



HAL
open science

Intérêt de la N-acétylcystéine dans le traitement des addictions

Isabelle Stoces

► **To cite this version:**

Isabelle Stoces. Intérêt de la N-acétylcystéine dans le traitement des addictions. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03152043

HAL Id: dumas-03152043

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03152043v1>

Submitted on 25 Feb 2021

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

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

**THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 29 janvier 2020

Par STOCES Isabelle

<p>INTERET DE LA N-ACETYLCYSTEINE DANS LE TRAITEMENT DES ADDICTIONS</p>
--

JURY

Président :

M. NAASSILA Mickaël, Professeur à l'U.F.R. de Pharmacie de l'UPJV

Membres :

M. CHILLON Jean-Marc, Professeur à l'U.F.R. de Pharmacie de l'UPJV, Pharmacien

M. DETOISIEN Olivier, Pharmacien titulaire à Ailly-sur-Noye

Mme VILPOUX Catherine, Maître de Conférences à l'U.F.R. de Pharmacie de l'UPJV

Thèse n° 2

Remerciements

A Monsieur Mickaël NAASSILA, Professeur à l'U.F.R. de Pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne et Directeur du Groupe de Recherche sur l'Alcool et les Pharmacodépendances, pour avoir accepté de diriger et de présider cette thèse. Je vous remercie aussi pour le temps que vous m'avez consacré lors de la rédaction de ce travail.

A Monsieur Jean-Marc CHILLON, Professeur à l'UFR de Pharmacie de l'Université de Picardie Jules Verne, Docteur en Pharmacie et Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, pour me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

A Monsieur Olivier DETOISIEN, Docteur en Pharmacie et Pharmacien titulaire, pour avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour les connaissances que vous m'avez transmises au cours de mes semaines de stage dans votre officine.

A Madame Catherine VILPOUX, Maître de Conférences à l'Université de Picardie Jules Verne, pour m'avoir accordée sa participation dans ce jury en tant que membre invité. Je vous remercie pour votre disponibilité ainsi que pour vos précieux conseils au cours de l'élaboration de cette thèse.

Table des matières

Liste des abréviations.....	5
Introduction.....	7
I. Généralités sur la N-acétylcystéine (NAC).....	9
I.1. Profil pharmaceutique de la NAC.....	9
I.1.1. Pharmacocinétique de la NAC.....	10
I.1.2. Toxicologie de la NAC.....	11
I.2. Mécanismes d'action.....	13
I.2.1. Hypothèse glutamatergique.....	13
I.2.2. Rôle oxydant.....	16
I.2.3. Propriétés inflammatoires.....	18
II. Données précliniques et cliniques de l'intérêt de la NAC dans les TUD.....	19
II.1. Cocaïne.....	19
II.1.1. Données précliniques.....	19
II.1.2. Données cliniques.....	20
II.2. Cannabis.....	23
II.2.1. Données précliniques.....	23
II.2.2. Données cliniques.....	24
II.3. Alcool.....	25

II.3.1. Données précliniques.....	25
II.3.2. Données cliniques.....	28
II.4. Nicotine.....	29
II.4.1. Données précliniques.....	29
II.4.2. Données cliniques.....	30
II.5. Amphétamines.....	32
II.5.1. Données précliniques.....	32
II.5.2. Données cliniques.....	34
II.6. Héroïne.....	35
III. <u>Données cliniques de l'intérêt de la NAC dans les addictions comportementales</u>	45
III.1. Jeu pathologique.....	45
III.2. Trichotillomanie.....	46
Conclusion.....	48
Bibliographie.....	50

Liste des abréviations

AA : Auto-Administration

AMPA : Alpha-amino-3 hydroxy-S Méthylisoxazole 4-Propionic Acid

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

BAC : Baclofène

BDI : Back Depression Inventory

BHE : Barrière Hémato- Encéphalique

CB1 et CB2 : Récepteurs des cannabinoïdes de type 1 et 2

CBD : Cannabidiol

CCQ-Brief : Cocaine Craving Questionnaire-Brief

CGI : Clinical Global Impression

CSSA : Cocaine Selective Severity Assessment

Δ 9-THC : Δ 9-Tétrahydrocannabinol

DL 50 : Dose Létale 50

EAAT: Excitatory Amino Acid Transporter

EPSC : Excitatory PostSynaptic Currents

ESPT : Etat de Stress Post-Traumatique

FDA : Food and Drug Administration

FTND : Fagerström Test for Nicotine Dependence

GLAST : Glutamate/ Aspartate Transporter

GLT-1 : Glutamate Transporter 1

G-SAS : Gambling Symptom Assessment Scale

GSH : Glutathion

HDRS : Hamilton Depression Rating Scale

IFN γ : Interféron γ

i. p.: intra-péritonéal

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

i.v .: intra-veineux

iGluR : Récepteur ionotropique du glutamate

mCEQ : modified Cigarette Evaluation Questionnaire

MCQ : Marijuana Craving Questionnaire

MGH-HPS : Massachusetts General Hospital Hair Pulling Scale mGluR

: Récepteur métabotrope du glutamate

MNWS : Minnesota Nicotine Withdrawal Scale

NAC : N-acétylcystéine

NACA : N-acétylcystéine amide

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OCDS : Obsessive Compulsive Drinking Scale

PACS : Penn Alcohol Craving Scale

PITS : Psychiatric Institute Trichotillomania Scale

PR : Progressive Ratio

QSU-B : Questionnaire for Smoking Urges-Brief

RCPG : Récepteur Couplé aux Protéines G

RNS : Radicaux libres nitrogénés

ROS : Radicaux libres oxygénés

SJWQ : Shiffman Jarvik Withdrawal Questionnaire

s.c. : sous-cutané

SNC : Système Nerveux Central

TBC : paradigme du choix entre 2 bouteilles

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

TTM : Trichotillomanie

TUA : Trouble de l'Usage d'Alcool

TUD : Trouble de l'Usage de Drogue

VGLUT : Vesicular Glutamate Transporter

Introduction

Le Trouble de l'Usage de Drogue (TUD) est une maladie qui entraîne une souffrance cliniquement significative dans laquelle le sujet peut perdre le contrôle de sa consommation. Le processus addictif a été décrit comme un cycle en trois étapes : des étapes initiales d'intoxications répétées (épisodes de binge), des expériences dysphoriques liées au manque et enfin un état où les préoccupations et les anticipations des consommations prédominent dans la sphère d'activité (pour revue, voir Koob 2013). Le TUD se caractérise aussi par le craving correspondant à l'envie impérieuse et irrésistible de consommer, et la prise compulsive de drogue qui se poursuit malgré les conséquences néfastes pour le consommateur voire son entourage (Leshner 1997). Un fort taux de rechute est observé, et ce même après une abstinence prolongée de plusieurs années (Leshner 1997). Le craving peut être provoqué par les symptômes de manque ou par des signaux environnementaux (ou « cues ») qui ont été associés à la prise de drogue (Skinner & Aubin 2010; Duailibi *et al.* 2017). Il devrait prédire le phénomène de rechute (pour revue, voir Skinner & Aubin 2010), en faisant ainsi un symptôme clé des TUD qui est ciblé par certaines thérapeutiques ainsi dénommées « anti-craving » (pour revue, voir Duailibi *et al.* 2017).

Les progrès de la recherche ont permis de mieux appréhender les changements engendrés par les drogues sur le plan neurobiologique lors de la transition vers l'addiction (Robinson & Berridge 2003). En particulier, nous savons aujourd'hui de façon générale qu'elles modifient durablement le système

cérébral de la récompense qui a pour rôle physiologique de relayer les sensations de plaisir, la motivation et l'apprentissage (Robinson & Berridge 2003). Ainsi les drogues usurpent les effets de certaines récompenses et comportements dits « naturels » dont certains sont indispensables à la survie de l'espèce (alimentation, reproduction). Ce système comprend au niveau anatomique les projections dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV) et de la substance noire vers le noyau accumbens et le striatum, ainsi que des afférences glutamatergiques provenant du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe (Robinson & Berridge 2003).

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC), qui joue un rôle dans la physiopathologie des TUD (pour revues, voir Olive *et al.* 2012; Lewerenz *et al.* 2013). En effet, l'usage volontaire et chronique de drogue entraîne une altération de l'homéostasie glutamatergique, c'est-à-dire une dérégulation de la balance entre les taux synaptiques et extrasynaptiques du glutamate (pour revue, voir Kalivas 2009). L'ensemble des drogues perturbe cette homéostasie en provoquant une élévation de la concentration de glutamate synaptique pendant la recherche de drogue (ou « seeking ») (pour revue, voir Spencer & Kalivas 2017). Le système glutamatergique constitue donc une cible thérapeutique de choix dans le domaine des TUD (Duailibi *et al.* 2017).

La N-acétylcystéine (acétylcystéine, N-acétyl-L-cystéine ou encore NAC) émerge depuis une dizaine d'années comme un agent glutamatergique anti-craving prometteur (Duailibi *et al.* 2017). Cette molécule est potentiellement utilisable dans les TUD, mais son spectre d'action s'est étendu à d'autres pathologies psychiatriques aussi variées que les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) dont la trichotillomanie (TTM), la schizophrénie et les troubles bipolaires (pour revue, voir Dean *et al.* 2011). En plus de son action correctrice sur le système glutamatergique, la NAC permet de réduire la consommation d'alcool, la rechute et la motivation à consommer dans un modèle de TUA (Trouble de l'Usage de l'Alcool) modélisé chez le rat (Lebourgeois *et al.* 2017b).

Après un bref rappel historique sur l'usage de la NAC, nous étudierons de plus près ses différents mécanismes d'action, ainsi que ses caractéristiques pharmacologiques. Nous nous intéresserons ensuite aux données précliniques et cliniques existantes à ce jour montrant l'intérêt thérapeutique de la NAC dans les TUD et les addictions comportementales.

I.Généralités sur la N-acétylcystéine (NAC)

I.1. Profil pharmaceutique de la NAC

La N-acétylcystéine est une prodrogue acétylée de la L-cystéine, un acide aminé indispensable à la synthèse du glutathion (GSH) (cf., Figure 1) (pour revue, voir Sansone & Sansone 2011). Le glutathion constitue le principal anti-oxydant endogène cérébral (pour revue, voir Lewerenz *et al.* 2013).

La NAC a été employée avec succès pendant de nombreuses années comme antidote dans les intoxications aiguës au paracétamol chez l'Homme (Prescott *et al.* 1977; Scalley & Conner 1978). Ses propriétés mucolytiques ont été mises à profit lors de certaines affections respiratoires comme la bronchite chronique obstructive (Decramer *et al.* 2005; pour revue, voir Decramer & Janssens 2010). Elle possède aussi des propriétés protectrices vis-à-vis de la néphropathie induite par les produits de contraste en radiologie (pour revue, voir Quintavalle *et al.* 2013). Plus récemment, la NAC suscite un vif intérêt dans le domaine des pathologies neuropsychiatriques : addictions, autisme, TOC, troubles bipolaires, schizophrénie (pour revue, voir Racz *et al.* 2015). Le champ d'étude s'est même élargi dernièrement aux affections neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer (pour revues, voir Tarazi *et al.* 2014; Deepmala *et al.* 2015).

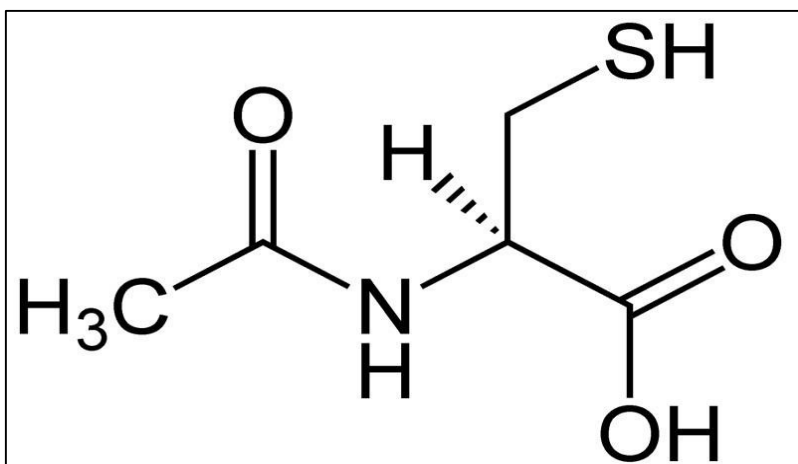


Figure 1 : Structure chimique de la NAC (extrait de Monographie - N-acetylcysteine - Stabilis 4.0)

Sur le plan pharmacocinétique, la NAC possède chez l'Homme un temps de demi-vie de 5,6 h environ et une clairance rénale égale à 30% de sa clairance totale (Sansone & Sansone 2011). Sa biodisponibilité par voie orale est relativement faible, de 4 à 10 % de la dose administrée (pour revue, voir McClure *et al.* 2014). Depuis son approbation par la FDA (Food and Drug Administration) en 1963, la NAC s'est distinguée par sa bonne tolérance aussi bien chez les adultes que chez les enfants (McClure *et al.* 2014). Les effets indésirables sont en effet le plus souvent bénins : ils sont d'ordre digestif (la NAC peut provoquer des spasmes intestinaux et de la diarrhée) et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement (McClure *et al.* 2014). Des réactions allergiques ont été remarquées uniquement avec l'administration intraveineuse et restent des événements rares (McClure *et al.* 2014). Ainsi la NAC semble une piste prometteuse en tant que traitement pharmacologique dans les addictions.

1.1.1. Pharmacocinétique de la NAC

Lorsque la NAC est administrée par voie orale, son absorption est rapide et complète, avec un t_{max} moyen compris entre 43 et 59 min chez l'Homme (Olsson *et al.* 1988). Cependant, il convient d'éviter de l'associer de façon concomitante au charbon activé, car ce dernier adsorbe la NAC. Par exemple, 3 g de charbon activé empêchent 54,6% de la NAC d'atteindre la circulation systémique (pour revue, voir Holdiness 1991). La faible biodisponibilité de la NAC par voie orale (6%) s'explique par son métabolisme rapide dans les intestins et le foie (Borgström *et al.* 1986). En effet, elle subit un fort effet

de premier passage hépatique (Cotgreave & Moldéus 1987). L'administration de formes à libération rapide dispersibles dans l'eau permet de l'améliorer légèrement (10%) (Borgström *et al.* 1986).

Dans la circulation générale, il est possible de mettre en évidence la NAC sous forme oxydée, réduite ou intacte (Olsson *et al.* 1988). Le volume de distribution de la NAC totale est compris entre 0,33 et 0,49 L/kg, ce qui indique une distribution extracellulaire (Holdiness 1991). La liaison aux protéines plasmatiques de la NAC totale s'élève à 50% 4h après administration orale (Holdiness 1991). Ce stockage expose à une action plus prolongée de la molécule, ainsi qu'à un risque théorique accru d'interactions médicamenteuses. Pour pouvoir quitter la circulation systémique (et diffuser dans les tissus), la NAC nécessite un transport actif, après N-déacétylation (pour revue, voir Samuni *et al.* 2013). Dans le plasma et les tissus, la NAC (sous forme inchangée ou de cystéine) peut se lier aux protéines via des ponts disulfures et former des disulfides comme la N,N'-diacétylcystéine (Holdiness 1991). Une autre fraction est incorporée dans des liaisons peptidiques protéiques (Holdiness 1991). Il se forme probablement un équilibre entre les formes libres et liées de la NAC, cette dernière constituant une source de thiols libres dans le plasma ou les poumons (Holdiness 1991). Le ratio d'extraction hépatique étant faible (0,26), la distribution de la NAC est peu dépendante du débit sanguin (Borgström *et al.* 1986). Les organes les plus aisément atteints par la NAC 2h après administration sont les reins, le foie et le duodénum, contrairement aux muscles et au cerveau (European Medicines Agency 1996a). Il subsiste encore de nos jours un débat concernant le passage par la NAC de la barrière hématoencéphalique (BHE) (Samuni *et al.* 2013). En effet, il pourrait être influencé par la posologie et le mode d'administration choisis (pour revue, voir Minarini *et al.* 2017). Un amide (N-acétylcystéine amide, noté NACA) et plusieurs esters de la NAC ont été récemment synthétisés afin d'augmenter sa lipophilie, et donc de faciliter son passage membranaire (pour revue, voir Cacciatore *et al.* 2010).

Les deux métabolites majeurs de la NAC sont la cystéine et la cystine (Olsson *et al.* 1988). La faculté de la NAC à se conjuguer à certains métabolites réactifs du paracétamol dans le foie lui permet d'exercer son effet hépatoprotecteur, recherché lors de la prise en charge de surdosage en paracétamol (Holdiness 1991). D'après des travaux récents, les effets anti-nociceptifs du paracétamol ne sont pas influencés par la NAC en cas d'association chronique par voie orale. Par contre, elle préviendrait la déplétion avec le temps de GSH lors de la prise de cet antalgique (Pickering *et al.* 2018).

Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de la NAC est court (approximativement 6h), d'où la nécessité de renouveler les prises chez l'Homme (Minarini *et al.* 2017). Ainsi, sa posologie journalière de 2400 mg est habituellement répartie lors des essais cliniques en 2 à 3 prises. Or, un schéma d'administration avec une unique prise journalière améliorerait l'observance, en particulier chez les patients atteints de TUD (pour revue, voir McClure *et al.* 2014). La NACA pourrait constituer une solution à cet effet, d'après les résultats préliminaires (pour revue, voir Sunitha *et al.* 2013). La clairance rénale a été estimée à

environ 0,19-0,21 L/h/kg. Seulement 30% de la NAC est excrété par les reins, ce qui rend éventuellement possible son administration chez l'insuffisant rénal (absence de contre-indication). Dans les urines, le produit métabolique majoritaire est le sulfate inorganique. La taurine et la NAC inchangée sont retrouvées en quantités négligeables (Olsson *et al.* 1988). Chez l'Homme, la NAC endogène présente provient probablement exclusivement de la N-acétylation de la cystéine dans les reins (Tsikas *et al.* 1998). Administrée oralement, la NAC interagit avec certains métabolites toxiques de l'ifosfamide, utilisé comme anticancéreux (notamment l'acide chloroacétique), d'où son effet protecteur rénal observé (Holdiness 1991).

1.1.2. Toxicologie de la NAC

Selon les études cliniques que nous évoquerons plus bas dans le champ des addictions, les doses journalières recommandées de NAC par voie orale se situent entre 2000 et 2400 mg/jour, soit environ 4 fois supérieures à celles employées en cas de bronchite (pour revue, voir Deepmala *et al.* 2015). Les effets indésirables survenus, de type diarrhées, ont été peu fréquents, d'intensité légère et n'ont en général pas nécessité l'arrêt du traitement. Le plus souvent, ils n'ont pas significativement différé de ceux observés chez le groupe placebo (Deepmala *et al.* 2015) En dehors des effets secondaires digestifs évoqués plus haut, quelques effets indésirables non spécifiques ont été signalés (pour revue, voir Ooi *et al.* 2018). Ils ont inclus : maux de tête (Mardikian *et al.* 2007), élévation de la pression artérielle (LaRowe *et al.* 2006; Mardikian *et al.* 2007), sécheresse buccale (Back *et al.* 2016), éruption cutanée (Bloch *et al.* 2013) et insomnie (Gray *et al.* 2010). Les réactions d'hypersensibilité sont peu fréquentes avec la voie orale (FLUIMUCIL acétylcystéine 200 mg - eVIDAL). Les effets indésirables de la NAC sont donc généralement peu sévères, contrairement à ceux observés avec d'autres médicaments comme le disulfirame et le baclofène, utilisés dans la prise en charge du TUA (pour revue, voir (Lebourgeois *et al.* 2017b)).

Néanmoins, quelques précautions d'emploi sont à prendre en compte chez certains patients. Chez les sujets avec des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, il convient d'éviter d'associer la NAC à d'autres médicaments irritants au niveau digestif. Quant aux patients présentant un terrain d'asthme bronchique, une surveillance étroite est nécessaire car la NAC peut entraîner un bronchospasme. Si ce dernier survient, le traitement par la NAC doit être arrêté. L'administration de la NAC est à éviter par précaution pendant la grossesse et l'allaitement (FLUIMUCIL acétylcystéine 200 mg - eVIDAL). En effet, même si les études précliniques (chez les rats et les lapins) n'ont mis à jour aucun potentiel tératogénique, les données chez l'humain restent encore limitées (European Medicines Agency 1996).

D'après les études précliniques, la toxicité aiguë de la NAC peut être considérée comme faible, la DL 50 (Dose Létale 50) chez le rat étant supérieure à 10 g/kg (cf., Tableau 1). Elles ont aussi révélé que quasiment tous les symptômes de toxicité aiguë découlent des effets irritants de la NAC sur les

muqueuses du tractus gastro-intestinal. Le surdosage en NAC (orale) expose donc à une toxicité digestive (nausées, diarrhées, vomissements). Le traitement de l'intoxication est symptomatique, et il n'existe pas d'antidote (FLUIMUCIL acétylcystéine 200 mg - eVIDAL).

Les travaux de Madikian et collaborateurs, sur lesquels nous reviendrons un peu plus loin, n'ont pas pu mettre en évidence de différence significative en termes de tolérance entre les dosages de NAC (1200, 2400 et 3600 mg/jour). Il apparaît donc pertinent de déterminer la dose optimale de NAC (i.e. efficace et bien tolérée) grâce à la réalisation d'études dose-effet. En effet, il se peut que la NAC soit plus efficace à des doses plus élevées ou au contraire être aussi efficace à des plus faibles doses (Minarini *et al.* 2017).

De même, la durée optimale de traitement par NAC en addictologie est encore à préciser. Les essais cliniques n'ayant pas excédé 4 mois de traitement, on ignore si la NAC reste bien tolérée à plus long terme (Minarini *et al.* 2017). Une méta-analyse a conclu que c'était le cas dans la prévention des bronchites chroniques, à une posologie allant de 400 à 1800 mg par jour pendant 3 à 6 mois (Grandjean *et al.* 2000). Chez les rats ayant reçu la NAC de façon répétée (pendant 3 mois), la DL 50 a été de 1 g/kg/jour (cf., Tableau 1). En chronique, les effets toxiques de la NAC se sont révélés dominés par des lésions gastro-intestinales, accompagnées de troubles hématologiques (European Medicines Agency 1996). En outre, la prise au long cours de NAC associée à de la vitamine E pourrait favoriser la croissance tumorale, d'après l'étude d'un modèle chez le rongeur (Sayin *et al.* 2014). La NAC pourrait aussi se montrer pro-oxydante sous certaines conditions (Samuni *et al.* 2013). Ainsi, des études supplémentaires ayant pour objet la tolérance au long terme de la NAC semblent nécessaires (Minarini *et al.* 2017).

	Toxicité aiguë	Toxicité chronique
DL 50 (Dose Létale 50) orale	8 g/kg (souris)	1 g/kg/jour pendant 12 semaines (rat)
	Sup. à 10 g/kg (rat)	300 mg/kg/jour pendant 1 an (chien)

Tableau 1 : Données de sécurité préclinique de la NAC (extrait de (FLUIMUCIL acétylcystéine 200 mg - eVIDAL)

I.2. Mécanismes d'action

I.2.1 Hypothèse glutamatergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du SNC (pour revue, voir Lewerenz *et al.* 2013). Il agit sur deux grands types de récepteurs glutamatergiques : les ionotropiques et les

métabotropiques (pour revue, voir Rao *et al.* 2015). Les récepteurs ionotropiques (iGluRs) sont des récepteurs canaux perméables aux ions (Na^+ , K^+ et Ca^{2+}) : NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (Alphaamino-3-hydroxy-5 Méthylisoxazole 4- Propionic Acid) et kaïnate (pour revue, voir Nakanishi 1992). Suite à sa libération synaptique, le glutamate peut se fixer sur l'un de ces récepteurs ionotropiques post-synaptiques (Nakanishi 1992). Les récepteurs métabotropiques (mGluRs) sont eux des RCPG (Récepteurs Couplés aux Protéines G), et sont classés en 3 groupes : groupe I (mGlu R 1 et 5), groupe II (mGluR 2 et 3) et groupe III (mGluR 4, 6,7 et 8) (Nakanishi 1992). Les récepteurs des groupes I et II sont très présents dans des régions importantes du système de la récompense, d'où leur intérêt dans les addictions (Lebourgeois *et al.* 2017b).

Pour assurer une neurotransmission correcte, il est nécessaire de contrôler finement les concentrations extracellulaires de glutamate (Lewerenz *et al.* 2013). Les taux extracellulaires de glutamate sont régulés par les EAAT (Excitatory Amino Acid Transporter) et le stockage vésiculaire est assuré par les VGLUT (Vesicular Glutamate Transporter) (Rao *et al.* 2015). Le stockage du glutamate a lieu dans des vésicules présynaptiques, grâce aux transporteurs vésiculaires glutamatergiques VGLUT1, 2 et 3 (Rao *et al.* 2015). Leur expression varie selon leur localisation cérébrale (Rao *et al.* 2015). Les EAAT sont eux des transporteurs membranaires présents à la fois sur les neurones présynaptiques et les cellules gliales (Rao *et al.* 2015). Cinq sous-types ont été identifiés à l'heure actuelle (Rao *et al.* 2015). Les EAAT-1 et EAAT-2 chez l'Humain correspondent respectivement au GLAST (Glutamate/Aspartate Transporter) et au GLT-1 (Glutamate Transporter 1) chez l'animal (Rao *et al.* 2015). Le EAAT-1 se retrouve uniquement sur les astrocytes, tandis que le EAAT-2 est aussi mis en évidence sur les cellules gliales (Lebourgeois *et al.* 2017b). Ces transporteurs sont responsables de la capture immédiate du glutamate libéré dans l'espace extracellulaire (Lewerenz *et al.* 2013). Au moins 90 % du glutamate extrasynaptique est ainsi recapté (Rao *et al.* 2015). Une modification des concentrations extracellulaires de glutamate peut altérer l'activité des récepteurs ionotropiques ou métabotropiques, et donc les voies d'activation neuronale et par extension le comportement (Lewerenz *et al.* 2013). En particulier, la suractivation des récepteurs ionotropiques provoque l'excitotoxicité (toxicité induite par l'excitation glutamatergique) (Lewerenz *et al.* 2013).

L'homéostasie glutamatergique est aussi maintenue par l'échangeur cystine-glutamate x_c^- (Rao *et al.* 2015). Cet antiport est situé à la surface des cellules gliales (Rao *et al.* 2015). Il comporte deux protéines distinctes : la chaîne légère XCT (unique à l'échangeur) et la chaîne lourde 4F2 (commune à la plupart des échangeurs) (Lewerenz *et al.* 2013; Rao *et al.* 2015). Ce transporteur échange une molécule extracellulaire de cystine contre une molécule intracellulaire de glutamate (Rao *et al.* 2015). Il augmente donc les taux extracellulaires de glutamate, ce qui permet l'activation des mGluR 2/3 extrasynaptiques au niveau du neurone présynaptique (cf., Figure 2 page suivante) (Xi *et al.* 2002).

S'ensuit une inhibition de la libération vésiculaire de glutamate au niveau présynaptique (Xi *et al.* 2002). Environ 60% du glutamate extracellulaire dans le noyau accumbens, une région clé du circuit de la récompense, provient de ce système x_c^- localisé sur les cellules gliales (Baker *et al.* 2002).

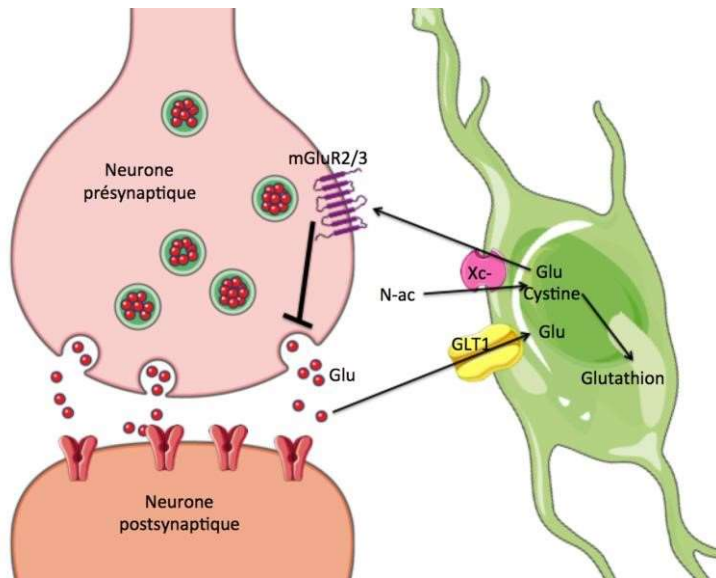


Figure 2 : Mécanisme d'action de la NAC . L'échangeur cystine-glutamate x_c^- situé sur la cellule gliale assure la capture de NAC en échange de la sortie d'une molécule de glutamate. Ce glutamate extracellulaire au niveau du neurone présynaptique active les récepteurs mGluR 2/3 qui à leur tour inhibent la libération de glutamate synaptique. Il s'agit donc ici d'une inhibition de la libération synaptique de glutamate grâce à l'augmentation de la concentration extracellulaire de glutamate au niveau présynaptique. Le traitement par la NAC a donc pour effet d'augmenter l'activité de l'échangeur cystine-glutamate x_c^- qui augmente l'activation des récepteurs mGluR 2/3 qui à leur tour inhibent la transmission synaptique glutamatergique.

Dans les conditions physiologiques, l'homéostasie glutamatergique est conservée grâce à la recapture par le GLT-1 du glutamate synaptique, ce qui limite sa diffusion dans l'espace extracellulaire et donc son accès aux mGluRs (pour revue, voir Kalivas 2009). Le glutamate extracellulaire issu de l'activité de l'échangeur x_c^- est lui aussi recapté, ce qui l'empêche d'accéder à la fente synaptique et de stimuler les récepteurs NMDA et AMPA (Kalivas 2009).

Dans les modèles précliniques d'addiction, la prise prolongée de drogue altérerait l'homéostasie glutamatergique en modifiant à long terme la transmission entre le cortex frontal et le noyau accumbens (Kalivas 2009). En conséquence, l'individu deviendrait incapable de réguler efficacement son comportement de recherche de drogue, ce qui l'exposerait à un risque accru de rechute (Kalivas 2009; Brown *et al.* 2013). Les neuroadaptations concernant la transmission glutamatergique ont été bien caractérisées dans l'addiction à la cocaïne (Kalivas 2009). Dans les conditions de sevrage à la cocaïne, l'activation du système x_c^- est diminuée, menant ainsi à une réduction de la quantité extracellulaire de glutamate (Kalivas 2009). De plus, la diminution du tonus des mGluR 2/3 conduit à

une élévation du glutamate synaptique (Kalivas 2009). La densité en récepteurs AMPA postsynaptiques est alors augmentée (Kalivas 2009).

Après déacétylation, la cystéine apportée par la NAC est oxydée en cystine au niveau extracellulaire (Kalivas 2009). La NAC permet donc de procurer aux cellules gliales la cystine, substrat nécessaire à l'activité de l'échangeur x_c^- (Kalivas 2009). Grâce à cette molécule, les taux de glutamate extracellulaire sont augmentés, ce qui entraîne la restauration de l'activation tonique des mGluR 2/3 (Kalivas 2009). Ces derniers peuvent alors exercer leur effet de rétrocontrôle négatif sur la libération vésiculaire de glutamate dans la fente synaptique (pour revue, voir Asevedo *et al.* 2014).

Il a été montré que l'expression et la fonction du transporteur GLT-1 sont diminuées par l'administration chronique de cocaïne (Trantham-Davidson *et al.* 2012). D'après les études précliniques, la NAC permet de rétablir l'efficacité du GLT-1 (Knackstedt *et al.* 2010; Reissner *et al.* 2015). En outre, la normalisation de la fonction du GLT-1 semble nécessaire à l'effet anti-rechute de la NAC d'après un modèle animal de rechute à la cocaïne (Reissner *et al.* 2015). La NAC réduirait le craving (proche du « seeking » chez l'animal) en restaurant l'activité du système x_c^- chez le sujet dépendant (Kalivas 2009).

Les effets bénéfiques de la NAC ne se limitent cependant pas à son action glutamatergique. Ils sont aussi probablement liés à des mécanismes d'oxydo-réductions (pour revue, voir Womersley *et al.* 2018). Il est donc surprenant d'envisager ici une efficacité d'une molécule dans le traitement des addictions qui serait liée à un effet anti-oxydant.

1.2.2 Rôle anti-oxydant

L'homéostasie oxydative (ou redox) joue un rôle capital notamment dans la survie cellulaire (pour revue, voir Womersley & Uys 2016). Il s'agit de la balance entre la production d'espèces oxydantes et les capacités anti-oxydantes (Womersley & Uys 2016). En effet, le métabolisme aérobie des cellules produit physiologiquement des radicaux libres oxygénés (ROS) ou nitrogénés (RNS) (Womersley & Uys 2016). Cette production ne doit pas dépasser les défenses anti-oxydantes endogènes (Womersley & Uys 2016; Womersley *et al.* 2018). Le GSH en est un des acteurs cellulaires majeurs avec la vitamine E (pour revue, voir Lewerenz *et al.* 2013). Sur le plan structural, c'est une molécule de petite taille formée de trois acides aminés : le glutamate, la cystéine et la glycine (Lewerenz *et al.* 2013). Ce sont surtout les astrocytes qui se chargent de sa synthèse, dont le substrat limitant est la cystine (pour revue, voir Kalivas 2009).

Le cerveau est particulièrement vulnérable aux ROS, car c'est un organe très gourmand en oxygène, fournissant des ROS en grande quantité (Womersley & Uys 2016; Womersley *et al.* 2018). En outre, il comporte des taux faibles en enzymes anti-oxydantes et élevés en lipides polyinsaturés susceptibles

de s'oxyder (Womersley & Uys 2016; Womersley *et al.* 2018). En potentialisant la transmission dopaminergique ou glutamatergique, les drogues comme la cocaïne élèvent les taux cérébraux de ROS et génèrent ainsi une augmentation du stress oxydatif (Womersley & Uys 2016; Womersley *et al.* 2018). Ce dernier peut être responsable de dégâts cellulaires pouvant mener finalement à l'apoptose (Womersley & Uys 2016; Womersley *et al.* 2018). Le stress oxydatif a été impliqué dans la pathogénèse de nombreuses affections neurodégénératives et psychiatriques comme les TOC (pour revue, voir Deepmala *et al.* 2015). Son élévation entraîne une augmentation de la consommation du GSH, qui passe sous forme oxydée (Lewerenz *et al.* 2013). En particulier, la déficience en GSH en réponse au stress oxydatif constitue une caractéristique physiopathologique de la maladie du foie liée à l'alcool, communément observée chez les patients présentant un TUA (Sacco *et al.* 2016).

Pour remédier à cette déplétion, l'administration orale de GSH a été envisagée, cependant ce composé possède une faible biodisponibilité (métabolisme rapide par le foie et les intestins) et passe peu la barrière hémato-encéphalique (Witschi *et al.* 1992). La cystéine ne peut pas non plus être directement administrée à cause de sa faible biodisponibilité, sa toxicité à hautes concentrations et son insolubilité, qui rend difficile l'obtention d'une formulation stable (pour revue, voir Cacciatore *et al.* 2010).

Par contre, la NAC procure la cystine (après oxydation en milieu extracellulaire) dont les astrocytes ont besoin pour synthétiser le GSH (Belin *et al.* 2012). Il s'ensuit une induction de la synthèse de GSH dans le cerveau (Dringen & Hirrlinger 2003). Ainsi, elle permet de lutter contre le stress oxydatif entraîné par la consommation de drogue en restaurant les stocks de GSH grâce au système x_c^- (Belin *et al.* 2012). De plus, l'expression de XCT est stimulée en présence de stress oxydatif (Lewerenz *et al.* 2013).

Il a été montré que le GSH sensibilise les récepteurs NMDA à la stimulation glutamatergique, et module ainsi la plasticité synaptique (Steullet *et al.* 2006).

Cependant, le rôle de neuroprotection de la NAC ne se réduit pas à sa relation avec le GSH (Womersley *et al.* 2018). En effet, la NAC constitue en elle-même un anti-oxydant capable de participer directement à des réactions d'échange de thiol-disulfide en réduisant plus ou moins rapidement certains radicaux (Kim *et al.* 2001; pour revue, voir Samuni *et al.* 2013). En outre, l'expression de certaines enzymes antioxydantes pourrait être stimulée par la NAC (Zaragoza *et al.* 2000). En plus d'augmenter la synthèse de protéines, elle pourrait protéger les astrocytes vis-à-vis de la dégradation (Yi *et al.* 2016; Gleixner *et al.* 2017).

Ainsi, la conversion de la NAC en cystine lui permet d'exercer à la fois ses effets glutamatergiques et anti-oxydants via l'échangeur x_c^- . Néanmoins, elle exerce aussi ses effets protecteurs par des mécanismes n'impliquant pas le GSH. En plus de ces effets, la NAC possède des propriétés anti-inflammatoires qui ajoutent à son intérêt thérapeutique.

I.2.3 Propriétés anti-inflammatoires

La consommation chronique d'alcool provoque des modulations du système immunitaire menant à un état pro-inflammatoire (pour revue, voir Crews *et al.* 2015). Cette potentialisation de l'inflammation joue un rôle dans la neurodégénérescence neuronale (Crews & Vetreno 2014). Au niveau clinique, les patients atteints de TUA voient ainsi leurs taux sériques de TNF α (Tumor Necrosis Factor α) et d'IFN γ (Interféron γ) s'élever, qu'ils soient cirrhotiques ou non (González-Reimers *et al.* 2007, 2012). De plus, une corrélation a été mise en évidence entre la consommation d'alcool et l'augmentation des concentrations sériques en IL-6 et IL-10 (González-Quintela *et al.* 2000).

L'emploi de la NAC chez le rongeur a permis de prévenir l'apparition de cette neuroinflammation induite par la consommation chronique d'alcool (Schneider *et al.* 2017). Elle a entraîné une diminution des cytokines pro-inflammatoires et inversement une élévation des cytokines anti-inflammatoires dans le cerveau (Schneider *et al.* 2017).

Lors du sevrage, l'état hyperglutamatergique observé participe à la mise en jeu de ces processus inflammatoires (González-Quintela *et al.* 2000; Robinson *et al.* 2014). Ces derniers ont été associés à des modifications du comportement et à une élévation du risque de rechute chez le patient dépendant (González-Quintela *et al.* 2000; Robinson *et al.* 2014). Ainsi, l'effet anti-rechute qu'exerce la NAC pourrait aussi être lié à ses propriétés anti-inflammatoires.

Il existe donc une synergie entre les différents mécanismes d'action mis en jeu par la NAC, tous les trois étant étroitement liés. Au-delà des modes d'action pharmacologiques, la NAC pourrait cependant agir de façon plus globale sur les voies cortico-striatales, et restaurer ainsi la capacité à inhiber les comportements compulsifs inadaptés aussi bien dans les addictions à des drogues que comportementales (Brown *et al.* 2013).

II. Données précliniques et cliniques de l'intérêt de la NAC dans les addictions aux drogues

Au cours de ces dernières années, un nombre croissant d'études précliniques et cliniques a cherché à déterminer si la NAC possédait la capacité de réduire la consommation de différentes drogues ainsi que le craving, grâce à sa capacité à restaurer l'homéostasie glutamatergique.

L'objectif de cette seconde partie est de réaliser une revue des différentes études précliniques et cliniques s'intéressant aux effets thérapeutiques de la NAC dans le domaine des TUD (Cf., Tableau 1). Il est à noter que chez plusieurs des essais cliniques évoqués, la puissance statistique est limitée par la faible taille de l'échantillon étudié (N inférieur à 50 sujets). Ainsi, elle ne permet pas de détecter les effets, ce qui explique que ces études aboutissent souvent à des résultats négatifs, demandant à être confirmés par d'autres études de plus grands effectifs (N supérieur à 50 sujets).

II.1. Cocaïne

II.1.1 Données précliniques

C'est l'équipe du Pr. Kalivas qui a initié les études précliniques impliquant la NAC et l'addiction à la cocaïne. L'étude menée par Baker et collaborateurs en 2003 a mis en évidence un lien de causalité entre une réduction de l'activité de l'échangeur x_c^- et les taux faibles de glutamate extrasynaptique observés chez les rats qui ont éteint leur comportement de recherche de cocaïne. L'activation du système x_c^- via l'injection en sous-cutané (s.c.) de NAC (60 mg/kg) a entraîné une élévation des taux extrasynaptiques de glutamate et a empêché la rechute après que les rats aient éteint leur comportement de recherche de cocaïne. Par contre la NAC n'a pas augmenté les taux de glutamate chez les rats naïfs de cocaïne. Ce résultat suggère que seules les neuro-adaptations dépendantes des drogues peuvent être corrigées par la NAC (Baker *et al.* 2003).

Le mécanisme d'action de la NAC a été précisé par Moran et collaborateurs en 2005. Elle élève les taux extrasynaptiques de glutamate en activant l'échangeur x_c^- , ce qui provoque l'activation des mGluR2/3, d'où l'inhibition de la libération synaptique de glutamate et l'inhibition de la rechute (voir figure 1). (Moran 2005).

Il a été ensuite démontré que l'administration par voie intra-péritonéale (i.p.) de NAC (60 mg/kg) précédant la prise de cocaïne empêchait la survenue du comportement de recherche de cocaïne dépendant de la plasticité, même 3 semaines après la dernière injection de NAC (Madayag *et al.* 2007).

Kau et collaborateurs ont confirmé les résultats de l'étude de Baker et collaborateurs en montrant que la NAC empêchait la rechute (induite par les stimuli environnementaux associés à la cocaïne) via l'augmentation de l'activité du système x_c^- chez les rongeurs (Kau *et al.* 2008). Les travaux de Kupchik et collaborateurs ont permis ensuite de découvrir l'effet biphasique de la NAC sur les amplitudes des

courants post-synaptiques excitateurs (ESPT) dans le noyau accumbens. Ces dernières étaient réduites par de faibles concentrations en NAC et élevées par de fortes concentrations en NAC, liées respectivement à l'activation des mGluR2/3 et des mGluR5. L'effet final observé de la NAC découlerait donc vraisemblablement d'un équilibre entre l'activation des mGluR2/3 et des mGluR5. D'où l'importance de déterminer la dose optimale de NAC à administrer, car une dose trop élevée serait délétère par l'augmentation de l'activation des mGluR5, qui faciliterait la rechute (Kupchik *et al.* 2012).

Une autre découverte d'intérêt concerne l'effet rémanent de la NAC (100 mg/kg, i.p. pendant 12 jours) qui continue à inhiber la recherche de cocaïne chez les rats au moins deux semaines après la dernière administration (Moussawi *et al.* 2011).

Plus récemment, Reissner et collaborateurs ont prouvé que la capacité de la NAC (100 mg/kg, i.p. pendant 5 jours) à restaurer les taux de GLT-1 était cruciale (plus que pour ceux de x_c^-) pour inhiber la rechute après extinction chez les rongeurs (Reissner *et al.* 2015).

Une étude de Ducret et collaborateurs a suggéré dernièrement que la NAC (administrée chroniquement (60 mg/kg ; i.p pendant 18 jours) a augmenté la sensibilité à la punition chez les rats avec accès étendu à la cocaïne (6h). Elle a facilité ainsi l'abstinence auto-imposée. Par contre, la NAC a échoué à empêcher l'escalade de l'auto-administration de cocaïne. Sur le plan neurobiologique, la NAC a permis de restaurer les taux de GLT-1 altérés par la cocaïne, à la fois dans le noyau accumbens et le striatum dorso-latéral (Ducret *et al.* 2016).

Ces résultats précliniques prometteurs et l'absence à l'heure actuelle de médicament doté d'une AMM dans l'addiction à la cocaïne ont encouragé la réalisation d'essais cliniques chez les sujets dépendants à la cocaïne, afin de vérifier l'efficacité anti-craving de la NAC chez l'Homme.

II.1.2. Données cliniques

La première étude clinique concernant des sujets dépendants à la cocaïne a été réalisée par Larowe et collègues. Cet essai contrôlé en double aveugle et en cross-over a porté sur 13 patients dépendants à la cocaïne. Ils ont été hospitalisés et ont reçu soit 600 mg de NAC toutes les 12 heures soit le placebo pendant 3 jours. L'objectif était d'évaluer le profil de sécurité et de tolérance de la NAC et son impact sur le craving et les symptômes de sevrage. Finalement, il n'a pas été noté de différence concernant le craving et le sevrage entre les groupes NAC et placebo. Cependant, les chercheurs ont mis en évidence une diminution de la consommation auto-déclarée de cocaïne (de 41% à 27%) et du montant dépensé pour se la procurer chez le groupe NAC lors des deux semaines de suivi post-hospitalisation. Ce résultat encourageant est cependant préliminaire vu la petite taille de l'échantillon de cette étude (LaRowe *et al.* 2006).

Une autre étude de LaRowe et collègues a été conduite sur 15 participants hospitalisés, elle aussi contrôlée en double aveugle. Les sujets ont suivi deux sessions de diapositives relatives à la cocaïne et ont reçu soit la NAC soit le placebo aux mêmes posologies que précédemment. Le groupe NAC a montré une diminution du désir à consommer, de l'intérêt et du temps passé à visionner les diapositives (LaRowe *et al.* 2007).

Dans une étude ouverte non contrôlée, Mardikian et collègues ont évalué le profil de tolérance de la NAC à différentes doses : 1200 mg, 2400 mg et 3600 mg par jour pendant 4 semaines. L'expérience a porté sur 23 patients dépendants à la cocaïne. Les trois dosages ont permis de diminuer le nombre moyen de jours de consommation (de 8,1 à 1,1 jours) et le montant dépensé à se procurer de la cocaïne. Ces résultats sont en concordance avec ceux de l'étude de LaRowe publiée en 2006 (LaRowe *et al.* 2006). Les symptômes d'abstinence à la cocaïne estimés grâce à la CSSA (Cocaine Selective Severity Assessment) ont eux aussi faibli pendant la durée du traitement (de 15,81 à 3,75 soit de 76%). La compliance a été meilleure pour les patients recevant les dosages les plus élevés, c'est-à-dire 2400 mg et 3600 mg par jour : respectivement 88,9% et 83%. Les effets indésirables ont été légers à modérés, incluant maux de tête, prurit et élévation de la pression artérielle mais n'ont pas différé significativement entre les groupes (Mardikian *et al.* 2007).

Puis, Amen et ses collègues ont mené une étude translationnelle contrôlée afin de comparer l'efficacité anti-craving de la NAC chez l'Homme à celle anti-rechute chez le rongeur. Pour ce faire, le craving de 4 patients ayant reçu 1200 mg ou 2400 mg par jour de NAC pendant 4 jours a été estimé après visionnage d'une vidéo portant sur la cocaïne ou bien après injection i.v. (intra-veineuse) de 20mg/70kg/60s de cocaïne. Chez les humains traités par la NAC, le craving subjectif a diminué suivant l'injection de cocaïne. Ce résultat est en concordance avec ceux observés chez les rongeurs (Amen *et al.* 2011).

Un peu plus tard, une étude ouverte en cross-over et randomisée conduite par Schmaal et collègues a cherché à évaluer l'effet de la NAC sur les niveaux de glutamate intracérébraux. Pour ce faire, une IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) fonctionnelle a été réalisée 1 h après ingestion d'une dose unique de 2400 mg de NAC chez 8 patients dépendants à la cocaïne. De plus, 14 contrôles ont aussi été recrutés. Le ratio glutamate/créatinine du cortex cingulaire a été réduit chez le groupe des sujets dépendants à la cocaïne ayant reçu la NAC. Ce ratio est alors devenu similaire à celui des sujets témoins, qui n'a pas été diminué par la NAC (Schmaal *et al.* 2012).

Ensuite LaRowe et collègues ont réalisé un essai contrôlé en double aveugle de grande ampleur dans l'addiction à la cocaïne. Au cours de cette étude, 111 patients en recherche de traitement de leur addiction à la cocaïne ont été recrutés et répartis aléatoirement dans 3 bras : NAC 1200 mg par jour, NAC 2400 mg par jour et placebo pendant 8 semaines. Le but de cette étude était de démontrer que

la NAC diminuait la consommation de cocaïne chez les usagers actifs. De façon surprenante, les résultats se sont révélés négatifs. En effet, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les bras concernant le nombre de jours d'abstinence confirmée, de craving ou de la sévérité du sevrage. Néanmoins, l'analyse en sous-groupe des 17 patients déjà abstinentes depuis au moins 1 semaine avant le début de l'expérience a montré que le groupe NAC 2400 mg par jour a mis plus de temps à rechuter (40% contre 75% dans le bras placebo et 75% dans le bras NAC 1200 mg/jour). La NAC à la dose de 2400 mg par jour a aussi entraîné des taux plus bas de craving dans ce sous-échantillon. Les effets indésirables les plus fréquents ont inclus des maux d'estomac, flatulence et crampes. Ils n'ont pas différé significativement entre les différents groupes (LaRowe *et al.* 2013).

Tout récemment, Levi Bolin et collègues ont réalisé un essai clinique contrôlé, en double aveugle et en cross-over. Il a été mené sur 14 patients dépendants à la cocaïne (ne cherchant pas de traitement) et fumeurs quotidiens. Un des objectifs de cette étude était d'évaluer l'impact de la NAC sur la valeur incitatrice des signaux liés à la cocaïne en mesurant le biais d'attention suite à l'administration aiguë de cette drogue. Levi Bolin et collègues ont aussi cherché à estimer les effets exercés par la NAC sur les effets renforçants de la cocaïne. Au cours d'une 1^{ère} phase de maintien de 4 jours, les patients ont reçu oralement soit la NAC à la dose de 800 mg 3 fois par jour (soit 2400 mg par jour), soit le placebo. Toujours sous traitement, ils ont participé ensuite à 3 sessions expérimentales (1 par jour) au cours desquelles ils ont inhalé une dose randomisée de cocaïne (30 ou 60 mg). Le même jour, ils ont réalisé différents tests dont la tâche d'exploration visuelle qui estime le biais d'attention, et la procédure de choix de drogue qui évalue les effets renforçants de la cocaïne. Les effets subjectifs de la drogue ont été auto-évalués grâce à un questionnaire et certains paramètres physiologiques ont été mesurés (pression artérielle, rythme cardiaque et température corporelle). Puis, au cours de la deuxième phase de maintien (4 jours), les sujets qui ont d'abord reçu la NAC ont été attribués au placebo et vice-versa. Les 3 sessions expérimentales d'après ont été réalisées de la même façon que ci-dessus. Le biais d'attention a été observé suivant l'inhalation aiguë de 30 ou 60 mg de cocaïne (respectivement -9,39 ms et -9,78 ms) malgré la prise de NAC. Néanmoins, la NAC a réussi à inverser ce biais chez les témoins qui n'ont pas reçu de cocaïne (8,45 ms). Cette hypothèse concorde avec les résultats observés lors de l'étude récente de LaRowe et collègues (LaRowe *et al.* 2013). Au contraire, la prise aiguë de cocaïne a restauré la valeur incitatrice des signaux qui lui sont associés. De plus, les participants ayant reçu la NAC en premier ont significativement moins choisi la cocaïne lors des sessions sous placebo. La NAC a ainsi probablement entraîné des modifications de l'expression et /ou de la fonction de l'échangeur x_c^- ou du GLT-1. En outre, l'exposition à la NAC doit peut-être se faire lors d'une période d'abstinence à la cocaïne pour pouvoir réduire la consommation de celle-ci. L'administration de NAC a aussi permis d'atténuer certains effets stimulants de la cocaïne, quelle que soit la dose employée (items « euphorique » et « stimulé » du questionnaire) (Levi Bolin *et al.* 2017).

II.2. Cannabis

II.2.1. Données précliniques

Les conséquences neurobiologiques de l'usage de cannabis ne sont pas complètement élucidées à ce jour. Cependant, il est admis que le principal composant psychoactif du cannabis est le $\Delta 9$ -THC ($\Delta 9$ Tétrahydrocannabinol) (Spencer *et al.* 2018). Il s'agit d'un agoniste partiel pouvant se fixer sur les récepteurs CB1 et CB2 (Récepteurs des cannabinoïdes de type 1 et 2) (Spencer *et al.* 2018). Il existe un débat de longue date portant sur le risque de psychose engendré par la consommation de cannabis (pour revue, voir Colizzi *et al.* 2016). Or, d'après la littérature, la dérégulation dopaminergique est un phénomène retrouvé chez les psychotiques (Colizzi *et al.* 2016). Dans le cas du cannabis ou du $\Delta 9$ THC, la signalisation dopaminergique serait atteinte indirectement via l'altération de la transmission glutamatergique dans le noyau accumbens (Colizzi *et al.* 2016). En effet, chez les animaux le $\Delta 9$ -THC déprime cette dernière en activant les récepteurs CB1 (Colizzi *et al.* 2016). Les conséquences en sont une diminution de la transmission synaptique glutamatergique, ainsi que de l'expression et de la fonction des récepteurs du glutamate (AMPA, NMDA) et de certains de ses transporteurs (GLT-1) (Colizzi *et al.* 2016).

Afin de déterminer si ces changements synaptiques persistants dans le noyau accumbens peuvent participer à la vulnérabilité à la rechute, Spencer et collaborateurs ont mis au point un nouveau modèle d'auto-administration de $\Delta 9$ -THC et de rechute chez les rongeurs. Les rats ont été entraînés à s'autoadministrer par voie i.v. un mélange composé de THC et de CBD (cannabidiol). Après extinction du comportement d'appui,, la recherche de drogue a été induite par des signaux associés à l'autoadministration de mélange THC + CBD, par une injection non-contingente de THC (1 mg/kg ; i.p.) ou de THC + CBD (1 mg/kg + 0.1 mg/kg ; i.p.) ou par une injection non-contingente de yohimbine (molécule qui induit un stress dit « chimique »). Le prétraitement avec 60 mg/kg en i.p. de NAC pendant 5 jours a permis d'empêcher la rechute liée aux signaux de la recherche de THC+ CBD en restaurant la transmission glutamatergique. Cette expérience a aussi montré que les modifications au long terme du circuit du noyau accumbens entraînées par l'auto-administration du mélange THC+ CBD sont proches de celles observées avec d'autres drogues plus étudiées. Ainsi, comme dans le cas de la cocaïne, la NAC est capable chez l'animal de réduire la recherche de cannabis et d'éviter la rechute (Spencer *et al.* 2018).

II.2.2. Données cliniques

Elles sont moins nombreuses que celles concernant l'addiction à la cocaïne. Gray et collègues ont réalisé une première étude pilote ouverte et non contrôlée sur 24 jeunes adultes dépendants au

cannabis et cherchant à diminuer leur consommation. Les participants ont tous reçu oralement 1200 mg 2 fois par jour de NAC (soit 2400 mg par jour) pendant 4 semaines. Lors de l'analyse des résultats, il est ressorti que la prise de NAC a significativement diminué le nombre déclaré de jours de consommation (de 6,1 à 5,3 jours en moyenne, soit -15%), ainsi que le craving, évalué par le MCQ (Marijuana Craving Questionnaire). La NAC a de plus été bien tolérée. Aucun effet indésirable n'a nécessité l'arrêt du traitement (Gray *et al.* 2010).

Encouragée par ces résultats, la même équipe a mené un autre essai clinique, cette fois en double aveugle, contrôlé et randomisé sur 116 adolescents dépendants au cannabis et à la recherche d'un traitement. Les sujets ont été répartis aléatoirement dans 2 groupes (NAC 1200 mg 2 fois par jour ou placebo pendant 8 semaines). Tous ont en plus participé à des séances de psychothérapie. L'analyse statistique a montré que le groupe NAC a eu une probabilité plus de 2 fois supérieure d'avoir des tests urinaires négatifs aux cannabinoïdes durant le traitement. Le traitement par NAC a été de nouveau bien supporté dans l'ensemble. Les effets secondaires les plus fréquemment relevés ont été : infection des voies respiratoires, rêves agités, insomnie, irritabilité et maux d'estomac. Pour la première fois, les auteurs ont mis en évidence l'intérêt d'associer la NAC à un traitement psychosocial dans cette population (Gray *et al.* 2012).

Une analyse secondaire de 89 participants issus de l'essai précédent a montré que les scores de craving de MCQ ont diminué significativement au cours du traitement, quel que soit le groupe. Cependant, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les 2 groupes. Ce résultat inattendu suggère que la NAC pourrait exercer son effet promoteur d'abstinence via d'autres mécanismes que la réduction du craving. En effet, les sujets sous NAC ont présenté significativement davantage de tests urinaires négatifs que ceux sous placebo (Roten *et al.* 2013).

Une autre analyse secondaire conduite sur un sous-échantillon de 74 adolescents a révélé que la NAC n'a pas réduit la sévérité des symptômes dépressifs (quantifiés par la BDI : Back Depression Inventory). D'après les auteurs, l'effet réducteur de la NAC vis-à-vis de la consommation de cannabis ne passe apparemment pas par la réduction des symptômes dépressifs. Cependant, ces conclusions ont pu être influencées par la petite taille de l'échantillon. Par contre, la NAC s'est montrée plus efficace pour diminuer la consommation de cannabis chez les sujets avec des symptômes dépressifs plus sévères en prétraitement (Tomko *et al.* 2018).

L'équipe de Gray a transposé chez les adultes l'essai en double aveugle réalisé sur les adolescents (Gray *et al.* 2012), afin d'évaluer l'efficacité de la NAC. Au cours de cette étude multicentrique de grande ampleur, 302 adultes dépendants au cannabis ont été inclus dans 2 bras : NAC 1200 mg 2 fois par jour, ou bien placebo pendant 12 semaines, en plus d'une psychothérapie. De façon surprenante, l'abstinence au cannabis n'a pas différencié significativement entre les deux groupes. D'après les auteurs,

différents facteurs ont pu influencer ce résultat : profils différents de consommation de cannabis, mauvaise compliance, différences au niveau du développement cérébral selon l'âge (Gray *et al.* 2017).

Dans une étude rétrospective portant sur 72 patients adultes hospitalisés, Narasimha et collègues ont comparé le moment (en jours) du premier usage de cannabis dans les 6 mois post-hospitalisation dans trois groupes : psychothérapie seule, baclofène (BAC) + psychothérapie (55 mg +/- 2,5 mg) et NAC + psychothérapie (1800 mg +/- 500 mg). La courbe de survie obtenue a démontré que la probabilité d'abstinence au cannabis était significativement plus élevée chez le groupe NAC (61%) par rapport à celui BAC (41%) lequel a montré une probabilité supérieure à celle du groupe psychothérapie seule (17%). Ainsi, ce résultat est aussi en faveur de l'association NAC et psychothérapie. Néanmoins, 62,5% des patients de cette étude présentaient des comorbidités psychiatriques. Il est donc difficile d'extrapoler ces conclusions aux sujets dépendants au cannabis sans comorbidités (Narasimha *et al.* 2019).

D'autres essais cliniques sont actuellement en cours, afin de confirmer les résultats prometteurs obtenus chez les adolescents (essai clinique NCT03055377), ou d'étudier l'impact de la NAC sur la réactivité aux signaux associés à la consommation de cannabis (NCT03154580).

II.3. Alcool

II.3.1. Données précliniques

Il existe actuellement un nombre restreint d'études précliniques se focalisant sur l'addiction à l'alcool. Néanmoins, Schneider et collaborateurs ont montré que la NAC empêchait les changements comportementaux et biochimiques induits par le sevrage à l'alcool. Dans cette expérience, les rats ont été gavés avec 2 g d'éthanol pur/kg de poids 2 fois par jour pendant 30 jours. Après sevrage, ils ont reçu la NAC (60- 90 mg/kg ; i.p. pendant 4 jours) ou bien une solution saline. La prise de NAC a finalement empêché l'élévation des taux de corticostérone et de leptine observée chez les rats témoins après 5 jours d'abstinence (Schneider *et al.* 2015). Or les concentrations augmentées en corticostérone et en leptine reflètent respectivement le stress et le craving ressentis (Kiefer *et al.* 2001). Ainsi, la NAC diminuerait le stress et le craving en phase d'abstinence à l'alcool, en plus de ses effets antiinflammatoires. Ce résultat est donc en faveur de l'utilisation de cette molécule dans la gestion de l'abstinence de l'alcool (Schneider *et al.* 2017).

Une autre étude s'est penchée sur l'impact de la NAC sur les altérations comportementales et moléculaires (au niveau transcriptionnel) induites par l'exposition chronique à l'alcool (13 jours) chez les rongeurs dans le modèle de sensibilisation aux effets stimulants de l'alcool. C'est un modèle expérimental très utilisé dans le champ des addictions et qui permet d'étudier les mécanismes neuronaux impliqués dans l'escalade de la consommation et les phénomènes de rechute. Les injections

journalières de NAC (60-120 mg/kg ; i.p.) 2 h avant chaque administration d'éthanol ont bloqué la sensibilisation comportementale induite par l'alcool, ainsi que les modifications moléculaires associées dans le cortex préfrontal et le noyau accumbens (Morais-Silva *et al.* 2016).

Dans une étude menée par Quintanilla et collaborateurs afin de déterminer l'effet de la NAC sur la consommation volontaire d'alcool, les rats (choisis pour leur forte consommation d'alcool) ont eu accès à l'éthanol et à l'eau pendant 87 jours. La NAC (30-60 mg/kg par jour ; i.p. pendant 14 jours) a réduit de 60 à 70 % la prise d'éthanol chez les rats en phase de maintenance. En outre, cette expérience a révélé la capacité de la NAC à abolir la motivation induite par l'alcool à consommer la saccharine chez les rats consommateurs chroniques d'alcool (Quintanilla *et al.* 2016).

Une étude récente a démontré pour la première fois que la NAC à fortes doses (100 mg/kg, i.p.) réduisait l'auto-administration d'éthanol (-35 %), ainsi que la motivation à consommer (-81%), le comportement de recherche d'alcool (-77%) et la rechute chez des rats *binge drinkers*. Ces derniers se sont auto-administrés 1,2 g d'éthanol pur/kg de poids (solution d'éthanol à 20%) 15 minutes par jour pendant plusieurs semaines. Les résultats obtenus suggèrent que les propriétés anti-motivationnelles de la NAC, associées à son efficacité anti-craving jouent un rôle crucial dans son effet anti-rechute (Lebourgeois *et al.* 2017a). De manière très intéressante cette dernière étude a aussi démontré que la NAC est efficace à réduire la rechute après une période d'abstinence mais pas après une période d'extinction du comportement. L'extinction est une procédure dans laquelle les animaux sont remis tous les jours dans une situation de consommation mais sans avoir accès à l'alcool, ce qui induit progressivement au fil des jours une diminution de la recherche d'alcool ; le comportement « s'éteint ». A l'inverse de la situation d'abstinence dans laquelle l'animal n'est pas remis en situation de consommer. Il est suggéré par les auteurs que l'abstinence entraînerait des niveaux de craving plus élevés qu'après extinction et donc que la NAC serait d'autant plus efficace que le craving est important (Lebourgeois *et al.* 2017a).

La même étude réalisée sur des rats rendus dépendants à l'alcool après exposition chronique intermittente à des vapeurs d'éthanol (pendant 10 semaines) a révélé que la NAC à faibles doses en aigu (25 mg/kg ; i.p.) était capable de diminuer l'auto-administration d'alcool (-64%), la motivation à consommer (-55%) et le comportement de recherche d'alcool (-91%). Son administration à la dose de 50 mg/kg (et non de 25 mg/kg) a réduit la rechute après un mois d'abstinence. Ces doses sont inférieures à celles observées chez les rats de phénotype *binge-drinking*, ce qui laisse supposer que la NAC est bien plus efficace chez les rats dépendants à l'alcool. La NAC serait plus efficace chez les rats rendus dépendants car ces derniers présentent une hyperglutamatergie pendant le sevrage. La NAC serait d'autant plus efficace que les dérégulations glutamatergiques sont importantes et aussi que le craving est important. La NAC a aussi permis à la dose de 100 mg/kg de diminuer significativement de

83% l'auto-administration de saccharose à 1% chez les rats non-dépendants, ce qui montre son efficacité sur les mécanismes de la récompense en général. De plus, cette expérience a mis en évidence une diminution de 18% de l'expression protéique de XCT (dans le noyau accumbens) chez les rats dépendants à l'alcool ayant reçu la NAC ou non (100 mg/kg). Par contre, l'expression du GLT-1 chez les rats traités par NAC (administrée dans les mêmes conditions) a été diminuée de 28% par rapport à ceux n'ayant pas reçu la NAC, indépendamment de leur dépendance ou non. La NAC s'est ainsi révélée incapable de restaurer l'expression du XCT, ce qui suggère que son effet en aigu serait dû à une augmentation de l'activité du système x_c^- , et non de son expression. Ce résultat supporte l'hypothèse que la NAC exerce son efficacité via des mécanismes présynaptiques aboutissant à la diminution de la libération de glutamate (Lebourgeois *et al.* 2019). Il concorde avec les résultats observés chez les rats dépendants à la cocaïne (Baker *et al.* 2003).

Dans une autre étude, Yawalkar et collaborateurs ont cherché à déterminer si la NAC pouvait aussi prévenir les effets pseudo-dépressifs induits par l'abstinence à l'alcool suite à une consommation volontaire au long terme. Durant cette étude, les rats se sont auto-administré de l'alcool (4,5- 9%) pendant 15 jours avant de recevoir en i.p. la NAC (25,50 et 100 mg/kg) et la fluoxétine (5 mg/kg) pendant 3 jours consécutifs de la période d'abstinence à l'alcool (de J16 à J18). Les auteurs ont constaté que la NAC (50-100 mg/kg) a exercé des effets protecteurs significatifs vis-à-vis de la dépression induite par l'abstinence à l'alcool en modulant les marqueurs biochimiques du TUA (taux plasmatiques de certaines enzymes hépatiques), les taux de sérotonine et l'expression génique des récepteurs NMDA. Ces effets protecteurs pourraient aussi participer aux propriétés anti-rechute de la NAC (Yawalkar *et al.* 2018).

II.3.2. Données cliniques

A l'hôpital, la NAC (en association à la prednisolone) a été employée avec succès pour améliorer la survie à 1 mois des patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère,, probablement grâce à ses propriétés anti-oxydantes (Nguyen-Khac *et al.* 2011).

Une analyse secondaire de 89 patients issus de l'essai mené par Gray et collaborateurs sur des adolescents (Gray *et al.* 2012) a cherché à déterminer si la NAC (à la dose orale de 1200 mg deux fois par jour pendant 8 semaines) pouvait réduire la consommation d'alcool (i.e. le nombre de verres d'alcool par semaine) en plus de celle de cannabis. Les résultats ont montré une corrélation entre l'abstinence ou la réduction du nombre de verres d'alcool par semaine et la diminution de la consommation de cannabis. Par contre, la NAC n'a affecté ni le nombre de jours de consommation, ni celui d'épisodes de *binge drinking* (Squeglia *et al.* 2016).

Puis, Squeglia et collègues ont recherché si la NAC (1200 mg deux fois par jour pendant 12 semaines) pouvait agir de la même façon chez les adultes. L'analyse secondaire réalisée sur 277 participants issus de l'essai de Gray et ses collaborateurs publié en 2017 (Gray *et al.* 2017) a révélé que la NAC avait augmenté la probabilité d'abstinence à l'alcool entre les visites (+37%), diminué le nombre de verres d'alcool par semaine (-33%) et le nombre de jours de consommation (-31%). Néanmoins, comme précédemment, le nombre d'épisodes de *binge drinking* n'a pas été modifié par la NAC. La NAC apparaît donc au vu de ces résultats comme une molécule prometteuse pour traiter le TUA et peut-être aussi la codépendance au cannabis et à l'alcool (Squeglia *et al.* 2018).

Un troisième essai clinique, non publié et arrêté en 2013 s'est penché sur l'effet de la NAC sur le pourcentage de jours de forte consommation définis comme la consommation de 7 verres (70 g d'éthanol) chez un homme et environ 6 verres (56 g d'éthanol) chez une femme. Le schéma d'administration de la NAC a été progressif : 900 mg par jour la première semaine, 1800 mg par jour la deuxième semaine, 2700 mg par jour la troisième semaine et 3600 mg par jour les 5 semaines restantes. Aucun effet statistiquement significatif n'a été mis en évidence, l'effectif de l'échantillon étudié étant insuffisant (44 participants) (NCT00568087 (Yoon *et al.* 2015)).

Une étude pilote portant sur 35 vétérans souffrant à la fois de TUA et d'ESPT (Etat de Stress PostTraumatique) a dévoilé une diminution significative du craving (échelle visuelle analogique) de 81% (contre 32 % dans le groupe placebo) suite à la prise de 2400 mg de NAC par jour pendant 8 semaines en plus d'une psychothérapie. Les symptômes d'ESPT ont eux diminués de 32% dans le groupe NAC, et ceux dépressifs de 48% dans ce même groupe. Ces résultats suggèrent que la NAC a réussi à normaliser la transmission cortico-striatale des sujets, qui est altérée à la fois dans les TUA et l'ESPT. De plus, elle a bien été tolérée, les effets indésirables les plus fréquents ayant été sécheresse buccale et mal au cœur. D'après les auteurs, la NAC pourrait donc constituer une molécule pertinente chez cette catégorie de patients (Back *et al.* 2016).

De nombreux essais cliniques sont actuellement en cours de réalisation afin d'approfondir ces résultats. Parmi eux, deux études portent sur les adolescents. L'une étudie l'impact de la NAC (en association à une intervention brève) sur la consommation d'alcool (NCT03707951), tandis que l'autre cherche à quantifier l'effet de la NAC sur les taux intra-cérébraux de glutamate (NCT03238300). Chez les adultes, une étude évalue l'efficacité de la NAC sur les effets renforçants de l'alcool (NCT03216954). Une autre étudie l'effet de l'association NAC + naltrexone (50 et 150 mg) sur le pourcentage de jours de consommation abusive de l'alcool (NCT01214083).

Plusieurs autres essais ont lieu chez des sujets présentant une poly-addiction ou avec des comorbidités : codépendance à l'alcool et à la cocaïne (NCT03018236), alcoolodépendance et lésions cérébrales chez les vétérans (NCT02791945) et dépendance à l'alcool associée à de l'ESPT (NCT02966873). Toutes ces

études ont pour finalité de caractériser l'effet de la NAC sur la consommation d'alcool, l'abstinence et sur l'amélioration des symptômes associés.

II.4. Nicotine

II.4.1. Données précliniques

Comme pour la cocaïne, plusieurs études se sont intéressées aux effets de la NAC dans le modèle animal de rechute à la nicotine. L'une d'entre elles a eu pour objectif de confirmer l'hypothèse selon laquelle la NAC pourrait inverser les altérations dues à la nicotine au niveau de la transmission glutamatergique et diminuer la rechute. L'administration aiguë de NAC (30-90 mg/kg ; i.p.) chez les rats a diminué l'auto-administration de nicotine et non celle de nourriture lors d'un programme de ratio fixe (nombre d'appuis constant sur le levier délivrant la drogue). Elle n'a cependant pas impacté la motivation à consommer (motivation appréciée dans un protocole de ratio progressif où le nombre d'appuis nécessaire sur le levier délivrant la nicotine augmente après chaque prise de nicotine). De plus, la NAC (60 mg/kg i.p.) administrée chroniquement (pendant 14 jours) a, à nouveau, réduit la consommation de nicotine (de J6 à J14), sans entraîner de tolérance. A cette même dose, l'autoadministration de nourriture a faibli de J6 à J8,, mais cette phase est transitoire et revient à la normale (Ramirez-Niño *et al.* 2013).

Moro et collègues ont confirmé ce résultat, en mettant en évidence que la NAC en aigu (100 mg/kg ; i.p.) a réussi à diminuer le comportement de recherche (« craving ») de la nicotine induit par les stimuli environnementaux associés à la nicotine sans affecter celui de la saccharine (Moro *et al.* 2016). Cet effet anti-rechute a été bloqué par l'antagoniste sélectif des mGluR2/3 LY341495 (1mg/kg, i.p.), ce qui prouve que l'efficacité anti-recherche (« craving ») pour la nicotine de la NAC est dépendante de ces récepteurs mGluR2/3, à l'instar de la cocaïne (Moussawi *et al.* 2011; Moro *et al.* 2016).

La même équipe s'est intéressée à l'effet anti-recherche de nicotine de l'association NAC (60 ou 100 mg/kg ; i.p. pendant 14 jours) et d'une thérapie expérimentale d'exposition aux stimuli environnementaux associés à la nicotine chez les rongeurs. Pour ce faire, les rats ont été entraînés à associer l'auto-administration de nicotine à des stimuli discriminatifs. Finalement, à la dose de 100 mg/kg, la NAC a complètement bloqué le comportement de recherche de nicotine. De plus, cet effet a persisté au moins 50 jours après l'arrêt du traitement. Les analyses par Western Blot ont révélé qu'à 7 jours, la NAC a restauré l'expression du GLT-1 dans le noyau accumbens, tandis qu'à 50 jours, elle a élevé l'expression des mGluR2/3 chez ces mêmes rats. D'après cette expérience, la thérapie d'exposition aux stimuli environnementaux a potentialisé l'efficacité anti-recherche (« craving ») de la NAC et pourrait être employée dans de futurs essais cliniques (Moro *et al.* 2019).

Quant à Powell et collègues, ils ont étudié l'efficacité anti-rechute induite par les stimuli environnementaux associés à la nicotine exercée par la NAC (0 ou 100 mg/kg jour ; i.p.) au cours du temps. D'après leurs résultats, les auteurs préconisent donc d'employer une durée suffisante de traitement pour que la NAC soit efficace en clinique (i.e. plusieurs semaines) (Powell *et al.* 2019).

II.4.2. Données cliniques

L'efficacité de la NAC dans le cadre de l'addiction à la nicotine a fait l'objet de plusieurs essais cliniques. Dans une étude pilote portant sur 29 sujets, Knackstedt et collaborateurs ont cherché à déterminer l'impact de la prise orale de 1200 mg 2 fois par jour de NAC (pendant 4 semaines) sur la consommation déclarée de cigarettes (mesure subjective) et les taux expirés de CO (mesure objective). Le craving (estimé par le QSU-B : Questionnaire for Smoking Urges-Brief), et les symptômes de manque (MNWS : Minnesota Nicotine Withdrawal Scale) ont été quantifiés tout au long de l'étude. Les participants cherchaient à réduire leur consommation journalière de cigarettes. L'administration de NAC a permis de diminuer la consommation déclarée de cigarettes, mais pas les taux de CO. Aucun effet n'a été observé concernant le craving et les symptômes de manque (Knackstedt *et al.* 2009).

Une autre étude pilote a évalué l'influence de la NAC sur la récompense liée au fait de fumer (effet renforçant) chez 22 sujets ne cherchant pas de traitement. Elle a été administrée en double aveugle à une dose plus élevée : 1800 mg 2 fois par jour (soit 3600 mg par jour) pendant 4 jours d'abstinence à la nicotine. Les analyses ont montré que chez le groupe NAC, la première cigarette fumée après abstinence de 3,5 jours était significativement jugée moins gratifiante que chez le groupe placebo. Cependant, ni le craving, ni les symptômes de manque n'ont été affectés. Même à cette forte posologie, la NAC a été bien tolérée. En effet, seuls 2 sujets du groupe NAC ont reporté des maux légers d'estomac contre 5 du groupe placebo (Schmaal *et al.* 2011).

Un essai en double aveugle, randomisé et contrôlé a étudié les effets de la NAC chez 34 sujets réfractaires aux traitements habituels de l'addiction à la nicotine. Ils ont suivi avant et pendant l'essai une thérapie comportementale de groupe. Pour 17 d'entre eux, la NAC a été administrée à la dose de 3000 mg/jour pendant 3 mois. Dans ce protocole, les chercheurs ont suivi la consommation journalière de cigarettes, la quantité de CO expirée, l'abstinence et les symptômes dépressifs (quantifiés par la HDRS : Hamilton Depression Rating Scale). Les analyses ont conclu à une réduction du nombre journalier de cigarettes (de -10,9 +/- 7,9 soit de 54%) et du taux de CO Exh (-10,4 +/- 8,6 ppm soit de 50%) ainsi que du score HDRS. De façon notable, 47,1% du groupe NAC a été capable d'atteindre l'abstinence. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre les réductions de consommation de cigarettes et de CO Exh et les modifications du score HDRS induites par la NAC. Ces deux effets bénéfiques semblent donc indépendants. Au vu de ces résultats, il paraît donc pertinent d'associer la NAC à la psychothérapie chez les patients dépendants à la nicotine (avec des symptômes dépressifs).

De plus, il est intéressant de souligner que la prise de NAC n'a pas entraîné de prise de poids (un effet secondaire fréquemment rencontré chez les patients en phase de sevrage nicotinique), ce qui peut favoriser l'observance (Prado *et al.* 2015).

Afin d'élucider l'impact de 2400 mg de NAC par jour pendant 3 jours et demi d'abstinence sur le circuit fronto-striatal, Froeliger et collaborateurs ont mené une étude expérimentale en double aveugle sur 16 fumeurs qui ont été encouragés à réduire leur consommation de cigarettes. Tout au long de cette étude, les taux de CO, les symptômes de manque (SJWQ : Shiffman Jarvik Withdrawal Questionnaire), et l'humeur ont été évalués. Le craving a été quantifié le jour de l'IRM fonctionnelle (J4) grâce à l'échelle Likert. Pour ce faire, les sujets ont dû répondre à la question : « A quel point désirez-vous une cigarette en ce moment ? » (allant de pas du tout : 1 point, à extrêmement : 8 points). Finalement, le groupe NAC a présenté une diminution significative des valeurs de CO de J2 à J4 (par exemple à J2 : 4,4 +/- 3,4 chez les sujets NAC, contre 13,3 +/- 6,5 chez les sujets témoins). Il a aussi été rapporté un affect positif significativement supérieur de J3 à J4 par exemple à J3 33,3 +/- 5,4 contre 26,9 +/- 6,6 dans le groupe placebo. A J4, le craving auto-déclaré a été inférieur chez les sujets ayant reçu la NAC : 4,3 +/- 1,2 contre 6,4 +/- 1,2 dans le groupe placebo. En parallèle, une plus forte connectivité fronto-striatale a pu être mise en évidence grâce à l'IRM chez les sujets NAC, ce qui suggère que la NAC facilite le retour de contrôle sur la récompense motivationnelle. Elle a de plus réussi à agir sur deux facteurs précipitants de la rechute : le craving et la dysphorie (Froeliger *et al.* 2015).

Par ailleurs, une étude ouverte avec un bras a évalué l'intérêt de 4 semaines d'association de NAC (1200 mg deux fois par jour) et de varénicline (1 mg deux fois par jour après titration) chez 19 sujets dépendants à la nicotine (fumeurs quotidiens) et ne cherchant pas forcément de traitement. Les effets indésirables, la consommation de cigarettes évaluée par le mCEQ (modified Cigarette Evaluation Questionnaire) et par la mesure du CO, le craving (QSU-B) et les symptômes de manque (MNWS) ont été suivis hebdomadairement. Les participants ont diminué significativement leur nombre autorapporté de cigarettes (de 16 +/- 2 à 5 +/- 1), cependant les résultats sont moins nets pour les taux de CO. Les scores de mCEQ et QSU-B ont été réduits respectivement de 1,9 +/- 0,2 à 0,1 +/- 0,2 et de 4,0 +/- 0,3 à 1,6 +/- 0,2. Par contre, peu de participants ont réussi à atteindre l'abstinence à la fin du traitement (11%). Cependant, le fait de chercher un traitement ne constituait pas un critère d'admission lors de cet essai. Cette association a en général été bien tolérée : nausées, maux de tête et augmentation de l'appétit ont été les effets indésirables les plus fréquents. Ce résultat préliminaire est à confirmer par de nouvelles études, étant donné la taille de l'échantillon et la méthodologie employées dans cet essai (McClure *et al.* 2014).

Enfin, de la même façon que pour l'alcool, une analyse secondaire a été réalisée sur les données de l'essai de Gray et collaborateurs portant sur le cannabis (Gray *et al.* 2017) afin d'étudier les

modifications de la consommation de tabac chez les consommateurs de cannabis. Parmi les participants, 117 étaient fumeurs (39% de l'échantillon). Seuls les sujets NAC avec un faible niveau de dépendance à la nicotine (Fagerström Test for Nicotine Dependence noté FTND inférieur à 3) ont réussi à diminuer leur consommation. Cependant le niveau de dépendance à la nicotine n'a pas affecté l'abstinence au cannabis. Ainsi, la NAC pourrait être bénéfique chez les fumeurs faiblement dépendants à la nicotine et seulement quand la consommation de cannabis est également diminuée, car les auteurs ont dévoilé une corrélation positive entre la consommation de cannabis et celle de tabac (McClure *et al.* 2018). Il est donc important en cas de codépendance de prendre en considération les interactions entre le tabac et le cannabis lors de l'interprétation des résultats obtenus en termes d'abstinence.

II.5. Amphétamines

II.5.1. Données précliniques

Plusieurs études ont été récemment réalisées afin de déterminer si la NAC pouvait exercer son effet addictolytique dans le cadre de la dépendance aux amphétamines, dont la méthamphétamine. Il s'agit d'une drogue psychostimulante comme la cocaïne.

Taracha et collègues ont testé la capacité de la NAC à atténuer les effets renforçants de l'amphétamine, ainsi que la sensibilisation comportementale induite par celle-ci (activité locomotrice et fréquence ultrasonique). A cette fin, les rats ont reçu des injections répétées d'amphétamine, avant de recevoir soit une dose unique de NAC (90 mg/kg; i.p.), soit 10 injections journalières de NAC (90 mg/kg ; i.p.). D'après les analyses, la NAC n'a pas eu d'effet, ni sur les propriétés renforçantes de l'amphétamine, ni sur la sensibilisation comportementale. Au vu de ces résultats, la NAC ne semble pas pouvoir contrecarrer les changements neurobiologiques mis en jeu lors de la sensibilisation comportementale liée à l'amphétamine (Taracha *et al.* 2015).

Quelques années plus tard, une autre étude s'est penchée sur l'effet de la NAC sur l'autoadministration et la rechute après extinction prolongée à la méthamphétamine, chez des rats femelles. Pour cela, différentes doses (30, 60 ou 120 mg/kg ; i.p.) ont été administrées 2,5h avant chaque session d'auto-administration et de rechute. Aucun effet significatif après extinction n'a pu être retrouvé après analyse. Ainsi, d'après cette expérience, la NAC n'a pas eu d'effet apparent sur la réponse à la méthamphétamine (Charntikov *et al.* 2018).

Tout récemment, Siemsen et collègues ont investigué l'impact de l'administration de la NAC sur la rechute induite par les stimuli environnementaux liés à la drogue, cette fois-ci chez des rats mâles Sprague Dawley. Dans ce protocole, les rats se sont auto-administrés la méthamphétamine dans des chambres opérantes lors de séances de 2h pendant 10 à 14 jours (ratio fixe). Les rats ont reçu

quotidiennement soit la NAC (100 mg/kg ; i.p.) ou bien une solution saline pendant 14 jours, avant les sessions d'extinction ou de rechute. Ici, la NAC en chronique a réussi à réduire significativement la recherche de méthamphétamine liée aux stimuli associés à la drogue pendant l'extinction. Le nombre d'appuis sur le levier actif délivrant la drogue des rats du groupe NAC a différé significativement de celui du groupe placebo durant la rechute, et non l'extinction. Un mécanisme potentiel pouvant expliquer cet effet inhibiteur de la recherche de drogue consiste en l'activation de la libération de glutamate au niveau des astrocytes. Il s'ensuit une restauration des taux de base de glutamate dans le noyau accumbens, probablement via l'activation des mGluR2/3 présynaptiques, comme pour la cocaïne (Moran 2005). En concordance avec cette hypothèse, une étude a montré que les rongeurs présentaient des taux de base diminués de glutamate dans le noyau accumbens 2h après autoadministration de méthamphétamine ou extinction. Au contraire, ces taux étaient augmentés lors de la recherche (« craving ») de cette drogue (Parsegian & See 2014). Ainsi, d'après cette expérience, la NAC est potentiellement capable de restaurer les altérations de la plasticité glutamatergique induites par la méthamphétamine dans le noyau accumbens, et éventuellement dans d'autres régions cérébrales (Siemsen *et al.* 2019).

II.5.2 Données cliniques

A ce jour, très peu d'études cliniques ont porté sur l'intérêt de la NAC chez les sujets dépendants à la méthamphétamine. Au cours d'une première étude pilote, Grant et collaborateurs ont recruté 31 adultes dépendants à la méthamphétamine et ne cherchant pas de traitement. Il s'agissait d'un essai clinique en double aveugle, randomisé et contrôlé. L'objectif poursuivi consistait à tester l'efficacité de l'association NAC et naltrexone (de 50 à 200 mg par jour) sur le craving (estimé par la Penn rating scale) et la consommation de méthamphétamine ((auto-déclarée et évaluée par des tests urinaires). Les doses journalières reçues en NAC ont été progressivement augmentées (de 600 mg à 2400 mg en augmentant la dose toutes les 2 semaines) lors des 8 semaines d'essai, en l'absence d'amélioration clinique. Les analyses n'ont finalement pas mis en évidence de différence significative en termes de craving ou d'auto-administration de méthamphétamine entre l'association NAC + naltrexone et le placebo. Néanmoins, la puissance statistique de cet essai était limitée par la faible taille de l'échantillon étudié. Les effets indésirables (nausées, léthargie) n'ont pas différé entre les deux groupes (Grant *et al.* 2010).

Quelques années plus tard, un nouvel essai en double aveugle, randomisé et contrôlé, cette fois en cross-over s'est focalisé sur l'impact clinique de la NAC (1200 mg par jour) en ambulatoire sur le craving (Cocaine Craving Questionnaire-Brief) chez 32 volontaires dépendants à la méthamphétamine et

cherchant un traitement. La consommation journalière de méthamphétamine (auto-déclarée et évaluée par des tests urinaires) et les effets indésirables ont été surveillés tout au long de l'étude. Contrairement à l'étude précédente, les participants ont reçu soit la NAC (groupe A) soit le placebo (groupe B) lors d'une première session de 4 semaines. Après une période de wash-out de 3 jours, le groupe A a reçu le placebo et le groupe B la NAC durant les 4 semaines restantes (2^{ème} session). Les scores moyens de craving d'après le CCQ-B dans le groupe A sont passés de 6.4 +/-0.4 à 3,3 +/- 1,1 au bout des 4 semaines de NAC (soit -48%). Dans le groupe B les scores ont évolué de 5.1 +/-0.7 à 3,2 +/- 0,8 à l'issue de la seconde session (soit -37%). D'après les analyses, ces scores ont diminué significativement lors des 4 semaines consécutives de NAC, et ce même à la posologie de 1200 mg par jour, une dose deux fois plus faible que dans la plupart des essais cliniques. Cependant, cet effet semble limité dans le temps, car dans le groupe A le score de craving a augmenté de 3,7 +/- 1,3 (5^{ème} semaine) à 4,5 +/- 1,8 lors de la 2^{ème} session, soit de 22%. Sur le plan de la tolérance, les effets indésirables rapportés ont été qualifiés de légers (crampes abdominales, maux de tête, sécheresse buccale) et sont souvent survenus en début de traitement. Ils n'ont pas différencié entre les groupes. Il s'agit de la première étude clinique témoignant en faveur de l'efficacité anti-craving de la NAC dans le cadre de la dépendance à la méthamphétamine. Ces résultats sur le craving restent cependant à être confirmés par de nouvelles études de plus grands effectifs (Mousavi *et al.* 2015).

Un essai clinique de grande ampleur dénommé N-ICE (180 participants) multicentrique est actuellement en cours de réalisation (ACTRN1261800036625). Il vise à explorer l'effet en ambulatoire de la NAC sur la consommation de méthamphétamine pendant 12 semaines (estimée à la fois par les jours de consommation auto-reportés et des tests salivaires) (McKetin *et al.* 2019).

II.6. Héroïne

Les bases neurologiques du comportement de recherche de l'héroïne ne sont pas encore totalement comprises à l'heure actuelle. Quelques travaux ont cherché à mieux les appréhender, ainsi qu'à tester la capacité de la NAC à inhiber la recherche de cette drogue.

Zhou et collègues ont démontré que l'administration journalière de NAC (100mg/kg ; i.p. pendant 15 jours consécutifs 2,5 h avant les sessions d'extinction) a permis de prévenir la rechute après extinction chez des rats qui se sont auto-administrés de la cocaïne ou de l'héroïne pendant une période limitée de 12 jours consécutifs (ratio fixe). Cet effet anti-rechute a persisté dans cette expérience jusqu'à 40 jours après l'arrêt des injections de NAC (Zhou & Kalivas 2008).

Dix ans plus tard, une étude de Hodebourg et collègues a eu pour objectif de découvrir si le contrôle dopamino-dépendant du striatum dorso-latéral était progressivement mis en jeu dans la recherche de l'héroïne après apprentissage prolongé de ce comportement et exposition aux stimuli

environnementaux associés à la drogue. L'autre but était d'évaluer l'influence de la NAC (aux doses de 30, 60 et 90 mg/kg ; i.p.) sur cette recherche de l'héroïne contrôlée par les stimuli contextuels, à des stades précoces et tardifs de la dépendance. Pour cela, les rats ont été entraînés à s'auto-administrer en i.v. l'héroïne dans des chambres opérantes, selon un schéma de renforcement à ratio fixe. Après dix de ces séances journalières (stade précoce), les effets de la NAC ont été testés. Puis les chercheurs sont passés à des sessions de schéma de renforcement de 2^{ème} ordre à intervalle fixe et ont à nouveau testé la NAC à l'issue de quinze de ces séances (stade tardif). Les résultats obtenus ont confirmé l'hypothèse initiale des auteurs selon laquelle des mécanismes dopamino-dépendants du striatum dorso-latéral sont recrutés de façon progressive dans le contrôle de la recherche de l'héroïne. En effet, la dérégulation glutamatergique initialement observée au niveau du noyau accumbens s'étend probablement au striatum dorso-latéral, qui perd petit à petit le contrôle de la recherche de drogue entraînée par les stimuli associés (Hodebourg *et al.* 2018). De plus, la NAC a diminué de manière dosedépendante la recherche bien établie d'héroïne, comme dans le cas de la cocaïne (Murray *et al.* 2012). De façon notable, aucune différence n'a été retrouvée entre les appuis sur leviers actifs et inactifs à la dose de 90 mg/kg (dose maximale testée). Cette constatation laisse supposer une convergence des mécanismes glutamatergiques impliqués dans ces deux addictions. En restaurant l'homéostasie glutamatergique cortico-striatale, la NAC a pu ainsi s'opposer aux propriétés renforçantes conditionnées des stimuli associés à la prise d'héroïne. Par conséquent, elle a altéré l'expression des habitudes de recherche de drogue. D'après cette étude, la NAC pourrait donc aussi constituer une piste intéressante pour diminuer la recherche d'héroïne chez les sujets dépendants (Hodebourg *et al.* 2018).

Cependant, aucune étude n'a été conduite à ce jour chez les humains afin de déterminer l'efficacité anti-recherche ou anti-craving de la NAC dans la dépendance à l'héroïne et plus largement aux opioïdes, seule ou en traitement adjuvant aux thérapies de substitution ou comportementales (pour revue, voir McClure *et al.* 2014).

Drogues d'abus	Espèce / Souche	Effectif	Dose	Administration	Test comportemental	Effet	Références
Cocaïne	Rats/Sprague Dawley		60 mg/kg s.c.	Aiguë	AA Microdialyse	-L'AA cocaïne réduit les niveaux de glutamate extracellulaire dans le noyau accumbens -La NAC rétablit les niveaux de glutamate et limite la rechute à la cocaïne induite par les stimuli associés	Baker et al., 2003
	Rats/Sprague Dawley		60 mg/kg s.c.	Aiguë	AA Microdialyse Electrophysiologie	-La NAC augmente les niveaux de glutamate, via le système x_c^- -L'activation des mGluR2/3 via le glutamate extrasynaptique diminue la libération de glutamate à la synapse et diminue la rechute à la cocaïne induite par les stimuli associés	Moran et al., 2005
	Rats/Sprague Dawley		60 mg/kg i.p.	Chronique	AA	-La NAC empêche l'escalade de la consommation -La NAC prévient la plasticité glutamatergique dans le noyau accumbens	Madayag et al., 2007
	Rats/Sprague Dawley		30,60 ou 90 mg/kg i.p.	Chronique	AA	-La NAC diminue la rechute à la cocaïne induite par les stimuli associés (partiellement bloqué par des inhibiteurs x_c^-) -La NAC diminue la consommation de cocaïne	Kau et al., 2008
	Rats/Sprague Dawley		60 mg/kg i.p.	Chronique	AA	-Absence d'effet sur la consommation de cocaïne -La NAC diminue la rechute à la cocaïne induite par les stimuli associés	Amen et al., 2011
	Rats/Sprague Dawley		100 mg/kg i.p.	Chronique	Microdialyse AA	-La NAC administrée au cours de l'extinction prévient durablement la rechute à la cocaïne induite par les stimuli associés -La NAC restaure les niveaux de glutamate par un mécanisme dépendant des mGluR2/3	Moussawi et al., 2011
	Rats/Sprague Dawley		60 ou 100 mg/kg i.p.	Chronique	AA	-La NAC diminue la rechute à la cocaïne induite par les stimuli associés	Reichel et al., 2011
	Rats/Sprague Dawley		1 µg, 10 µg ou 20 µg. Microinjection noyau accumbens	Aiguë	AA Electrophysiologie	-L'antagonisme des mGluR2/3 bloque les effets anti-rechute de la NAC (induite par les stimuli associés) -L'effet de la NAC est biphasique: à faible dose il passe par les mGluR2/3 pour réduire l'excitabilité tandis qu'à forte dose il passe par les mGluR5 et augmente les courants post-synaptiques excitateurs	Kupchik et al., 2012

Drogues d'abus	Espèce / Souche	Effectif	Dose	Administration	Test comportemental	Effet	Références
Cocaïne	Rats / Lister Hooded		30, 60 ou 90 mg/kg i.p.	Aiguë	AA	-La NAC diminue le craving	Murray et al., 2012
	Rats / Long Evans		60 ou 120 mg/kg i.p.	Aiguë	AA Electrophysiologie	-La NAC normalise les courants post-synaptiques excitateurs et les comportements dirigés chez le rat exposé à la cocaïne dans le striatum dorsal	Corbit et al., 2014
	Rats/Sprague Dawley		100 mg/kg i.p.	Chronique	AA Western Blot	-La capacité de la NAC à inhiber la rechte à la cocaïne induite par les stimuli associés serait plus liée à la restauration des niveaux de GLT-1 que celle des niveaux de κ .	Reissner et al., 2015
	Rats/Sprague Dawley		60 mg/kg i.p.	Chronique (18 jours)	AA Western Blot	-La NAC ne prévient pas l'escalade de l'auto-administration de cocaïne -La NAC augmente la sensibilité à la punition (accès étendu à la cocaïne) -La NAC restaure les taux de GLT-1 altérés par la cocaïne dans le noyau accumbens et le striatum dorso-latéral	Ducret et al., 2016
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 13	600 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 doses)	Evaluation subjective	-Absence d'effets indésirables majeurs -Pas de différence entre NAC et placebo pour le score de craving -Si l'on compare les résultats avec ceux obtenus 90 jours avant hospitalisation, il y a une réduction de la consommation de cocaïne (nombre de jours et argent dépensé)	LaRowe et al., 2006
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 15	600 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 doses)	Evaluation subjective	-La NAC diminue le désir de consommer de la cocaïne, l'intérêt pour cette drogue et le temps passé à observer les diapositives ayant un lien avec l'utilisation de la cocaïne.	LaRowe et al., 2007
	Homme (Essai ouvert)	n = 23	1200, 2400 ou 3600 mg/jour v.o.	Chronique (4 semaines)	Evaluation subjective	-Absence d'effets indésirables majeurs -Le traitement est mieux suivi chez les sujets ayant reçu la NAC à 2400 et 3600 mg/jour -Diminution de la consommation de cocaïne (nombre de jours et argent dépensé) et diminution du score des symptômes de craving et d'abstinence (CSSA)	Mardikian et al., 2007

Drogues d'abus	Espèce / Souche	Effectif	Dose	Administration	Test comportemental	Effet	Références
Cocaïne	Homme (Essai en simple aveugle)	n = 8 NAC = 4 BAC = 4	1200 mg ou 2400 mg/jour v.o.	Chronique (4 jours)	Evaluation subjective	-La NAC réduit le craving à la suite d'une injection de cocaïne	Amen et al., 2011
	Homme (Essai ouvert)	n = 22 NAC = 8 p = 14	2400 mg v.o.	Aiguë	IRMf	-Augmentation du ratio Glutamate/Créatinine chez les sujets dépendants à la cocaïne en comparaison aux sujets non dépendants -La NAC rétablit le ratio Glutamate/Créatinine chez les sujets dépendants à la cocaïne mais pas chez les sujets non dépendants	Schmaal et al., 2012
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 111 NAC = 73 p = 38	1200 mg ou 2400 mg/jour v.o.	Chronique (4 doses)	Evaluation subjective Analyse d'urines	-Absence d'effet de la NAC chez les personnes consommant de la cocaïne pendant l'étude -La NAC limite la rechute chez une sous-population de sujets abstinents au début de l'étude	LaRowe et al., 2013
	Homme (Essai en double aveugle contrôlé par placebo, en cross-over)	n = 14	800 mg 3 fois/jour v.o.	Chronique (4 jours)	Mesure du biais d'attention Procédure du choix de drogue Evaluation subjective	-La NAC inverse le biais d'attention quand la cocaïne est absente de l'organisme du sujet -La NAC atténue certains effets stimulants de la cocaïne	Levi-Bolin et al., 2017
Cannabis	Rats/Sprague Dawley		60 mg/kg i.p.	Chronique (5 jours)	AA	-La NAC empêche la rechute liée aux signaux de la recherche THC+CBD (en pré-traitement)	Spencer et al., 2018
	Homme (Essai ouvert)	n = 24	1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 semaines)	Evaluation subjective Analyse d'urines	-Absence d'effets indésirables majeurs -La NAC diminue la consommation de cannabis (évaluation subjective de la quantité et du nombre de jours de consommation/semaine) -La NAC n'influence pas la quantité de cannabinoïdes détectée dans les urines -Le traitement réduit le score de craving à la marijuana (MCQ)	Gray et al., 2010
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 116 NAC = 58 p = 58	1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines)	Analyses d'urines	-Absence d'effets indésirables majeurs -La NAC facilite l'abstinence (les sujets ayant reçu la NAC ont deux fois plus de chance d'avoir des tests urinaires négatifs aux cannabinoïdes)	Gray et al., 2012

Drogues d'abus	Espèce / Souche	Effectif	Dose	Administration	Test comportemental	Effet	Références
Cannabis	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 89 NAC = 45 p= 44	1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines)	Evaluation subjective	-Absence d'effets indésirables majeurs -Le traitement à la NAC n'influence pas le score de craving à la marijuana (MCQ)	Roten et al., 2013
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 302 NAC = 153 p= 149	1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (12 semaines)	Analyse d'urines	-Pas de différence significative concernant l'abstinence	Gray et al., 2017
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 74	1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines)	Evaluation subjective	-La NAC ne réduit pas la sévérité des symptômes dépressifs -La NAC est plus efficace chez les sujets avec des symptômes dépressifs initiaux plus sévères	Tomiko et al., 2018
	Homme (Etude rétrospective)	n= 72 NAC = 18 BAC = 25 Psychothérapie seule = 29	1800 mg +/- 500 mg v.o.	Chronique (2 ans)	Evaluation subjective	-La probabilité d'abstinence au cannabis a été plus élevée chez le groupe NAC	Narasimha et al., 2019
	Homme (Essai en double aveugle, en cross-over)	n = 45	2400 mg	Aiguë	Evaluation subjective du craving Réactivité aux cues	-Les participants sont en cours de recrutement	Essai clinique NCT03154580
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 192	1200 mg, 2 fois/jour	Chronique (12 semaines)	Evaluation subjective Analyses d'urines	-Les participants sont en cours de recrutement	Essai clinique NCT03055377

Drogues d'abus	Espèce / Souche	Effectif	Dose	Administration	Test comportemental	Effet	Références
Alcool	Rats/Wistar		60 ou 90 mg/kg i.p.	Chronique (pendant 4 jours abstinence)	Quantification de la corticotérostéone et de la leptine	-Administration d'alcool pendant 30 jours en gavage (2 g/kg, 2 fois/jour) avec glucose 3% -L'abstinence (pendant 5 jours), augmente les niveaux de corticotérostéone et de leptine	Schneider et al., 2015
	Rats/Wistar (UChB) sélectionnés pour leur consommation en EtOH		30 ou 60 mg/kg i.p.	Chronique (pendant l'acquisition ou la maintenance, 14 jours)	Procédure de TBC Accès continu EtOH 10%	-La NAC réduit la consommation d'alcool pendant la phase de maintenance mais pas pendant l'acquisition -La NAC réduit la consommation de saccharine chez des rats ayant consommé de l'alcool de manière chronique mais pas chez des rats naïfs	Quintanilla et al., 2016
	Souris/Swiss		60-120 mg/kg	Chronique (13 jours)	Modèle de sensibilisation comportementale (activité locomotrice)	-La NAC a bloqué le développement de la sensibilisation comportementale induite par l'alcool, ainsi que les modifications moléculaires associées dans le cortex préfrontal et le noyau accumbens	Morais-Silva., 2016
	Rats/Wistar		60 ou 90 mg/kg i.p.	Chronique (pendant 4 jours abstinence)	Quantification des cytokines	-Administration d'alcool pendant 30 jours en gavage (2 g/kg, 2 fois/jour) -L'abstinence (pendant 5 jours) augmente la neuro- inflammation (élévation des cytokines dans l'hippocampe et le cortex frontal) -Les niveaux de cytokines sont restaurés par la NAC si prise chroniquement pendant l'abstinence	Schneider et al., 2017
	Rats/ Long Evans		25,50 et 100 mg/kg i.p.	Aiguë	AA Modèle de binge- drinking	-La NAC (100 mg/kg) a diminué l'auto-administration d'éthanol, la motivation, le seeking et la rechute	Lebourgeois et al., 2017
	Rats/Sprague Dawley		25,50 et 100 mg/kg i.p. (+ fluoxétine 5 mg/kg)	Chronique (3 jours)	AA Analyses biologiques	-La NAC possède des effets protecteurs vis-à-vis de la dépression induite par l'abstinence à l'alcool	Yawalkar et al., 2018
	Rats/Wistar		25,50 et 100 mg/kg i.p.	Aiguë	AA Modèle de dépendance à l'éthanol	-La NAC (25 mg/kg) diminue l'AA, la motivation et le seeking -La NAC (50 mg/kg) a réduit la réacquisition -La NAC n'a pas restauré l'expression du XCT (diminuée de 18% chez les rats dépendants)	Lebourgeois et al., 2019
	Homme (Essai randomisé, contrôlé par placebo)	n = 89 NAC = 45 p = 44	1200 mg, 2fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines)	Evaluation subjective	-La réduction de la consommation de marijuana est associée à une réduction de la consommation en alcool chez les sujets ayant reçu la NAC	Squeglia et al., 2016
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 35 NAC = 18 p = 17	1200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines)	Evaluation subjective	-Absence d'effets indésirables majeurs -La NAC diminue le score de craving et les symptômes d'ESPT	Back et al., 2016

Drogues d'abus	Espèce / Souche	Effectif	Dose	Administration	Test comportemental	Effet	Références
Alcool	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 277 NAC = 142 p = 135	1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (12 semaines)	Evaluation subjective	-La NAC augmente la probabilité d'abstinence entre les visites, diminue le nombre de verres d'alcool par semaine et le nombre de jours de consommation	Squeglia et al., 2018
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 44 NAC = 21 p = 23	900 mg/jour (S1), 1800 mg/jour (S2), 2700 mg/jour (S3), 3600 mg/jour (S4-S8)	Chronique (8 semaines)	Evaluations subjective	-Diminution du score de craving évalué par la PANCS ou l'OCDS chez les groupe ayant reçu la NAC en comparaison au groupe placebo (S9)	Essai clinique NCT00568087 Yoon et al., 2015
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 120	1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines)	Evaluation subjective	-En cours de recrutement	Essai clinique NCT03707951
	Homme (Essai contrôlé par placebo, en cross-over)	n = 55	1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (10 jours)	IRM cérébrale	-En cours de recrutement	Essai clinique NCT03238300
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo, en cross-over)	n = 25	600 mg, 2 fois/jour ou 1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 semaines)	Evaluation subjective Mesure alcool expiré	-En cours de recrutement	Essai clinique NCT03216954
	Homme (Essai en double aveugle)	n = 111	-NAC + 150 mg naltrexone -naltrexone 150 mg -naltrexone 50 mg	Chronique (12 semaines)	Evaluation subjective	-Recrutement terminé	Essai clinique NCT01214083
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 100	600 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines)	Evaluation subjective Mesure alcool expiré	-En cours de réalisation	Essai clinique NCT03018236
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 30	Jusqu'à 3200mg/jour v.o.	Chronique (8 semaines)	Evaluation subjective (consommation d'alcool, symptômes traumatiques)	-Recrutement terminé	Essai clinique NCT02791945
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 200	2400 mg/jour v.o.	Chronique (12 semaines)	Evaluation subjective (consommation d'alcool, craving, symptômes ESPT)	-En cours de recrutement	Essai clinique NCT02966873

Drogues d'abus	Espèce / Souche	Effectif	Dose	Adm inistr ation	Test comportemental	Effet	Références
Nicotine	Rats/Wistar		30, 60 ou 90 mg/kg i.p.	Aigu ë ou chronique	AA	-La NAC diminue l'auto-administration de nicotine -La NAC ne réduit pas significativement la motivation (PR) -NAC prévient la rechute à la nicotine induite par les stimuli associés après extinction	Ramirez-Niño et al., 2013
	Rats/Wistar		30, 60 ou 90 mg/kg i.p.	Aigu ë	AA	-La NAC à la dose de 100 mg/kg réduit le craving induit par des indices environnementaux -Cet effet passe par les récepteurs mGluR2/3	Moro et al., 2016
	Rats/Wistar		60, 100 mg/kg i.p.	Chronique (14 jours)	AA Thérapie d'exposition aux stimuli associés Western Blot	-La NAC (100 mg/kg) en association à la thérapie d'exposition aux stimuli associés prévient le craving pour la nicotine (persiste 50 jours après le traitement) -A 7 jours, la NAC restaure l'expression du GLT-1 dans le noyau accumbens -A 50 jours, la NAC restaure l'expression des mGluR2/3	Moro et al., 2019
	Rats/Sprague Dawley		100 mg/kg/jour i.p.	Chronique (4 à 15 jours)	AA	-La NAC (15 jours de traitement) diminue le nombre d'appuis sur le levier actif	Powell et al., 2019
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 29 NAC = 14 p = 15	1200 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 semaines)	Evaluation subjective Analyses [CO] pulmonaire	-La NAC ne diminue pas la concentration en CO expirée dans l'air -La NAC a tendance à réduire le nombre de cigarettes consommées (non significatif)	Knackstedt et al., 2009
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 22 NAC = 10 p = 12	1800 mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 jours)	Evaluation subjective Analyses [CO] pulmonaire	-La NAC réduit le craving -La NAC réduit la composante motivationnelle liée à la première cigarette après une courte période d'abstinence	Schmaal et al., 2011
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 16 NAC = 8 p = 8	1200mg, 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 jours)	Evaluation subjective Analyses [CO] pulmonaire IRMf	-La NAC diminue la consommation de cigarettes -La NAC réduit le craving -La NAC normalise les fonctions fronto-striatales chez le sujet dépendant	Froeliger et al., 2015
	Homme (Essai ouvert)	n = 68 NAC = 34 p = 34	1200 mg, 2 fois /jour (+ varénicline 1 mg, 2 fois/jour)	Chronique (4 semaines)	Evaluation subjective Analyses [CO] pulmonaire	-L'association NAC/varénicline diminue la consommation de cigarettes -L'association NAC/varénicline réduit le craving	McClure et al., 2014
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n = 34 NAC = 17 p = 17	3000 mg/jour	Chronique (12 semaines)	Evaluation subjective Analyses [CO] pulmonaire	-La NAC diminue la consommation de cigarettes -La NAC réduit la concentration en CO expirée dans l'air -La NAC augmente la probabilité d'abstinence	Prado et al., 2015

Drogues d'abus	Espèce / Souche	Effectif	Dose	Administration	Test comportemental	Effet	Références
Amphétamines	Rats/Sprague Dawley		90 mg/kg i.p.	Aiguë et chronique (10 jours)	Modèle de sensibilisation comportementale (activité locomotrice et fréquence ultrasonique)	-La NAC n'a pas d'effet ni sur les propriétés renforçantes de l'amphétamine, ni sur la sensibilisation comportementale	Taracha et al., 2015
	Rats/femelles Sprague Dawley		30-120 mg/kg i.p.	Chronique	AA	-La NAC n'a pas d'effet apparent sur la réponse à la méthamphétamine	Chamrikov et al., 2018
	Rats/Sprague Dawley		100 mg/kg i.p.	Chronique (14 jours)	AA	-La NAC diminue la recherche de méthamphétamine liée aux stimuli associés pendant l'extinction	Siemsen et al., 2019
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo)	n=31 NAC=14 p=17	Jusqu'à 2400 mg/jour (avec la naltrexone: 50-200 mg/jour) v.o.	Chronique (8 semaines)	Evaluation subjective Analyse d'urines	-Absence d'effets indésirables majeurs -Absence de différence significative entre les 2 groupes concernant les scores de craving	Grant et al., 2010
	Homme (Essai en double aveugle, contrôlé par placebo en cross-over)	n=32	1200 mg/jour v.o.	Chronique (4 semaines)	Evaluation subjective Analyse d'urines	-Absence d'effets indésirables majeurs -La NAC réduit le score de craving (CCO-Brief) lors de 4 semaines d'administration	Mousavi et al., 2015
Héroïne	Homme (Essai en double aveugle contrôlé par placebo)	n=180	2400 mg/jour v.o.	Chronique (12 semaines)	Evaluation subjective Analyse salivaire	-En cours de recrutement	Mc Keitin et al., 2019 ACTRN1261800036625
	Rats/Sprague Dawley		100 mg/kg i.p.	Chronique (15 jours)	AA	-La NAC prévient la rechute à l'héroïne induite par les stimuli associés -Effet persistant jusqu'à 40 jours après l'arrêt du traitement	Zhou et Kalivas., 2008
	Rats/Lister Hooded		30-90 mg/kg i.p.	Aiguë et chronique (10 jours)	AA	-La NAC diminue de manière dose-dépendante la recherche de l'héroïne	Hodebourg et al., 2018

Tableau 2. Liste des études précliniques et cliniques effectuées portant sur l'intérêt thérapeutique de la NAC dans les TUD. (modifié à partir de Lebourgeois 2017b)

III. Données cliniques de l'intérêt de la NAC dans les addictions comportementales

Dans cette troisième partie, nous passerons en revue les différents essais cliniques qui se sont attachés à étudier le potentiel thérapeutique de la NAC dans les addictions comportementales de nature compulsive. Nous nous concentrerons plus particulièrement sur le jeu pathologique et la trichotillomanie (TTM).

III.1. Jeu pathologique

Le jeu pathologique se caractérise par la persistance durable d'un comportement de jeu inadapté associé à des conséquences néfastes en termes de qualité de vie ainsi qu'à des taux élevés de faillite et de divorce. Les traitements actuels ne sont efficaces que chez certains sujets, d'où la nécessité de découvrir de nouvelles thérapies (Grant *et al.* 2007).

Grant et collaborateurs ont émis pour la première fois l'hypothèse selon laquelle la NAC pourrait diminuer le craving lié au jeu et le comportement en résultant, grâce à son action modulatrice glutamatergique, comme pour la cocaïne (LaRowe *et al.* 2006). Pour vérifier cette hypothèse, une étude pilote a été menée sur 27 participants souffrant de jeu pathologique et cherchant un traitement, lors d'une première phase ouverte de 8 semaines. Tous ont reçu la NAC selon un schéma d'administration progressif de 600 mg par jour pendant deux semaines puis 1200 mg par jour pendant les deux semaines suivantes et enfin 1800 mg par jour pendant les quatre semaines suivantes de l'essai. Au final, la dose moyenne efficace administrée a été de 1476,69 +/- 311,3 mg par jour. La réponse au traitement (i.e. critère d'efficacité) a été définie par les auteurs comme étant une réduction d'au moins 30% du score PG-YBOCS (Yale Brown Obsessive Compulsion Scale Modified for Pathological Gambling). Sur 16 répondants à l'issue de la phase ouverte (soit 59,3 %), 13 ont été répartis aléatoirement dans deux groupes : NAC (à la dose efficace en fin de phase ouverte) ou bien placebo pendant 6 semaines lors d'une seconde phase en double aveugle. A l'issue de cette dernière, 83,3% des sujets du groupe NAC répondaient toujours au critère d'efficacité contre 28,6% des sujets du groupe placebo. De plus, les analyses ont dévoilé une tendance statistique en faveur du maintien par la NAC de l'amélioration des scores totaux PG-YBOCS, PG-YBOCS urge et G-SAS (Gambling Symptom Assessment Scale). Au vu de ces résultats, les symptômes de jeu pathologique (y compris le craving) ont été améliorés par la NAC (en aigu), probablement via la normalisation du système glutamatergique. Néanmoins, il existe un biais potentiel lié à la sélection des sujets répondants en phase secondaire. La NAC a été bien tolérée lors de cette étude, seuls quelques cas de flatulence légère ont été reportés (Grant *et al.* 2007).

La même équipe a conduit un essai clinique contrôlé en double aveugle chez 28 patients atteints de jeu pathologique et dépendants à la nicotine. Tous ont reçu une thérapie comportementale de désensibilisation, et ont été randomisés dans deux groupes : NAC (de 1200 à 3000 mg par jour) ou bien placebo pendant 12 semaines. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la NAC (via les scores FTND et PG-YBOCS) en association à une thérapie comportementale. Lors des 6 premières semaines, un bénéfice significatif a été mis en évidence chez le groupe NAC concernant le FTND. Au-delà de ces 6 semaines, tous les sujets ont bénéficié de façon significative de la désensibilisation. Lors du suivi à 3 mois (et non pendant les 12 semaines d'étude), la NAC a amélioré le score PG-YBOCS de façon significative par rapport au placebo. D'après ces résultats, l'administration de la NAC pendant le déroulement de la thérapie comportementale a favorisé l'efficacité de celle-ci sur les symptômes de jeu pathologique. Cependant, ce résultat a pu être influencé par le nombre élevé de perdus de vue (17 participants) soit 60,7% de l'échantillon étudié (Grant *et al.* 2014).

Ainsi, les effets bénéfiques de la NAC sur les symptômes de jeu pathologique restent à être confirmés par des essais en double aveugle avec de plus grands effectifs et d'une durée supérieure à 14 semaines.

III.2. Trichotillomanie (TTM)

La trichotillomanie (TTM) est un trouble obsessionnel-compulsif caractérisé par le fait de s'arracher les cheveux de façon répétitive, ce qui résulte en une perte capillaire significative (pour revue, voir Minarini *et al.* 2017). Il en découle souvent une altération de la qualité de vie des patients (pour revue, voir Ooi *et al.* 2018). Comme pour le jeu pathologique, l'efficacité des traitements actuels demeure variable (Minarini *et al.* 2017). Une dérégulation glutamatergique a été suspectée de jouer un rôle dans la pathogénèse de cette affection (Ooi *et al.* 2018). La NAC a fait l'objet de quelques essais cliniques, en tant qu'adjuvant du traitement habituel par médication et/ou psychothérapie (pour revue voir (Deepmala *et al.* 2015; Minarini *et al.* 2017; Naveed *et al.* 2017; Ooi *et al.* 2018)).

Un premier essai clinique contrôlé en double aveugle s'est intéressé à l'efficacité de la NAC dans la TTM chez 50 adultes (Grant *et al.* 2009) . La NAC a été administrée à une dose comprise entre 1200 et 2400 mg par jour pendant 3 mois. Dans chaque groupe, 88% des participants sont allés au bout de l'étude. Les auteurs ont noté une amélioration significative des échelles psychométriques Massachusetts General Hospital Hair Pulling Scale (MGH-HPS) et Psychiatric Institute Trichotillomania Scale (PITS) chez le groupe NAC comparé au placebo. Les scores ont respectivement diminué de 41 et 44%. De plus, 56% des sujets ayant reçu la NAC ont jugé leur état « amélioré » à « très amélioré » selon l'échelle CGI (Clinical Global Impression), contre 16% du groupe placebo. Par ailleurs, aucun effet indésirable n'a été reporté chez le groupe NAC. Ainsi, d'après cette étude, la NAC aurait sa place dans l'arsenal thérapeutique de la TTM, à côté des traitements habituels. Cependant, tous les patients ne seraient pas « répondeurs », comme lors de cet essai (44%).

Une autre étude clinique contrôlée en double aveugle menée par Bloch et collaborateurs sur 39 enfants et jeunes adultes a cherché à prouver l'impact de la NAC sur les symptômes d'arrachage de cheveux (selon la MGH- HPS) dans cette population. La dose administrée de NAC a été progressivement augmentée, de 600 mg à 1200 mg 2 fois par jour durant l'essai, qui a duré 3 mois (comme précédemment). Cependant, les sujets des 2 bras ont modestement amélioré leurs scores MGH-HPS avec le temps (19% dans le groupe NAC) sans différence significative entre les 2 groupes. Plusieurs facteurs ont pu influencer ce surprenant résultat : âge de l'échantillon étudié, symptômes plus sévères à la base dans le groupe placebo. Sur le plan toxicologique, un cas d'éruption cutanée a été reporté, avec régression à l'arrêt du traitement par la NAC (Bloch *et al.* 2013). Vu ces résultats mitigés, l'efficacité de la NAC sur les symptômes compulsifs de TTM reste à être confirmée par des essais cliniques ultérieurs (Naveed *et al.* 2017). Il est possible que la normalisation par la NAC des taux extrasynaptiques de glutamate dans le cerveau affecte l'aspect comportemental et compulsif du craving, qu'il soit dû à une drogue, au jeu ou à la sensation provoquée par l'arrachage de cheveux.

Conclusion

La dérégulation persistante du système glutamatergique apparaît à travers ces données comme un mécanisme commun à toutes les drogues étudiées (Brown *et al.* 2013). La NAC possède ainsi la faculté de normaliser la transmission glutamatergique mise à mal dans les TUD, via son activité sur l'échangeur x_c^- et le GLT-1 (Kalivas 2009). Au-delà de la restauration de l'homéostasie glutamatergique, la NAC

rétablirait le bon fonctionnement des voies cortico-striatales, qui sont impliquées dans l'inhibition des comportements compulsifs (Brown *et al.* 2013).

L'effet anti-craving de la NAC a été démontré dans le cadre de l'addiction à la cocaïne (LaRowe *et al.* 2007; Amen *et al.* 2011), au cannabis (Gray *et al.* 2010) et à la nicotine (Schmaal *et al.* 2011; Froeliger *et al.* 2015). Les propriétés anti-craving et anti-rechute de la NAC se sont révélées dépendantes des récepteurs mGluR2/3 concernant les addictions à la cocaïne et la nicotine (Moran 2005; Moussawi *et al.* 2011; Kupchik *et al.* 2012; Moro *et al.* 2016).

Le profil historique de sécurité de la NAC a été confirmé lors des études cliniques dans le domaine de l'addictologie. En effet, elle est généralement bien tolérée à un dosage compris entre 2000 et 2400 mg par jour. Les effets indésirables sont surtout digestifs (Deepmala *et al.* 2015). Cependant, la tolérance d'une prise de NAC pendant plus de 4 mois (à plus long terme) reste à être établie (pour revue, voir Minarini *et al.* 2017). Son accessibilité (faible coût) est un autre de ses atouts. Son passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est probable mais non prouvé (Samuni *et al.* 2013). La NACA constitue une piste sérieuse pour améliorer les paramètres pharmacocinétiques de la NAC (biodisponibilité et passage membranaire) (Cacciatore *et al.* 2010). Elle pourrait permettre une prise unique journalière, ce qui faciliterait l'observance (Sunitha *et al.* 2013; McClure *et al.* 2014). L'heure de la prise pourrait alors être adaptée selon le pic de craving auto-évalué par le patient, de manière à optimiser l'efficacité anti-compulsion de la NAC. Certains travaux ayant souligné l'existence de sujet « répondeurs » ou non, l'analyse des essais cliniques devra être réalisée en portant un intérêt particulier à cette question.

Les résultats des essais cliniques concernant le jeu pathologique et la trichotillomanie sont encourageants (Grant *et al.* 2007, 2009, 2014) et alimentent l'hypothèse selon laquelle la NAC pourrait être adaptée aux patients présentant une codépendance à plusieurs drogues (Squeglia *et al.* 2016; McClure *et al.* 2018). Cet aspect est très avantageux car la plupart des médicaments employés à l'heure actuelle en première ligne dans les TUD sont drogues-spécifiques.

Dans le cas de l'alcool, la NAC semble constituer une molécule particulièrement pertinente grâce à ses propriétés de restauration de l'homéostasie glutamatergique mais aussi probablement grâce à ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires (Morley *et al.* 2018). De plus, la NAC présenterait aussi un intérêt au niveau de la maladie du foie liée à l'alcool (pour revue, voir Morley *et al.* 2018). En alcoologie, plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation. Il apparaît intéressant de tester l'efficacité de la NAC (à une dose de 2400 mg par jour pendant 3 mois) chez des adultes présentant un TUA sévère sans comorbidités non seulement sur la consommation d'alcool mais en particulier sur la composante de craving.

L'ensemble de ce travail de thèse fait l'objet d'une publication soumise à la revue *Alcoologie & Addictologie* de la Société Française d'Alcoologie.

Bibliographie

- Amen SL, Piacentine LB, Ahmad ME, Li S-J, Mantsch JR, Risinger RC & Baker DA (2011) Repeated NAcetyl Cysteine Reduces Cocaine Seeking in Rodents and Craving in Cocaine-Dependent Humans. *Neuropsychopharmacol* 36:871–878.
- Asevedo E, Mendes AC, Berk M & Brietzke E (2014) Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Rev Bras Psiquiatr* 36:168–175.
- Back SE, McCauley JL, Korte KJ, Gros DF, Leavitt V, Gray KM, Hamner MB, DeSantis SM, Malcolm R, Brady KT & Kalivas PW (2016) A Double-Blind, Randomized, Controlled Pilot Trial of

- N-Acetylcysteine in Veterans With Posttraumatic Stress Disorder and Substance Use Disorders. *J Clin Psychiatry* 77:e1439–e1446.
- Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Tang X-C, Toda S & Kalivas PW (2003) Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci* 6:743–749.
- Baker DA, Xi Z-X, Shen H, Swanson CJ & Kalivas PW (2002) The Origin and Neuronal Function of *In Vivo* Nonsynaptic Glutamate. *J Neurosci* 22:9134–9141.
- Belin D, Murray JE & Lacoste J (2012) N-Acetylcysteine as a Treatment for Addiction. *Addictions - From Pathophysiology to Treatment*.
- Bloch MH, Panza KE, Grant JE, Pittenger C & Leckman JF (2013) N-Acetylcysteine in the Treatment of Pediatric Trichotillomania: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Add-On Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 52:231–240.
- Borgström L, Kågedal B & Paulsen O (1986) Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 31:217–222.
- Brown RM, Kupchik YM & Kalivas PW (2013) The Story of Glutamate in Drug Addiction and of N-Acetylcysteine as a Potential Pharmacotherapy. *JAMA Psychiatry* 70:895.
- Cacciatore I, Cornacchia C, Pinnen F, Mollica A & Di Stefano A (2010) Prodrug Approach for Increasing Cellular Glutathione Levels. *Molecules* 15:1242–1264.
- Charntikov S, Pittenger ST, Pudiak CM & Bevins RA (2018) The effect of N-acetylcysteine or bupropion on methamphetamine self-administration and methamphetamine-triggered reinstatement of female rats. *Neuropharmacology* 135:487–495.
- Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG & Bhattacharyya S (2016) Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 64:359–381.
- Corbit LH, Chieng BC & Balleine BW (2014) Effects of Repeated Cocaine Exposure on Habit Learning and Reversal by N-Acetylcysteine. *Neuropsychopharmacol* 39:1893–1901.
- Cotgreave IA & Moldéus P (1987) Methodologies for the analysis of reduced and oxidized N-acetylcysteine in biological systems. *Biopharm Drug Dispos* 8:365–375.
- Crews FT, Sarkar DK, Qin L, Zou J, Boyadjieva N & Vetreno RP (2015) Neuroimmune Function and the Consequences of Alcohol Exposure. *Alcohol Res* 37:331–341, 344–351.
- Crews FT & Vetreno RP (2014) Neuroimmune Basis of Alcoholic Brain Damage. In: *International Review of Neurobiology*. Elsevier. pp. 315–357.
- Dean O, Giorlando F & Berk M (2011) N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 36:78–86.
- Decramer M & Janssens W (2010) Mucoactive therapy in COPD. *European Respiratory Review* 19:134–140.
- Decramer M, Rutten-van Mölken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, van Schayck CPO, Olivieri D, Del Donno M, De Backer W, Lankhorst I & Ardia A (2005) Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 365:1552–1560.
- Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, Spielholz C & Frye R (2015) Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 55:294–321.
- Dringen R & Hirrlinger J (2003) Glutathione pathways in the brain. *Biol Chem* 384:505–516.
- Duailibi MS, Cordeiro Q, Brietzke E, Ribeiro M, LaRowe S, Berk M & Trevizol AP (2017) N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis: N-Acetylcysteine for Craving. *Am J Addict* 26:660–666.
- Ducret E, Puaud M, Lacoste J, Belin-Rauscent A, Fouyssac M, Dugast E, Murray JE, Everitt BJ, Houeto JL & Belin D (2016) N-acetylcysteine Facilitates Self-Imposed Abstinence After Escalation of Cocaine Intake. *Biological Psychiatry* 80:226–234.

- European Medicines Agency (1996) *Acetylcysteine Summary report Committee for veterinary medicinal products*. London, UK.
- FLUIMUCIL acétylcystéine 200 mg - eVIDAL Available at: https://evidal-vidalfr.merlin.upicardie.fr/medicament/html/163848/fluimucil_acetylcysteine_200_mg_gle_p_so_l_buv_sach_expectoant_sans_sucres_adulte.html. Accessed 15 December 2019.
- Froeliger B, McConnell PA, Stankeviciute N, McClure EA, Kalivas PW & Gray KM (2015) 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 and Alcohol Dependence* 156:234–242.
- Gleixner AM, Hutchison DF, Sannino S, Bhatia TN, Leak LC, Flaherty PT, Wipf P, Brodsky JL & Leak RK (2017) N-Acetyl-L-Cysteine Protects Astrocytes against Proteotoxicity without Recourse to Glutathione. *Mol Pharmacol* 92:564–575.
- González-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Pérez LF, Vidal C, Lojo S & Barrio E (2000) Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine* 12:1437–1440.
- González-Reimers E, García-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernández F, de la Vega-Prieto MJ, RosVilamajó R, Martínez-Riera A, Castellano-Higuera A & Rodríguez-Gaspar M (2007) Proinflammatory cytokines in stable chronic alcoholics: Relationship with fat and lean mass. *Food and Chemical Toxicology* 45:904–909.
- González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Medina-García JA, González-Pérez JM, de la Vega-Prieto MJ, Medina-Vega L, Martín-González C & Durán-Castellón MC (2012) TH-1 and TH-2 Cytokines in Stable Chronic Alcoholics. *Alcohol and Alcoholism* 47:390–396.
- Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R & Leuenberger P (2000) Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: a meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 22:209–221.
- Grant JE, Kim SW & Odlaug BL (2007) N-Acetyl Cysteine, a Glutamate-Modulating Agent, in the Treatment of Pathological Gambling: A Pilot Study. *Biological Psychiatry* 62:652–657.
- Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, Potenza MN, Schreiber LRN, Donahue CB & Kim SW (2014) A randomized, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine plus imaginal desensitization for nicotine-dependent pathological gamblers. *J Clin Psychiatry* 75:39–45.
- Grant JE, Odlaug BL & Kim SW (2010) A double-blind, placebo-controlled study of N-acetyl cysteine plus naltrexone for methamphetamine dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 20:823–828.
- Grant JE, Odlaug BL & Won Kim S (2009) N-Acetylcysteine, a Glutamate Modulator, in the Treatment of Trichotillomania: A Double-blind, Placebo-Controlled Study. *Arch Gen Psychiatry* 66:756.
- Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, McRae-Clark AL & Brady KT (2012) A Double-Blind Randomized Controlled Trial of N-Acetylcysteine in Cannabis-Dependent Adolescents. *AJP* 169:805–812.
- Gray KM, Sonne SC, McClure EA, Ghitza UE, Matthews AG, McRae-Clark AL, Carroll KM, Potter JS, Wiest K, Mooney LJ, Hasson A, Walsh SL, Lofwall MR, Babalonis S, Lindblad RW, Sparenborg S, Wahle A, King JS, Baker NL, Tomko RL, Haynes LF, Vandrey RG & Levin FR (2017) A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug and Alcohol Dependence* 177:249–257.
- Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ & LaRowe SD (2010) N-Acetylcysteine (NAC) in Young Marijuana Users: An Open-Label Pilot Study. *The American Journal on Addictions* 19:187–189.
- Hodebourg R, Murray JE, Fouyssac M, Puaud M, Everitt BJ & Belin D (2018) Heroin seeking becomes dependent on dorsal striatal dopaminergic mechanisms and can be decreased by N-acetylcysteine. *Eur J Neurosci*.
- Holdiness MR (1991) Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet* 20:123–134.
- Kalivas PW (2009) The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci* 10:561–572.

- 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.
- Kiefer F, Jahn H, Jaschinski M, Holzbach R, Wolf K, Naber D & Wiedemann K (2001) Leptin: a modulator of alcohol craving? *Biol Psychiatry* 49:782–787.
- Kim K-Y, Rhim T, Choi I & Kim S-S (2001) N-Acetylcysteine Induces Cell Cycle Arrest in Hepatic Stellate Cells through Its Reducing Activity. *J Biol Chem* 276:40591–40598.
- Knackstedt LA, LaRowe S, Mardikian P, Malcolm R, Upadhyaya H, Hedden S, Markou A & Kalivas PW (2009) The Role of Cystine-Glutamate Exchange in Nicotine Dependence in Rats and Humans. *Biological Psychiatry* 65:841–845.
- Knackstedt LA, Melendez RI & Kalivas PW (2010) Ceftriaxone Restores Glutamate Homeostasis and Prevents Relapse to Cocaine Seeking. *Biological Psychiatry* 67:81–84.
- Koob GF (2013) Addiction is a Reward Deficit and Stress Surfeit Disorder. *Front Psychiatry* 4.
- Kupchik YM, Moussawi K, Tang X-C, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R, Ogburn KB & Kalivas PW (2012) The Effect of N-Acetylcysteine in the Nucleus Accumbens on Neurotransmission and Relapse to Cocaine. *Biological Psychiatry* 71:978–986.
- LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN & Malcolm Robert J (2013) A doubleblind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence: N Acetylcysteine for Cocaine Dependence. *Am J Addict* 22:443–452.
- LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, Saladin M, McRae A & Brady K (2006) Safety and Tolerability of N-Acetylcysteine in Cocaine-Dependent Individuals. *Am J Addict* 15:105–110.
- LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, Brady K, Kalivas PW & Malcolm R (2007) Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry* 164:1115–1117.
- Lebourgeois S, González-Marín MC, Antol J, Naassila M & Vilpoux C (2019) Evaluation of Nacetylcysteine on ethanol self-administration in ethanol-dependent rats. *Neuropharmacology* 150:112–120.
- Lebourgeois S, González-Marín MC, Jeanblanc J, Naassila M & Vilpoux C (2017a) Effect of Nacetylcysteine on motivation, seeking and relapse to ethanol self-administration: NAC reduces ethanol seeking and relapse in rats. *Addiction Biology* 23:643–652.
- Lebourgeois S, Naassila M, Vilpoux C, Boulouard M, Noble F, Carnicella S, Université de Picardie Jules Verne, École doctorale (Amiens) & Groupe de recherche sur l'alcool et les pharmacodépendances (2017b) *Cibler les transporteurs xc- et les récepteurs métabotropiques du glutamate dans l'addiction à l'alcool: études précliniques /Sophie Lebourgeois; sous la direction de Mickaël Naassila et de Catherine Vilpoux.*
- Leshner AI (1997) Addiction Is a Brain Disease, and It Matters. 278:4.
- Levi Bolin B, Alcorn JL, Lile JA, Rush CR, Rayapati AO, Hays LR & Stoops WW (2017) N -Acetylcysteine reduces cocaine-cue attentional bias and differentially alters cocaine self-administration based on dosing order. *Drug and Alcohol Dependence* 178:452–460.
- 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 (2013) The Cystine/Glutamate Antiporter System x_c^- in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling* 18:522–555.
- Madayag A, Lobner D, Kau KS, Mantsch JR, Abdulhameed O, Hearing M, Grier MD & Baker DA (2007) Repeated N-Acetylcysteine Administration Alters Plasticity-Dependent Effects of Cocaine. *Journal of Neuroscience* 27:13968–13976.
- Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW & Malcolm RJ (2007) An open-label trial of Nacetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: A pilot study. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry* 31:389–394.
- McClure EA, Baker NL, Sonne SC, Ghitza UE, Tomko RL, Montgomery L, Babalonis S, Terry GE & Gray KM (2018) Tobacco use during cannabis cessation: Use patterns and impact on abstinence in a

- National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network study. *Drug and Alcohol Dependence* 192:59–66.
- McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW & Gray KM (2014) Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. *CNS Drugs* 28:95–106.
- McKetin R, Dean OM, Turner A, Kelly PJ, Quinn B, Lubman DI, Dietze P, Carter G, Higgs P, Baker AL, Sinclair B, Reid D, Manning V, te Pas N, Liang W, Thomas T, Bathish R, Kent M, Raftery D, Arunogiri S, Cordaro F, Hill H & Berk M (2019) A study protocol for the N-ICE trial: A randomised double-blind placebo-controlled study of the safety and efficacy of N-acetyl-cysteine (NAC) as a pharmacotherapy for methamphetamine (“ice”) dependence. *Trials* 20:325.
- Minarini A, Ferrari S, Galletti M, Giambalvo N, Perrone D, Rioli G & Galeazzi GM (2017) N acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 13:279–292.
- Monographie - N-acetylcysteine - Stabilis 4.0 Available at: <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=779>. Accessed 15 December 2019.
- Morais-Silva G, Alves GC & Marin MT (2016) N -acetylcysteine treatment blocks the development of ethanol-induced behavioural sensitization and related Δ FosB alterations. *Neuropharmacology* 110:135–142.
- Moran MM (2005) Cystine/Glutamate Exchange Regulates Metabotropic Glutamate Receptor Presynaptic Inhibition of Excitatory Transmission and Vulnerability to Cocaine Seeking. *Journal of Neuroscience* 25:6389–6393.
- Morley KC, Baillie A, Van Den Brink W, Chitty KE, Brady K, Back SE, Seth D, Sutherland G, Leggio L & Haber PS (2018) N-acetyl cysteine in the treatment of alcohol use disorder in patients with liver disease: Rationale for further research. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 27:667– 675.
- Moro F, Giannotti G, Caffino L, Marzo CM, Di Clemente A, Fumagalli F & Cervo L (2019) Lasting reduction of nicotine-seeking behavior by chronic N-acetylcysteine during experimental cueexposure therapy. *Addiction Biology*:e12771.
- Moro F, Orrù A, Marzo CM, Di Clemente A & Cervo L (2016) mGluR2/3 mediates short-term control of nicotine-seeking by acute systemic N-acetylcysteine: N-acetylcysteine and nicotine-seeking. *Addiction Biology* 23:28–40.
- Mousavi SG, Sharbafchi MR, Salehi M, Peykanpour M, Karimian Sichani N & Maracy M (2015) The efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of methamphetamine dependence: a doubleblind controlled, crossover study. *Arch Iran Med* 18:28–33.
- Moussawi K, Zhou W, Shen H, Reichel CM, See RE, Carr DB & Kalivas PW (2011) Reversing cocaineinduced synaptic potentiation provides enduring protection from relapse. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108:385–390.
- Murray JE, Everitt BJ & Belin D (2012) N-Acetylcysteine reduces early- and late-stage cocaine seeking without affecting cocaine taking in rats. *Addict Biol* 17:437–440.
- Nakanishi S (1992) Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 258:597–603.
- Narasimha V, Shukla L, Shyam RS, Kandasamy A & Benegal V (2019) Relative effectiveness of Nacetylcysteine and baclofen as anticraving agents in cannabis dependence – A retrospective study with telephonic follow-up. *Indian J Psychiatry* 61:228.
- Naveed S, Amray A, Waqas A, Chaudhary AM & Azeem MW (2017) Use of N-Acetylcysteine in Psychiatric Conditions among Children and Adolescents: A Scoping Review. *Cureus*.
- Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M-A, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, Tramier B, Dewaele F, Ghrib S, Rudler M, Carbonell N, Tossou H, Bental A, Bernard-Chabert B & Dupas J-L (2011) Glucocorticoids plus N-Acetylcysteine in Severe Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med* 365:1781–1789.
- Olive MF, Cleva RM, Kalivas PW & Malcolm RJ (2012) Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioral addictions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 100:801–810.

- Olsson B, Johansson M, Gabrielsson J & Bolme P (1988) Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol* 34:77–82.
- Ooi SL, Green R & Pak SC (2018) N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *BioMed Research International* 2018:1–8.
- Parsegian A & See RE (2014) Dysregulation of Dopamine and Glutamate Release in the Prefrontal Cortex and Nucleus Accumbens Following Methamphetamine Self-Administration and During Reinstatement in Rats. *Neuropsychopharmacol* 39:811–822.
- Pickering G, Macian N, Papet I, Dualé C, Coudert C & Pereira B (2018) N-acetylcysteine prevents glutathione decrease and does not interfere with paracetamol antinociceptive effect at therapeutic dosage: a randomized double-blind controlled trial in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 33:303–311.
- Powell GL, Leyrer-Jackson JM, Goenaga J, Namba MD, Piña J, Spencer S, Stankeviciute N, Schwartz D, Allen NP, Del Franco AP, McClure EA, Olive MF & Gipson CD (2019) Chronic treatment with N-acetylcysteine decreases extinction responding and reduces cue-induced nicotine-seeking. *Physiol Rep* 7:e13958.
- Prado E, Maes M, Piccoli LG, Baracat M, Barbosa DS, Franco O, Dodd S, Berk M & Vargas Nunes SO (2015) N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. *Redox Report* 20:215–222.
- Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P & Proudfoot AT (1977) Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 2:432–434.
- Quintanilla ME, Rivera-Meza M, Berríos-Cárcamo P, Salinas-Luypaert C, Herrera-Marschitz M & Israel Y (2016) 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* 40:1044–1051.
- Quintavalle C, Donnarumma E, Fiore D, Briguori C & Condorelli G (2013) Therapeutic strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury: *Current Opinion in Cardiology* 28:676–682.
- Racz R, Sweet BV & Sohoni P (2015) Oral acetylcysteine for neuropsychiatric disorders. *Am J Health Syst Pharm* 72:923–929.
- Ramirez-Niño AM, D’Souza MS & Markou A (2013) 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* 225:473–482.
- Rao PSS, Bell RL, Engleman EA & Sari Y (2015) Targeting glutamate uptake to treat alcohol use disorders. *Front Neurosci* 9.
- Reichel CM, Moussawi K, Do PH, Kalivas PW & See RE (2011) Chronic N-Acetylcysteine during Abstinence or Extinction after Cocaine Self-Administration Produces Enduring Reductions in Drug Seeking. *J Pharmacol Exp Ther* 337:487–493.
- Reissner KJ, Gipson CD, Tran PK, Knackstedt LA, Scofield MD & Kalivas PW (2015) Glutamate transporter GLT-1 mediates N-acetylcysteine inhibition of cocaine reinstatement. *Addict Biol* 20:316–323.
- Robinson G, Most D, Ferguson LB, Mayfield J, Harris RA & Blednov YA (2014) Neuroimmune Pathways in Alcohol Consumption: Evidence from Behavioral and Genetic Studies in Rodents and Humans. In: *International Review of Neurobiology*. Elsevier. pp. 13–39. Robinson TE & Berridge KC (2003) Addiction. *Annu Rev Psychol* 54:25–53.
- Roten AT, Baker NL & Gray KM (2013) Marijuana craving trajectories in an adolescent marijuana cessation pharmacotherapy trial. *Addictive Behaviors* 38:1788–1791.
- Sacco R, Eggenhoffner R & Giacomelli L (2016) Glutathione in the treatment of liver diseases: insights from clinical practice. *Minerva Gastroenterol Dietol* 62:316–324.
- Samuni Y, Goldstein S, Dean OM & Berk M (2013) The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1830:4117–4129.
- Sansone RA & Sansone LA (2011) Getting a Knack for NAC: N-Acetyl-Cysteine. *Innov Clin Neurosci* 8:10–14.

- Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, Nilsson JA, Lindahl P & Bergo MO (2014) Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med* 6:221ra15.
- Scalley RD & Conner CS (1978) Acetaminophen poisoning: a case report of the use of acetylcysteine. *Am J Hosp Pharm* 35:964–967.
- Schmaal L, Berk L, Hulstijn KP, Cousijn J, Wiers RW & van den Brink W (2011) Efficacy of NAcetylcysteine in the Treatment of Nicotine Dependence: A Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *Eur Addict Res* 17:211–216.
- Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A, van den Brink W & Goudriaan AE (2012) N-Acetylcysteine Normalizes Glutamate Levels in Cocaine-Dependent Patients: A Randomized Crossover Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Neuropsychopharmacol* 37:2143–2152.
- Schneider R, Bandiera S, Souza DG, Bellaver B, Caletti G, Quincozes-Santos A, Elisabetsky E & Gomez R (2017) N-acetylcysteine Prevents Alcohol Related Neuroinflammation in Rats. *Neurochem Res* 42:2135–2141.
- Schneider R, Santos CF, Clarimundo V, Dalmaz C, Elisabetsky E & Gomez R (2015) N-acetylcysteine prevents behavioral and biochemical changes induced by alcohol cessation in rats. *Alcohol* 49:259–263.
- Siemsen BM, Reichel CM, Leong KC, Garcia-Keller C, Gipson CD, Spencer S, McFaddin JA, Hooker KN, Kalivas PW & Scofield MD (2019) Effects of Methamphetamine Self-Administration and Extinction on Astrocyte Structure and Function in the Nucleus Accumbens Core. *Neuroscience* 406:528–541.
- Skinner MD & Aubin H-J (2010) Craving's place in addiction theory: Contributions of the major models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 34:606–623.
- Spencer S & Kalivas PW (2017) Glutamate Transport: A New Bench to Bedside Mechanism for Treating Drug Abuse. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 20:797–812.
- Spencer S, Neuhofer D, Chioma VC, Garcia-Keller C, Schwartz DJ, Allen N, Scofield MD, Ortiz-Ithier T & Kalivas PW (2018) A Model of $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol Self-administration and Reinstatement That Alters Synaptic Plasticity in Nucleus Accumbens. *Biological Psychiatry* 84:601–610.
- Squeglia LM, Baker NL, McClure EA, Tomko RL, Adisetiyo V & Gray KM (2016) Alcohol use during a trial of N-acetylcysteine for adolescent marijuana cessation. *Addictive Behaviors* 63:172–177.
- Squeglia LM, Tomko RL, Baker NL, McClure EA, Book GA & Gray KM (2018) The effect of Nacetylcysteine on alcohol use during a cannabis cessation trial. *Drug and Alcohol Dependence* 185:17–22.
- Steullet P, Neijt HC, Cuénod M & Do KQ (2006) Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: Relevance to schizophrenia. *Neuroscience* 137:807–819.
- Sunitha K, Hemshekhar M, Thushara RM, Santhosh MS, Yariswamy M, Kemparaju K & Girish KS (2013) N-Acetylcysteine amide: a derivative to fulfill the promises of N-Acetylcysteine. *Free Radic Res* 47:357–367.
- Taracha E, Kaniuga E, Chrapusta SJ, Boguszewski PM, Lehner M, Krząścik P & Płaźnik A (2015) N-acetyl cysteine does not modify the sensitization of the rewarding effect of amphetamine as assessed with frequency-modulated 50-kHz vocalization in the rat. *Behavioural Brain Research* 280:141–148.
- Tarazi FI, Sahli ZT, Wolny M & Mousa SA (2014) Emerging therapies for Parkinson's disease: From bench to bedside. *Pharmacology & Therapeutics* 144:123–133.
- Tomko RL, Gilmore AK & Gray KM (2018) The role of depressive symptoms in treatment of adolescent cannabis use disorder with N-Acetylcysteine. *Addictive Behaviors* 85:26–30.
- Trantham-Davidson H, LaLumiere RT, Reissner KJ, Kalivas PW & Knackstedt LA (2012) Ceftriaxone normalizes nucleus accumbens synaptic transmission, glutamate transport, and export following cocaine self-administration and extinction training. *J Neurosci* 32:12406–12410.
- Tsikis D, Sandmann J, Ikic M, Fauler J, Stichtenoth DO & Frölich JC (1998) Analysis of cysteine and Nacetylcysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography at the basal state and after oral administration of N-acetylcysteine. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 708:55–60.

- Witschi A, Reddy S, Stofer B & Lauterburg BH (1992) The systemic availability of oral glutathione. *Eur J Clin Pharmacol* 43:667–669.
- Womersley JS, Townsend DM, Kalivas PW & Uys JD (2018) Targeting redox regulation to treat substance use disorder using N-acetylcysteine. *Eur J Neurosci*.
- Womersley JS & Uys JD (2016) S-Glutathionylation and Redox Protein Signaling in Drug Addiction. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Elsevier. pp. 87–121.
- Xi Z-X, Ramamoorthy S, Baker DA, Shen H, Samuvel DJ & Kalivas PW (2002) Modulation of group II metabotropic glutamate receptor signaling by chronic cocaine. *J Pharmacol Exp Ther* 303:608–615.
- Yawalkar R, Changotra H & Gupta GL (2018) Protective influences of N-acetylcysteine against alcohol abstinence-induced depression by regulating biochemical and GRIN2A, GRIN2B gene expression of NMDA receptor signaling pathway in rats. *Neurochem Int* 118:73–81.
- Yi D, Hou Y, Wang L, Long M, Hu S, Mei H, Yan L, Hu C-AA & Wu G (2016) N-acetylcysteine stimulates protein synthesis in enterocytes independently of glutathione synthesis. *Amino Acids* 48:523–533.
- Yoon, Kim Suck Won & Westermeyer Joseph (2015) N-acetylcysteine in the treatment of alcohol dependence. Nature Publishing Group: Hollywood, FL United States. pp. S106–S271.
- Zaragoza A, Díez-Fernández C, Alvarez AM, Andrés D & Cascales M (2000) Effect of N-acetylcysteine and deferoxamine on endogenous antioxidant defense system gene expression in a rat hepatocyte model of cocaine cytotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 1496:183–195.
- Zhou W & Kalivas PW (2008) N-Acetylcysteine Reduces Extinction Responding and Induces Enduring Reductions in Cue- and Heroin-Induced Drug-Seeking. *Biological Psychiatry* 63:338–340.

STOCES Isabelle

INTERET DE LA N-ACETYLCYSTEINE DANS LES ADDICTIONS

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

**Université de Picardie Jules
Verne Année 2020 Mots clés :**

N-acétylcystéine, addictions, glutamate, craving, rechute

RESUMÉ :

De nos jours, de plus en plus d'études précliniques et cliniques démontrent l'efficacité de la NAC (N-acétylcystéine) dans les addictions à différentes drogues (cocaïne, cannabis, alcool, nicotine, méthamphétamine et héroïne), ainsi que dans certaines addictions comportementales (jeu pathologique, trichotillomanie). Il s'agit d'une molécule au profil de tolérance bien établi, qui a été utilisée chez l'Homme depuis de nombreuses années pour ses propriétés détoxifiantes et mucolytiques. Elle est utilisée hors-AMM dans le traitement de l'addiction à la cocaïne et au cannabis.

L'objectif de cette thèse est de faire une synthèse des études publiées et les essais cliniques en cours, afin d'analyser les mécanismes comportementaux et neurobiologiques à la base de l'efficacité de la NAC dans les addictions (voire les poly-addictions). Cette efficacité de la NAC passerait par la normalisation des dérégulations glutamatergiques entraînées par la prise chronique de drogue. Le glutamate constitue en effet un neurotransmetteur jouant un rôle clé dans les processus d'apprentissage (association entre les effets des drogues et les stimuli environnementaux). De façon intéressante, les propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires de la NAC pourraient aussi expliquer son efficacité dans les addictions, et rendent son usage dans le TUA (Trouble de l'Usage de l'Alcool) particulièrement pertinent.

Key words :

N- acetylcysteine, addiction, glutamate, craving, relapse

ABSTRACT :

Nowadays an increasing amount of preclinical and clinical studies demonstrate the effectiveness of the NAC (Nacetylcysteine) in addiction to different drugs (cocaine, cannabis, alcohol, methamphetamine and heroin) and in certain behavioral addiction (pathological gambling and trichotillomania). The NAC is a well-tolerated molecule which has been used for several years with humans for its detoxifying and mucolytic properties. It is used off-label to treat addiction to cocaine and cannabis.

The aim of this thesis is to review the published studies and the ongoing clinical trials in order to analyze the behavioral and neurobiological mechanisms mediating the effectiveness of the NAC in the field of addiction (even poly-addiction). This effectiveness of the NAC could be mediated by the correction of the glutamatergic deregulations due to chronic drug use. The glutamate is indeed a neurotransmitter which plays a key role in the learning process (association between the drug effects and the cues).

Interestingly, the antioxidant and anti-inflammatory properties of the NAC could also explain its effectiveness in addiction and make its use in the AUD (Alcohol Use Disorder) especially pertinent.

JURY

Président :

M. Mickaël Naassila Membres

:

M. Jean-Marc Chillon

