysteine on food responding and food seeking. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 225: 473-482
- (51) Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:389-94
- (52) Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A, van den Brink W, Goudriaan AE. N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37: 2143-52.
- (53) McClure EA, Sonne SC, Winhusen T, Carroll KM, Ghitza UE, McRae-Clark AL. Achieving Cannabis Cessation - Evaluating N-acetylcysteine Treatment (ACCENT): Design and implementation of a multi-site, randomized controlled study in the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Contemp Clin Trials* 2014; 39(2): 211
- (54) Roten AT, Baker NL, Gray KM. Marijuana craving trajectories in an adolescent marijuana cessation pharmacotherapy trial. *Addict Behav*. 2013; 38:1788–1791
- (55) Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ. A double – blind randomized controlled trial of N-Acetylcysteine in cannabis – dependent adolescents. *Am. J Psychiatry* 2012 ; 169(8) : 805-812
- (56) Gray KM, Sonne SC, McClure EA, GhitzaUE, Matthews AG, McRae-Clark A.L. A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug and alcohol dependence* 2017 ; 177: 249–257
- (57) Grant JE. A double – blind, placebo – controlled study of N-Acetylcysteine plus naltrexone for methamphetamine dependence. *Eur. Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 823-828
- (58) Mousavi SG, Sharbafchi MR, Salehi M, Peykanpour M, Karimian Sichani N, Maracy M. The efficacy of N-Acetylcysteine in the treatment of methamphetamine dependence : a double – blind controlled, crossover study. *Arch. Iran. Med* 2015 ; 18 (1) : 28-33
- (59) Schmaal L, Berk L, Hulstijn KP, Cousijn J, Wiers Rw, van den Brink W. Efficacy of N-Acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence : a double – blind placebo – controlled pilot study. *Eur Addict Res* 2011 ; 17 : 211-6

- (60) Froeliger B, McConnell PA, Stankeviciute N. The effects of N-Acetylcysteine on frontostriatal resting-state functional connectivity, withdrawal symptoms and smoking abstinence: A double-blind, placebo-controlled fMRI pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 2015; 156: 234–242.
- (61) Knackstedt LA, LaRowe S, Mardikian P, Malcolm R, Upadhyaya H. The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 841-845
- (62) Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetyl cysteine, a glutamate modulating agent, in the treatment of pathological gambling: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 652-7
- (63) LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RJ. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry* 2007; 164:1115-1117
- (64) LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm RJ. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of N-Acetylcysteine in the Treatment of Cocaine Dependence. *The American Journal on Addictions* 2013 ; 22: 443–452
- (65) Duailibi MS, Cordeiro Q, Brietzke E, Riveiro M, LaRowe S, Berk M. N-Acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis. *Am J Addict* 2017; 26(7): 660-666.
- (66) Back SE, McCauley JL, Korte KJ, Gros DF, Leavitt V, Gray KM, Hammer MB, De Santis SM. A double-blind, randomized, controlled pilot trial of N-Acetylcysteine in veterans with posttraumatic stress disorder and substance. *J Clin Psychiatry* 2016
- (67) Squeglia LM, Tomko RL, Baker NL, McClure EA, Book GA, Gray KM. The Effect of N-Acetylcysteine on Alcohol Use during a Cannabis Cessation Trial. *Drug Alcohol Depend.* 2018 April 01; 185: 17–22
- (68) Yoon G N-Acetylcysteine in alcohol dependence. *Clin trial* 2013, Identifier NCT00568087 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00568087?cond=acetylcysteine+alcohol&rank=6> Accédé le 25 février 2019
- (69) Haber P. The efficacy and neurobehavioural mechanism of N-Acetylcysteine for alcohol dependence. *Clin trial* 2019 Identifier : NCT03879759 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03879759?cond=acetylcysteine+alcohol&rank=3> Accédé le 25 février 2019
- (70) Gray km, N-Acetylcysteine for adolescent alcohol use disorder. *Clin trial* 2018 Identifier NCT03707951. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03707951?cond=acetylcysteine+alcohol&rank=1> Accédé le 25 février 2019

- (71) Medical University of south Carolina. Clinical trial for alcohol use disorder and post traumatic stress disorder. Clin trial 2016, Identifier NCT02966873. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02966873?cond=acetylcysteine+alcohol&rank=9> Accédé le 26 février 2019
- (72) De Rosa SC, Zaretsky MD, Dubs JG, Roederer M, Anderson M, Green A. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. *Eur J Clin Invest.* 2000; 30: 915–92
- (73) Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, Spielholz C, Frye R. Clinical trials of N-Acetylcysteine in psychiatry and neurology : a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2015 ; 55 : 294-321
- (74) Ansseau M, Besson J, Lejoyeux M, Pinto E, Landry U, Cornes M. A French Translation of the Obsessive-Compulsive Drinking Scale for Craving in Alcohol-Dependent Patients: A Validation Study in Belgium, France, and Switzerland. *Eur Addict Res* 2000; 6:51-56
- (75) Gual A. Yuan H, Torup L, Van denBrink W, Mann K. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology.* Volume 23, Issue 11. 2013, Pages 1432-1442
- (76) Sobell LC, Sobell MB. Timeline Follow-back: a technique for assessing self-reported ethanol consumption. In Litten RZ, Allen JP (eds). *Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and Biological Methods.* Totowa: Humana Press 1992. 41–72
- (77) Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The MINI International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) A Short Diagnostic Structured Interview: Reliability and Validity According to the CIDI. *European Psychiatry.* 1997; 12: 224-231
- (78) Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. *The Alcohol Use Disorders Identification Test, Guidelines for Use in Primary Care.* 2nd Edition Geneva. Department of Mental Health and Substance Dependence, WHO; 2001
- (79) Ansseau M, Besson J, Lejoyeux M, Pinto E, Landry U, Cornes M, Deckers F, Potgieter A, Ades J. A French translation of the obsessive-compulsive drinking scale for craving in alcohol-dependent patients: a validation study in Belgium, France, and Switzerland. *Eur Addict Res.* 2000;6(2):51-6
- (80) Charon F. Van Woensel G. Le déni: un symptôme de l'alcoolisme. *Revue de la Médecine Générale* 2000 ; 170
- (81) Mann K, Lemenager T, Hoffmann S, Reinhard I, Hermann D, Batra A. US; Results of a double – blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. *Addict Biol* 2012; 18: 937-946

- (82) Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA Model: Integrating Psychosocial Treatment and Pharmacotherapy for the Treatment of Alcohol Use Disorders. J Psychiatr Pract. 2006; 12(2): 80–89
- (83) Atkuri k et al. N-acetylcysteine: a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. Curr Opin Pharmacol 2007; 7 (4): 355-359
- (84) Conrad C, Lymp J, Thompson V, Dunn C, Davies Z, Chatfield B. Long-term treatment with oral N-acetylcysteine: Affects lungfunction but not sputum inflammation in cysticfibrosis subjects. A phase II randomized placebo-controlled trial. J of Cyst Fibrosis 2015; 14 (2), 219–27
- (85) Raye Z, Bonnie B. Wilford MS, Daniel E, Megan L, Ryan, MBA & Joanne B. Fertig PhD. Potential medications for the treatment of alcohol use disorder: An evaluation of clinical efficacy and safety, Substance Abuse 2016; 37:2, 286-298
- (86) American Psychiatric Association . Mini DSM – 5 Critères diagnostiques. Elsevier Masson 2018 ; 347p
- (87) Classification internationale des maladies. 10ème révision. Chapitre V (F): troubles mentaux et troubles du comportement, par l'Organisation Mondiale de la Santé. 1993, 336 pages. Trad. française: C.-B. PULL coord

ANNEXES

1) CRITÈRES DSM – 5 : TROUBLE DE L'USAGE D'ALCOOL (86)

Mode d'usage problématique de l'alcool conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins deux des manifestations suivantes, au cours d'une période de 12 mois :

- L'alcool est souvent consommé en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
- Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler la consommation d'alcool.
- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir de l'alcool, à utiliser de l'alcool ou à récupérer de ses effets.
- Envie impérieuse (craving), fort désir ou besoin pressant de consommer de l'alcool.
- Consommation répétée d'alcool conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
- Consommation continue d'alcool malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de l'alcool.
- Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à causes de l'usage de l'alcool.
- Consommation répétée d'alcool dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
- L'usage de l'alcool est poursuivi bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou psychique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par l'alcool.
- Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
- Besoin de quantités notablement plus fortes d'alcool pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
- Effet notablement diminué en cas de l'usage continu de la même quantité d'alcool.
- Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
- Syndrome de sevrage caractérisé de l'alcool
- L'alcool (ou une substance très proche, telle qu'une benzodiazépine) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Spécifier si :

Léger : Présence de 2-3 symptômes

Moyen : Présence de 4-5 symptômes

Grave : Présence de 6 symptômes ou plus

II) CRITÈRES CIM 10: DÉPENDENCE A L'ALCOOL (87)

Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psycho-active spécifique (ici l'alcool) entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. Au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psycho-active.
- Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation).
- Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psycho-active : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psycho-active, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.
- Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (ex : atteinte hépatique due aux excès alcooliques).

III) OBSERVATION MÉDICALE

<p>Date:</p> <p>Identification du patient:</p>	<p>___ / ___ / _____</p> <p>_____</p>
<p>Tension artérielle</p>	<p>___ / ___ mm Hg</p>
<p>Frequence cardiaque</p>	<p>___ BPM</p>
<p>Poids</p>	<p>___ kg</p>
<p>Taille</p>	<p>___, ___ m</p>
<p>IMC</p>	<p>___, ___ kg/ m²</p>
<p>ATCD épilepsie</p>	<p><input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p>
<p>ATCD Deliriums Tremens</p>	<p><input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p>
<p>Examen biologique</p> <p>* Si femme en âge de procréer, réaliser bHCG à la visite d'inclusion</p>	<p>GGT : ___ UI/ L</p> <p>ASAT/ ALAT: ___ UI/ L</p> <p>Bilirrubine: ___ mg/ L</p>

IV) CALENDRIER HEBDOMADAIRE (MÉTHODE TLFB)

CALENDRIER SEMAINE



Identifiant du patient et date :

Ce calendrier vous a été remis pour faire le point sur votre consommation d'alcool.

Notez-y toute boisson alcoolisée que vous avez bu pendant une semaine.

	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
6H - 8H							
8H -12H							
12H -14H							
14H -16H							
16H -18H							
18H-21H							
21H-6H							

1 boisson standard est égal à:



**Bière de
5° (25cl)**



**Coupe de
campagne ou
ballon de vin
12° (10cl)**



**Verre d'aperitif
18° (7cl) Verre de
whisky 40° ou de
Pastis 45% (2,5 cl)**

V) QUESTIONNAIRE MINI

INSTRUCTIONS GENERALES

Le M.I.N.I. (DSM-IV) est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève (moyenne 18,7 min. \pm 11,6 min.; médiane 15 minutes), explorant de façon standardisée, les principaux Troubles psychiatriques de l'Axe I du DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Le M.I.N.I. peut être utilisé par des cliniciens, après une courte formation. Les enquêteurs non-cliniciens, doivent recevoir une formation plus intensive.

• **Entretien :**

Afin de réduire le plus possible la durée de l'entretien, préparez le patient à ce cadre clinique inhabituel en lui indiquant que vous allez lui poser des questions précises sur ses problèmes psychologiques et que vous attendez de lui / d'elle des réponses en oui ou non.

• **Présentation :**

Le M.I.N.I. est divisé en **modules** identifiées par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostique.

- Au début de chacun des modules (à l'exception du module « Syndromes psychotiques »), une ou plusieurs **question(s) / filtre(s)** correspondant aux critères principaux du trouble sont présentées dans un cadre grisé.
- A la fin de chaque module, une ou plusieurs **boîtes diagnostiques** permet(tent) au clinicien d'indiquer si les critères diagnostiques sont atteints.

• **Conventions :**

Les phrases écrites en « lettres minuscules » doivent être lues "mot à mot" au patient de façon à standardiser l'exploration de chacun des critères diagnostiques.

Les phrases écrites en « MAJUSCULES » ne doivent pas être lues au patient. Ce sont des instructions auxquelles le clinicien doit se référer de façon à intégrer tout au long de l'entretien les algorithmes diagnostiques.

Les phrases écrites en « gras » indiquent la période de temps à explorer. Le clinicien est invité à les lire autant de fois que nécessaire au cours de l'exploration symptomatique et à ne prendre en compte que les symptômes ayant été présentés au cours de cette période.

Les phrases entre (parenthèses) sont des exemples cliniques décrivant le symptôme évalué. Elles peuvent être lues de manière à clarifier la question.

Lorsque des termes sont séparés par un *slash (/)*, le clinicien est invité à ne reprendre que celui correspondant au symptôme présenté par le patient et qui a été exploré précédemment (par ex. question A3).

Les réponses surmontées d'une flèche (→) indiquent que l'un des critères nécessaires à l'établissement du diagnostic exploré n'est pas atteint. Dans ce cas, le clinicien doit aller directement à la fin du module, entourer « NON » dans la ou les boîtes diagnostiques correspondantes et passer au module suivant.

• **Instructions de cotation :**

Toutes les questions posées doivent être cotées. La cotation se fait à droite de chacune des questions en entourant, soit OUI, soit NON en fonction de la réponse du patient.

Le clinicien doit s'être assuré que chacun des termes formulés dans la question ont bien été pris en compte par le sujet dans sa réponse (en particulier, les critères de durée, de fréquence, et les alternatives "et / ou").

Les symptômes imputables à une maladie physique, ou à la prise de médicaments, de drogue ou d'alcool ne doivent pas être cotés OUI. Le M.I.N.I. Plus qui est une version plus détaillée du M.I.N.I. explore ces différents aspects.

© 1992, 1994, 1998 Sheehan DV & Lecrubier Y.

Tous droits réservés. Ce document ne doit être reproduit, tout ou partie, ou transmis, quelque soit la forme, y compris les photocopies, ni stocké sur système informatique sans une autorisation écrite préalable des auteurs. Les chercheurs et les cliniciens travaillant dans des institutions publiques (comme les universités, les hôpitaux, les organismes gouvernementaux) peuvent faire de simples copies du M.I.N.I. afin de l'utiliser dans le cadre strict de leurs activités cliniques et de recherches

J. DEPENDANCE ALCOOLIQUE / ABUS D'ALCOOL

J1 a	Au cours de votre vie avez-vous eu une ou plusieurs périodes d'au moins 12 mois durant laquelle il vous est arrivé à plus de trois reprises de boire, en moins de trois heures, plus que l'équivalent d'une bouteille de vin (ou de 3 verres d'alcool fort) ?	→ NON	OUI	1
b	Cela vous est-il arrivé, au cours des 12 derniers mois ?	NON	OUI	

SI J1b = **NON** : EXPLORER LA PERIODE PASSEE LA PLUS SEVERE
 SI J1b = **OUI** : EXPLORER LA PERIODE ACTUELLE

J2 Au cours des 12 mois où votre consommation d'alcool a été la plus importante / Au cours des 12 derniers mois :

a	Aviez-vous besoin de plus grandes quantités d'alcool pour obtenir le même effet qu'auparavant ?	NON	OUI	2
b	Lorsque vous buviez moins, vos mains tremblaient-elles, transpiriez-vous ou vous sentiez-vous agité(e) ? Ou, vous arrivait-il de prendre un verre pour éviter d'avoir ces problèmes ou pour éviter d'avoir la « gueule de bois » ? COTER OUI , SI OUI A L'UN OU L'AUTRE	NON	OUI	3
c	Lorsque vous buviez, vous arrivait-il souvent de boire plus que vous n'en aviez l'intention au départ ?	NON	OUI	4
d	Avez-vous essayé, sans pouvoir y arriver, de réduire votre consommation ou de ne plus boire ?	NON	OUI	5
e	Les jours où vous buviez, passiez-vous beaucoup de temps à vous procurer de l'alcool, à boire ou à vous remettre des effets de l'alcool ?	NON	OUI	6
f	Avez-vous réduit vos activités (loisirs, travail, quotidiennes) ou avez-vous passé moins de temps avec les autres parce que vous buviez ?	NON	OUI	7
g	Avez-vous continué à boire tout en sachant que cela entraînait chez vous des problèmes de santé ou des problèmes psychologiques ?	NON	OUI	8

Y A-T-IL AU MOINS 3 OUI EN J2 ?

SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLORÉE EST ACTUELLE OU PASSEE

NON	OUI
DEPENDANCE ALCOOLIQUE	
ACTUEL	—
PASSE	—

J2 h	Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période d'au moins 12 mois durant laquelle vous buviez et aviez les problèmes dont nous venons de parler ?	/ / / ans (Première fois)
i	Quand pour la dernière fois cela vous est-il arrivé ?	/ / / ans (Dernière fois)

LE PATIENT PRESENTE-T-IL OU A-T-IL PRESENTE UNE
DEPENDANCE ALCOOLIQUE ?

NON **→**
OUI

J3 **Au cours des 12 mois où votre consommation d'alcool a été la plus
important e/ Au cours des 12 derniers mois :**

a Avez-vous été à plusieurs reprises ivre ou avec la « gueule de bois » alors
que vous aviez des choses à faire au travail/à l'école ou à la maison ? Cela a-
t-il posé des problèmes ?

NON OUI 9

NE COTER OUI QUE SI CELA A CAUSE DES PROBLEMES

b Vous est-il arrivé d'être sous l'effet de l'alcool dans une situation où cela
était physiquement risqué comme conduire, utiliser une machine ou un
instrument dangereux, faire du bateau, etc. ?

NON OUI 10

c Avez-vous eu des problèmes légaux parce que vous aviez bu comme une
interpellation ou une condamnation ?

NON OUI 11

d Avez-vous continué à boire tout en sachant que cela entraînait des problèmes
avec votre famille ou votre entourage ?

NON OUI 12

Y A-T-IL AU MOINS 1 OUI EN J3 ?

SI OUI, SPECIFIER SI LA PERIODE EXPLOREE EST ACTUELLE OU PASSEE

NON	OUI
<i>ABUS D'ALCOOL</i>	
	<i>ACTUEL</i> —
	<i>PASSE</i> —

J3 e Quand pour la première fois avez-vous eu une telle période d'au moins 12
mois durant laquelle vous buviez et aviez les problèmes dont nous venons de
parler ?

/_/_/ ans (Première fois)

f Quand pour la dernière fois cela vous est-il arrivé ?

/_/_/ ans (Dernière fois)

VI) QUESTIONNAIRE AUDIT

Questionnaire AUDIT (acronyme de Alcohol use disorders test)

Questions :

Score :

1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?

Jamais	0
Une fois par mois ou moins	1
2 à 4 fois par mois	2
2 à 3 fois par semaine	3
Au moins 4 fois par semaine	4

2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?

3 ou 4	1
5 ou 6	2
7 ou 8	3
10 ou plus	4

3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou davantage lors d'une occasion particulière ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

5. Au cours de l'année écoulée, combien de fois votre consommation d'alcool vous a-t-elle empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

6. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu besoin d'un premier verre pour pouvoir démarrer après avoir beaucoup bu la veille ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?

Jamais	0
Moins d'une fois par mois	1
Une fois par mois	2
Une fois par semaine	3
Tous les jours ou presque	4

9. Avez-vous été blessé ou quelqu'un d'autre a-t-il été blessé parce que vous aviez bu ?

Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4

10. Un parent, un ami, un médecin ou un autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?

Non	0
Oui, mais pas au cours de l'année écoulée	2
Oui, au cours de l'année	4

Résultat :

Un score supérieur ou égal à 8 chez l'homme et à 7 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool

Un score supérieur à 12 chez l'homme et supérieur à 11 chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool (Société française d'alcoologie, 2001).

VII) QUESTIONNAIRE OCDS

Interprétation du questionnaire OCDS

Calcul du score du questionnaire Echelle des Pensées Obsédantes et des Envies Compulsives de Boire (Obsessive Compulsive Drinking Scale)

Le questionnaire comprend 2 sous-échelles :

- Les questions 1 à 6 scorent les **Pensées Obsédantes** de consommation de la façon suivante : on retient le score le plus élevé entre les questions 1 et 2, auquel on ajoute les scores des questions 3, 4, 5 et 6. Le score maximal sur l'échelle des pensées obsédantes est donc de 20.
 - o $PO = \max(q1, q2) + q3 + q4 + q5 + q6$
- Les questions 7 à 14 scorent les **Envies Compulsives** de consommation de la façon suivante : on retient le score le plus élevé entre les questions 7 et 8, de même avec les questions 9 et 10, on ajoute les scores des questions 11 et 12, puis le score le plus élevé entre les questions 13 et 14.
 - o $EC = \max(q7, q8) + \max(q9, q10) + q11 + q12 + \max(q13, q14)$
- Le score total s'obtient par l'addition des scores PO et EC
 - o **Score total OCDS = PO + EC**

Pour indication, dans une étude de validation du questionnaire en français portant sur 50 alcoolodépendants en sevrage, abstinents depuis 2 semaines au maximum, voici les scores moyens obtenus :

- Score total : 11.3 ± 7.6
- Score PO : 5.9 ± 4.2
- Score EC : 5.5 ± 4.1

Réf: Anseau M, Besson J, Lejoyeux M, Pinto E, Landry U, Cornes M, Deckers F, Potgieter A, Ades J.

A French translation of the obsessive-compulsive drinking scale for craving in alcohol-dependent patients: a validation study in Belgium, France, and Switzerland. Eur Addict Res. 2000 Jun;6(2):51-6.

→ Les questions suivantes concernent votre consommation d'alcool et votre désir de contrôler cette consommation **dans les 7 derniers jours**.
Veuillez entourer le chiffre en face de la réponse qui s'applique le mieux à votre état.

Q1 Lorsque vous ne buvez pas d'alcool, combien de votre temps est occupé par des idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool?

- 0 A aucun moment
- 1 Moins d'une heure par jour
- 2 De 1 à 3 heures par jour
- 3 De 4 à 8 heures par jour
- 4 Plus de 8 heures par jour

Q2 A quelle fréquence ces pensées surviennent-elles?

- 0 Jamais
- 1 Pas plus de 8 fois par jour
- 2 Plus de 8 fois par jour, mais pendant la plus grande partie de la journée je n'y pense pas
- 3 Plus de 8 fois par jour et pendant la plus grande partie de la journée
- 4 Ces pensées sont trop nombreuses pour être comptées et il ne se passe que rarement une heure sans que plusieurs de ces idées ne surviennent

Q3 A quel point ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool interfèrent-elles avec votre activité sociale ou professionnelle (ou votre fonction)? Y a-t-il quelque chose que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause d'elles? (Si vous ne travaillez pas actuellement, à quel point vos capacités seraient-elles atteintes si vous travailliez?)

- 0 Les pensées relatives à la consommation d'alcool n'interfèrent jamais. Je peux fonctionner normalement
- 1 Les pensées relatives à la consommation d'alcool interfèrent légèrement avec mes activités sociales ou professionnelles, mais mes performances globales n'en sont pas affectées
- 2 Les pensées relatives à la consommation d'alcool interfèrent réellement avec mes activités sociales ou professionnelles, mais je peux encore m'en arranger
- 3 Les pensées relatives à la consommation d'alcool affectent de façon importante mes activités sociales ou professionnelles
- 4 Les pensées relatives à la consommation d'alcool bloquent mes activités sociales ou professionnelles

Q4 Quelle est l'importance de la détresse ou de la perturbation que ces idées, pensées, impulsions ou images liées à la consommation d'alcool génèrent lorsque vous ne buvez pas?

- 0 Aucune
- 1 Légère, peu fréquente et pas trop dérangeante
- 2 Modérée, fréquente et dérangeante mais encore gérable
- 3 Sévère, très fréquente et très dérangeante
- 4 Extrême, presque constante et bloquant les capacités

Q5 Lorsque vous ne buvez pas, à quel point faites-vous des efforts pour résister à ces pensées ou essayer de les repousser ou de les détourner de votre attention quand elles entrent dans votre esprit? (Évaluez vos efforts faits pour résister à ces pensées, et non votre succès ou votre échec à les contrôler réellement)

- 0 Mes pensées sont si minimales que je n'ai pas besoin de faire d'effort pour y résister. Si j'ai de telles pensées, je fais toujours l'effort d'y résister
- 1 J'essaie d'y résister la plupart du temps
- 2 Je fais quelques efforts pour y résister
- 3 Je me laisse aller à toutes ces pensées sans essayer de les contrôler, mais je le fais avec quelque hésitation
- 4 Je me laisse aller complètement et volontairement à toutes ces pensées

Q6 Lorsque vous ne buvez pas, à quel point arrivez-vous à arrêter ces pensées ou à vous en détourner?

- 0 Je réussis complètement à arrêter ou à me détourner de telles pensées
- 1 Je suis d'habitude capable d'arrêter ces pensées ou de me détourner d'elles avec quelques efforts et de la concentration
- 2 Je suis parfois capable d'arrêter de telles pensées ou de m'en détourner
- 3 Je n'arrive que rarement à arrêter de telles pensées et ne peux m'en détourner qu'avec difficulté
- 4 Je n'arrive que rarement à me détourner de telles pensées même momentanément

Q7 Combien de verres de boissons alcooliques buvez-vous par jour?

- 0 Aucun
- 1 Moins d'un verre par jour
- 2 De 1 à 2 verres par jour
- 3 De 3 à 7 verres par jour
- 4 8 verres ou plus par jour

Q8 Combien de jours par semaine buvez-vous de l'alcool?

- 0 Aucun
- 1 Pas plus d'un jour par semaine
- 2 De 2 à 3 jours par semaine
- 3 De 4 à 5 jours par semaine
- 4 De 6 à 7 jours par semaine

Q9 A quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité professionnelle? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation? (Si vous ne travaillez pas actuellement, à quel point vos capacités professionnelles seraient-elles affectées si vous travailliez?)

- 0 Le fait de boire n'interfère jamais – je peux fonctionner normalement
- 1 Le fait de boire interfère légèrement avec mon activité professionnelle mais l'ensemble de mes capacités n'en est pas affecté
- 2 Le fait de boire interfère de manière certaine avec mon activité professionnelle, mais je peux m'en arranger
- 3 Le fait de boire affecte de façon importante mon activité professionnelle
- 4 Les problèmes d'alcool bloquent mes capacités de travail

Q10 A quel point votre consommation d'alcool interfère-t-elle avec votre activité sociale? Existe-t-il des choses que vous ne faites pas ou ne pouvez pas faire à cause de cette consommation?

- 0 Le fait de boire n'interfère jamais – je peux fonctionner normalement
- 1 Le fait de boire interfère légèrement avec mes activités sociales, mais l'ensemble de mes capacités n'est pas affecté
- 2 Le fait de boire interfère de manière certaine avec mes activités sociales, mais je peux encore m'en arranger
- 3 Le fait de boire affecte de façon importante mes activités sociales
- 4 Les problèmes d'alcool bloquent mes activités sociales

Q11 Si l'on vous empêchait de boire de l'alcool quand vous désirez prendre un verre, à quel point seriez-vous anxieux ou énervé?

- 0 Je n'éprouverais ni anxiété ni irritation
- 1 Je ne deviendrais que légèrement anxieux ou irrité
- 2 L'anxiété ou l'irritation augmenterait mais resterait contrôlable
- 3 J'éprouverais une augmentation d'anxiété ou d'irritation très importante et dérangeante
- 4 J'éprouverais une anxiété ou une irritation très invalidante

Q12 A quel point faites-vous des efforts pour résister à la consommation de boissons alcooliques? (Évaluez uniquement vos efforts pour y résister et non votre succès ou votre échec à réellement contrôler cette consommation)

- 0 Ma consommation est si minime que je n'ai pas besoin d'y résister – si je bois, je fais l'effort de toujours y résister
- 1 J'essaie d'y résister la plupart du temps
- 2 Je fais quelques efforts pour y résister
- 3 Je me laisse aller presque à chaque fois sans essayer de contrôler ma consommation d'alcool, mais je le fais avec un peu d'hésitation
- 4 Je me laisse aller complètement et volontairement à la boisson

Q13 A quel point vous sentez-vous poussé à consommer des boissons alcooliques?

- 0 Je ne me sens pas poussé de tout
- 1 Je me sens faiblement poussé à boire
- 2 Je me sens fortement poussé à boire
- 3 Je me sens très fortement poussé à boire
- 4 Le désir de boire est entièrement involontaire et me dépasse

Q14 Quel contrôle avez-vous sur votre consommation d'alcool?

- 0 J'ai un contrôle total
- 1 Je suis habituellement capable d'exercer un contrôle volontaire sur elle
- 2 Je ne peux la contrôler qu'avec difficulté
- 3 Je dois boire et je ne peux attendre de boire qu'avec difficulté
- 4 Je suis rarement capable d'attendre de boire même momentanément

VIII) DÉFINITIONS DES EFFETS INDÉSIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX

Événement indésirable (article R.1123-46 du code de la santé publique)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable (article R.1123-46 du code de la santé publique)

Événement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche

Effet indésirable d'un médicament expérimental (article R.1123-46 du code de la santé publique)

Toute réaction nocive et non désirée à un médicament expérimental quelle que soit la dose administrée.

Événement ou effet indésirable grave (article R.1123-46 du code de la santé publique)

Tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée. Cette définition ne s'applique pas aux produits mentionnés à l'article R. 1211-29 et aux produits sanguins labiles.

Certaines circonstances nécessitant une hospitalisation ne relèvent pas du critère de gravité « hospitalisation » :

- admission pour raison sociale ou administrative,
- hospitalisation prédéfinie par le protocole,
- hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmé avant la recherche, passage en hôpital de jour

Effet indésirable inattendu (article R.1123-46 du code de la santé publique)

Pour les recherches portant sur un médicament, tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité, la fréquence ou l'évolution ne concordent pas avec les informations de référence sur la sécurité mentionnées dans le résumé des caractéristiques du produit ou dans la brochure pour l'investigateur lorsque le produit n'est pas autorisé.

Faits nouveaux (article R.1123-46 du code de la santé publique)

Pour les recherches impliquant la personne humaine, fait nouveau : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Pour les essais portant sur la première administration ou utilisation d'un produit de santé chez des personnes qui ne présentent aucune affection: tout effet indésirable grave.

Protocole d'étude : Efficacité de la N-Acétylcystéine sur la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants

Introduction: La consommation excessive d'alcool est un problème mondial de santé publique. Il existe plusieurs traitements pharmacologiques indiqués aux patients diagnostiqués de troubles graves de l'usage d'alcool mais leur efficacité reste limitée. La N-acétylcystéine (NAC) est utilisée en médecine depuis les années 70 avec une bonne tolérance. Malgré des résultats précliniques encourageants, à notre connaissance, aucun essai clinique à grande échelle n'a été publié sur la NAC en tant que traitement chez l'adulte atteint d'un trouble de l'usage d'alcool.

Protocole d'étude : Ce travail de thèse a consisté à concevoir un protocole d'essai clinique phase IIb randomisé contre placebo en double aveugle multicentrique évaluant l'efficacité de la NAC sur la consommation d'alcool chez les patients avec troubles graves de l'usage d'alcool. Les instruments d'évaluation MINI, AUDIT, OCDS et des calendriers hebdomadaires de consommation d'alcool suivant la méthode TLFB seront utilisés.

Discussion : Nous abordons les facteurs qui pourront limiter la mise en œuvre de l'essai (tel que l'observance du traitement, l'hétérogénéité des patients et les implications éthiques), ainsi que les possibles biais pouvant influencer la qualité des résultats (les critères de sélection de patients, les paramètres pour mesurer la consommation d'alcool et la psychothérapie concomitante).

Conclusions : Malgré les limites, cette étude devrait fournir des informations sur l'efficacité de la NAC dans la diminution du craving et de la consommation d'alcool chez les patients souffrants d'un trouble grave de l'usage d'alcool.

MOTS CLÉS : N- Acétylcystéine, trouble grave de l'usage d'alcool, essai clinique, addiction, traitement

Study protocol: Efficacy of N-Acetylcysteine on alcohol consumption in alcohol – dependent patients

Introduction: Alcohol consumption is a global public health problem. There are several pharmacological treatments indicated to patients diagnosed with severe alcohol use disorder but their effectiveness remains limited. N-acetylcysteine (NAC) has been used in medicine since the seventies with good tolerance. Despite encouraging preclinical results, to our knowledge, to date no large-scale clinical trial has been published on NAC as a treatment for adults with alcohol use disorders.

Study Protocol: This work consisted in designing a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase IIb clinical trial protocol assessing the efficacy of NAC on alcohol consumption in patients with severe alcohol use disorder. Several evaluation tools will be used (MINI, AUDIT, OCDS and weekly alcohol consumption schedules using the TLFB method).

Discussion: We discuss the factors that may limit the implementation of the trial (such as treatment adherence, patient heterogeneity and ethical implications), as well as possible biases that may influence the quality of outcomes (criteria for selecting patients, parameters for measuring alcohol consumption and concomitant psychotherapy).

Conclusions: Despite limitations, this study should provide information on the effectiveness of NAC in decreasing craving and alcohol consumption in patients with severe alcohol use disorder.

KEYS WORDS : N-acetylcysteine, severe Alcohol Use Disorders, human, addiction, treatment.