

Mme Isabelle Stoces*, Dr Sophie Lebourgeois*, Mme Beatriz Ecija Schrijvers*, Pr Alain Dervaux*, Dr Catherine Vilpoux*, Pr Mickael Naassila*

* GRAP Unité INSERM UMR 1247, Centre universitaire de recherche en santé, UFR de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne, Chemin du Thil, F-80025 Amiens Cedex 1

Correspondance : Mickael Naassila. Courriel : mickael.naassila@inserm.fr

Reçu décembre 2019, accepté décembre 2019

Intérêt de la N-acétylcystéine dans le traitement des addictions

Résumé

De très nombreuses études précliniques et cliniques se sont accumulées démontrant l'efficacité de la N-acétylcystéine dans l'addiction à différentes drogues (alcool, nicotine, cannabis, cocaïne, méthamphétamine et héroïne) et l'addiction comportementale (jeu pathologique et trichotillomanie). L'objectif de cette revue est de faire le point sur les études publiées et les essais cliniques en cours afin discuter les mécanismes comportementaux et neurobiologiques relayant l'efficacité de la N-acétylcystéine dans les addictions voire les poly-addictions. De nombreuses études ont rapporté une efficacité de la N-acétylcystéine dans les addictions avec ou sans drogues. L'efficacité de la N-acétylcystéine serait relayée par la correction des dérégulations glutamatergiques induites par la consommation chronique de drogue, le glutamate jouant un rôle-clé dans les processus d'apprentissage entre les effets des drogues et les stimuli environnementaux associés aux drogues. De manière étonnante, l'efficacité de la N-acétylcystéine dans les addictions pourrait aussi être liée à ses effets anti-inflammatoires et antioxydants.

Mots-clés

N-acétylcystéine – Addiction – Glutamate – *Craving* – Rechute.

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 (1). Le TUD

Summary

Interest of N-acetylcysteine in the treatment of addictions

Numerous preclinical and clinical studies have accumulated demonstrating the effectiveness of N-acetylcysteine in addiction to different drugs (alcohol, nicotine, cannabis, cocaine, methamphetamine and heroin) and behavioral addiction (pathological gambling and Trichotillomania). The objective of this review is to present published and ongoing clinical trials to discuss behavioral and neurobiological mechanisms mediating the effectiveness of N-acetylcysteine in addictions or even poly-addictions. Numerous studies reported the efficacy of N-acetylcysteine in both drug addiction and behavioral addiction. The effectiveness of N-acetylcysteine could be mediated by the correction of glutamatergic deregulations induced by chronic drug consumption, glutamate playing a key role in the learning process between the effects of drugs and the environmental stimuli associated with drugs. Surprisingly, the effectiveness of N-acetylcysteine in addiction could also be linked to its anti-inflammatory and antioxidant effects.

Key words

N-acetylcysteine – Addiction – Glutamate – *Craving* – Relapse.

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 (2). Un fort taux de rechute est observé, et ce, même après une abstinence prolongée de plusieurs années (2). 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 (3, 4). Il devrait

prédire le phénomène de rechute (4), en faisant ainsi un symptôme-clé des TUD, qui est ciblé par certaines thérapeutiques ainsi dénommées “anti-craving” (3).

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 (5). 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 (5). 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 (5).

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central (SNC), qui joue un rôle dans la physiopathologie des TUD (6, 7). 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 (8). L’ensemble des drogues perturbe cette homéostasie en provoquant une élévation de la concentration de glutamate synaptique pendant la recherche de drogue (ou *seeking*) (9). Le système glutamatergique constitue donc une cible thérapeutique de choix dans le domaine des TUD (3).

La N-acétylcystéine (acétylcystéine, N-acétyl-L-cystéine ou encore NAC) émerge depuis une dizaine d’années comme un agent glutamatergique anti-craving prometteur (3). 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 (10). 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 une modèle de trouble de l’usage de l’alcool (TUA) modélisé chez le rat (11).

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.

Généralités sur la NAC

La NAC est une prodrogue acétylée de la L-cystéine, un acide aminé indispensable à la synthèse du glutathion (GSH) (12). Le glutathion constitue le principal antioxydant endogène cérébral (7).

La NAC a été employée avec succès pendant de nombreuses années comme antidote dans les intoxications aiguës au paracétamol chez l’Homme (13, 14). Ses propriétés mucolytiques ont été mises à profit lors de certaines affections respiratoires comme la bronchite chronique obstructive (15, 16). Elle possède aussi des propriétés protectrices vis-à-vis de la néphropathie induite par les produits de contraste en radiologie (17). Plus récemment, la NAC suscite un vif intérêt dans le domaine des pathologies neuropsychiatriques : addiction, autisme, TOC, troubles bipolaires, schizophrénie (18). Le champ d’étude s’est même élargi dernièrement aux affections neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson et d’Alzheimer (19, 20).

Sur le plan pharmacocinétique, la NAC possède chez l’Homme un temps de demi-vie de 5,6 heures environ et une clairance rénale égale à 30 % de sa clairance totale (12). Sa biodisponibilité par voie orale est relativement faible, de 4 à 10 % de la dose administrée (21). Depuis son approbation par la Food and Drug Administration (FDA) en 1963, la NAC s’est distinguée par sa bonne tolérance aussi bien chez les adultes que chez les enfants (21). 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 (21). Des réactions allergiques ont été remarquées uniquement avec l’administration intraveineuse et restent des événements rares (21). Ainsi, la NAC semble une piste prometteuse en tant que traitement pharmacologique dans les addictions.

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 (22). 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 (23). La faible biodisponibilité de la NAC par voie orale (6 %) s'explique par son métabolisme rapide dans les intestins et le foie (24). En effet, elle subit un fort effet de premier passage hépatique (25). L'administration de formes à libération rapide dispersibles dans l'eau permet de l'améliorer légèrement (10 %) (24).

Dans la circulation générale, il est possible de mettre en évidence la NAC sous forme oxydée, réduite ou intacte (22). Le volume de distribution de la NAC totale est compris entre 0,33 et 0,49 L/kg, ce qui indique une distribution extracellulaire (23). La liaison aux protéines plasmatiques de la NAC totale s'élève à 50 % 4 heures après administration orale (23). 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 (26). 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 (23). Une autre fraction est incorporée dans des liaisons peptidiques protéiques (23). 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 (23). Le ratio d'extraction hépatique étant faible (0,26), la distribution de la NAC est peu dépendante du débit sanguin (24). Les organes les plus aisément atteints par la NAC 2 heures après administration sont les reins, le foie et le duodénum, contrairement aux muscles et au cerveau (27). Il subsiste encore de nos jours un débat concernant le passage par la NAC de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (26). En effet, il pourrait être influencé par la posologie et le mode d'administration choisis (28). Un amide (N-acétylcystéine amide, noté NACA) et plusieurs esters de la NAC ont été récemment synthésés afin d'augmenter sa lipophilie, et donc de faciliter son passage membranaire (29).

Les deux métabolites majeurs de la NAC sont la cystéine et la cystine (22). 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 (23). 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 (30).

Le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de la NAC est court (approximativement 6 heures), d'où la nécessité de renouveler les prises chez l'Homme (28). Ainsi, sa posologie journalière de 2 400 mg est habituellement répartie lors des essais cliniques en deux à trois prises. Or, un schéma d'administration avec une unique prise journalière améliorerait l'observance, en particulier chez les patients atteints de TUD (21). La NACA pourrait constituer une solution à cet effet, d'après les résultats préliminaires (31). 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 (22). Chez l'Homme, la NAC endogène présente provient probablement exclusivement de la N-acétylation de la cystéine dans les reins (32). 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 (23).

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 2 000 et 2 400 mg/jour, soit environ quatre fois supérieures à celles employées en cas de bronchite (20). 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 (20). En dehors des effets secondaires digestifs évoqués plus haut, quelques effets indésirables non spécifiques ont été signalés (33). Ils ont inclus : maux de tête (34), élévation de la pression artérielle (34, 35), sécheresse buccale (36), éruption cutanée (37) et insomnie (38). Les réactions d'hypersensibilité sont peu fréquentes avec la voie orale (39). Les effets indésirables de la NAC sont donc généralement peu sévères, contrairement à ceux observés avec d'autres molécules

comme le disulfiram et le baclofène, utilisés dans la prise en charge du TUA (11).

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 (39). 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 (40).

D'après les études précliniques, la toxicité aiguë de la NAC peut être considérée comme faible, la dose létale 50 (DL 50) chez le rat étant supérieure à 10 g/kg (tableau I). 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 (39).

Les travaux de Madikian et ses 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 (1 200, 2 400 et 3 600 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 (28).

De même, la durée optimale de traitement par NAC en addictologie est encore à préciser. Les essais cliniques n'ayant pas excédé quatre mois de traitement, on ignore si la NAC reste bien tolérée à plus long terme (28). Une

méta-analyse a conclu que c'était le cas dans la prévention des bronchites chroniques, à une posologie allant de 400 à 1 800 mg par jour pendant trois à six mois (41). Chez les rats ayant reçu la NAC de façon répétée (pendant trois mois), la DL 50 a été de 1 g/kg/jour (tableau I). En chronique, les effets toxiques de la NAC se sont révélés dominés par des lésions gastro-intestinales, accompagnées de troubles hématologiques (40). 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 (42). La NAC pourrait aussi se montrer pro-oxydante sous certaines conditions (26). Ainsi, des études supplémentaires ayant pour objet la tolérance au long terme de la NAC semblent nécessaires (28).

Mécanismes d'action

Hypothèse glutamatergique

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du SNC (7). Il agit sur deux grands types de récepteurs glutamatergiques : les ionotropiques et les métabotropiques (43). Les récepteurs ionotropiques (iGluRs) sont des récepteurs canaux perméables aux ions (Na^+ , K^+ et Ca^{2+}) : NMDA (N-méthyl-D-aspartate), AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique acid) et kaïnate (44). Suite à sa libération synaptique, le glutamate peut se fixer sur l'un de ces récepteurs ionotropiques post-synaptiques (44). Les récepteurs métabotropiques (mGluRs) sont eux des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) et classés en trois groupes : groupe I (mGlu R 1 et 5), groupe II (mGluR 2 et 3) et groupe III (mGluR 4, 6, 7 et 8) (44). 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 (11).

Pour assurer une neurotransmission correcte, il est nécessaire de contrôler finement les concentrations extracellulaires de glutamate (7). 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*) (43). Le stockage du glutamate a lieu dans des vésicules pré-synaptiques, grâce aux transporteurs vésiculaires glutamatergiques VGLUT-1, 2 et 3 (43). Leur expression varie selon leur localisation cérébrale (43). Les EAAT sont eux des transporteurs membranaires présents à la fois sur les neurones présynaptiques et les cellules

Tableau I : Données de sécurité préclinique de la NAC (39)

Dose létale	Toxicité aiguë	Toxicité chronique
DL 50 orale	8 g/kg – souris > à 10 g/kg – rat	1 g/kg/jour durant 12 semaines – rat 300 mg/kg/jour durant 1 an – chien

gliales (43). Cinq sous-types ont été identifiés à l'heure actuelle (43). 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 (43). Le EAAT-1 se retrouve uniquement sur les astrocytes, tandis que le EAAT-2 est aussi mis en évidence sur les cellules gliales (11). Ces transporteurs sont responsables de la capture immédiate du glutamate libéré dans l'espace extracellulaire (7). Au moins 90 % du glutamate extrasynaptique est ainsi recapté (43). 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 (7). En particulier, la suractivation des récepteurs ionotropiques provoque l'excitotoxicité (toxicité induite par l'excitation glutamatergique) (7).

L'homéostasie glutamatergique est aussi maintenue par l'échangeur cystine-glutamate x_c^- (43). Cet antiport est situé à la surface des cellules gliales (43). Il comporte deux protéines distinctes : la chaîne légère XCT (unique à l'échangeur) et la chaîne lourde 4F2 (commune à la plupart des échangeurs) (7, 43). Ce transporteur échange une molécule extracellulaire de cystine contre une molécule intracellulaire de glutamate (43). Il augmente donc les taux extracellulaires de glutamate, ce qui permet l'activation des mGluR 2/3 extrasynaptiques au niveau du neurone présynaptique (figure 1) (45). S'ensuit une inhibition de la libération vésiculaire de glutamate au niveau présynaptique (45). 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 (46).

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 (8). 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 (8).

Dans les modèles préclinique 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 (8). 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 (8, 47). Les neuro-adaptations concernant la transmission glutamatergique ont été bien caractérisées dans l'addiction à la cocaïne (8). 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 (8). De plus, la diminution du tonus des mGluR 2/3 conduit à une élévation du glutamate synaptique (8). La densité en récepteurs AMPA postsynaptiques est alors augmentée (8).

Après déacétylation, la cystéine apportée par la NAC est oxydée en cystine au niveau extracellulaire (8). La NAC permet donc de procurer aux cellules gliales la

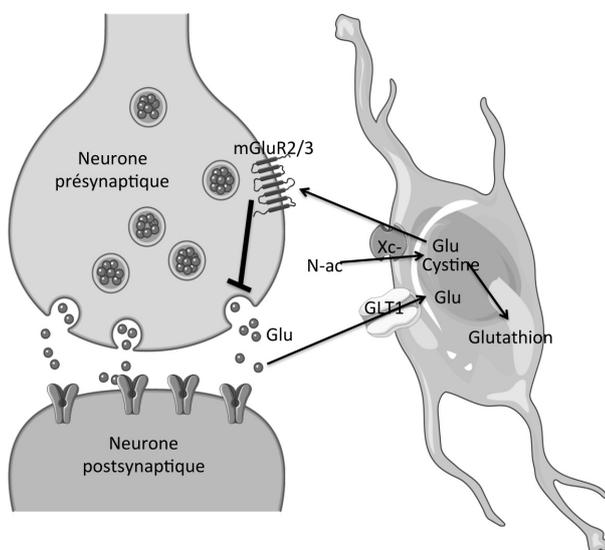


Figure 1. – L'échangeur cystine-glutamate x_c^- situé sur la cellule gliale assure la capture de NAC en échange de la sortie d'une molécule de glutamate. Ce glutamate extracellulaire au niveau du neurone présynaptique active les récepteurs mGluR 2/3 qui à leur tour inhibent la libération de glutamate 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.

cystine, substrat nécessaire à l'activité de l'échangeur x_c^- (8). Grâce à cette molécule, les taux de glutamate extracellulaire sont augmentés, ce qui entraîne la restauration de l'activation tonique des mGluR 2/3 (8). Ces derniers peuvent alors exercer leur effet de rétrocontrôle négatif sur la libération vésiculaire de glutamate dans la fente synaptique (48).

Il a été montré que l'expression et la fonction du transporteur GLT-1 sont diminuées par l'administration chronique de cocaïne (49). D'après les études précliniques, la NAC permet de rétablir l'efficacité du GLT-1 (50, 51). 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 (51). La NAC réduirait le *craving* (proche du *seeking* chez l'animal) en restaurant l'activité du système x_c^- chez le sujet dépendant (8).

Les effets bénéfiques de la NAC ne se limitent cependant pas à son action glutamatergique. Ils sont aussi probablement liés à des mécanismes d'oxydoréductions (52). Il est donc surprenant d'envisager ici une efficacité d'une molécule dans le traitement des addictions qui serait liée à un effet antioxydant.

Rôle antioxydant

L'homéostasie oxydative (ou redox) joue un rôle capital notamment dans la survie cellulaire (53). Il s'agit de la balance entre la production d'espèces oxydantes et les capacités antioxydantes (53). En effet, le métabolisme aérobie des cellules produit physiologiquement des radicaux libres oxygénés (ROS) ou nitrogénés (RNS) (53). Cette production ne doit pas dépasser les défenses antioxydantes endogènes (52, 53). Le GSH en est un des acteurs cellulaires majeurs avec la vitamine E (7). Sur le plan structural, c'est une molécule de petite taille formée de trois acides aminés : le glutamate, la cystéine et la glycine (7). Ce sont surtout les astrocytes qui se chargent de sa synthèse, dont le substrat limitant est la cystine (8).

Le cerveau est particulièrement vulnérable aux ROS, car c'est un organe très gourmand en oxygène, fournissant des ROS en grande quantité (52, 53). En outre, il comporte des taux faibles en enzymes antioxydantes et élevés en lipides polyinsaturés susceptibles de s'oxyder (52, 53). 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 (52, 53). Ce dernier peut être responsable de dégâts cellulaires pouvant mener finalement à l'apoptose (52, 53). Le stress oxydatif a été impliqué dans la pathogénèse de nombreuses affections neurodégénératives et psychiatriques comme les TOC (20). Son élévation entraîne une augmentation de la consommation du GSH, qui passe sous forme oxydée (7). 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 (54).

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 (55). 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 (29).

Par contre, la NAC procure la cystine (après oxydation en milieu extracellulaire) dont les astrocytes ont besoin pour synthétiser le GSH (56). Il s'ensuit une induction de la synthèse de GSH dans le cerveau (57). 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^- (56). De plus, l'expression de XCT est stimulée en présence de stress oxydatif (7).

Il a été montré que le GSH sensibilise les récepteurs NMDA à la stimulation glutamatergique et module ainsi la plasticité synaptique (58).

Cependant, le rôle de neuroprotection de la NAC ne se réduit pas à sa relation avec le GSH (52). En effet, la NAC constitue en elle-même un antioxydant capable de participer directement à des réactions d'échange de thiol-disulfide en réduisant plus ou moins rapidement certains radicaux (26, 59). En outre, l'expression de certaines enzymes antioxydantes pourrait être stimulée par la NAC (60). En plus d'augmenter la synthèse de protéines, elle pourrait protéger les astrocytes vis-à-vis de la dégradation (61, 62).

Ainsi, la conversion de la NAC en cystine lui permet d'exercer à la fois ses effets glutamatergiques et antioxydants via l'échangeur x_c^- . Néanmoins, elle exerce aussi ses effets protecteurs par des mécanismes n'impli-

quant pas le GSH. En plus de ces effets, la NAC possède des propriétés anti-inflammatoires qui ajoutent à son intérêt thérapeutique.

Propriétés anti-inflammatoires

La consommation chronique d'alcool provoque des modulations du système immunitaire menant à un état pro-inflammatoire (63). Cette potentialisation de l'inflammation joue un rôle dans la neurodégénérescence neuronale (64). Au niveau clinique, les patients atteints de TUA voient ainsi leurs taux sériques de TNF α (*tumor necrosis factor*) et d'IFN γ (interféron) s'élever, qu'ils soient cirrhotiques ou non (65, 66). 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 (67).

L'emploi de la NAC chez le rongeur a permis de prévenir l'apparition de cette neuroinflammation induite par la consommation chronique d'alcool (68). Elle a entraîné une diminution des cytokines pro-inflammatoires et inversement une élévation des cytokines anti-inflammatoires dans le cerveau (68).

Lors du sevrage, l'état hyperglutamatergique observé participe à la mise en jeu de ces processus inflammatoires (67, 69). Ces derniers ont été associés à des modifications du comportement et à une élévation du risque de rechute chez le patient dépendant (67, 69). 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 (47).

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 deuxième 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 (tableau II). 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).

Cocaïne

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 ses 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 (70).

Le mécanisme d'action de la NAC a été précisé par Moran et ses 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) (71).

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 trois semaines après la dernière injection de NAC (72).

Tableau II : Liste exhaustive des études précliniques et cliniques effectuées portant sur l'intérêt thérapeutique de la NAC dans les TUD – modifié à partir de Lebourgeois, 2017 (92) * n représente l'effectif du groupe de patients ayant reçu la NAC

Drogues	Espèce Souche	Doses	Administration Effectif*	Tests comportementaux	Effets	Référence
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 (70)
	Rats Sprague Dawley	60 mg/kg s.c.	Aiguë	AA Microdialyse Électro-physiologie	- La NAC augmente les niveaux de glutamate, via le système x_c^- - L'activation des mGluR2/3 via le glutamate extra-synaptique diminue la libération de glutamate à la synapse et diminue la rechute à la cocaïne induite par les stimuli associés	Moran et al., 2005 (71)
	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 (72)
	Rats Sprague Dawley	30, 60 ou 90 g/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 (73)
	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 (78)
	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 (75)
	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 (123)
	Rats Sprague Dawley	1, 10 ou 20 μ g Micro-injection noyau accumbens	Aiguë	AA Électro-physiologie	- 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 (74)
	Rats Lister Hooded	30, 60 ou 90 mg/kg i.p.	Aiguë	AA	- La NAC diminue le <i>craving</i> - La NAC ne réduit pas la consommation de cocaïne	Murray et al., 2012 (117)
	Rats Long Evans	60 ou 120 mg/kg i.p.	Aiguë	AA Électro-physiologie	- 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 (124)
	Rats Sprague Dawley	100 mg/kg i.p.	Chronique	AA Western Blot	- La capacité de la NAC à inhiber la rechute à la cocaïne induite par les stimuli associés serait plus liée à la restauration des niveaux de GLT-1 que celle des niveaux de x_c^-	Reissner et al., 2015 (51)
	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 (76)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	600 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 doses) n = 13	Évaluation subjective	- Absence d'effets indésirables majeurs - Pas de différence entre NAC et placebo pour le score de <i>craving</i> - 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 (35)

Tableau II (suite) : Liste exhaustive des études précliniques et cliniques effectuées portant sur l'intérêt thérapeutique de la NAC dans les TUD – modifié à partir de Lebourgeois, 2017 (92) * n représente l'effectif du groupe de patients ayant reçu la NAC

Drogues	Espèce Souche	Doses	Administration Effectif*	Tests comportementaux	Effets	Référence
Cocaïne	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	600 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 doses) n = 15	Évaluation 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 (77)
	Homme Essai ouvert	1 200, 2 400 ou 3 600 mg/jour v.o.	Chronique (4 semaines) n = 23	Évaluation subjective	- Absence d'effets indésirables majeurs - Le traitement est mieux suivi chez les sujets ayant reçu la NAC à 2 400 et 3 600 mg/jour - Diminution de la consommation de cocaïne (nombre de jours et argent dépensé) et diminution du score des symptômes de <i>craving</i> et d'abstinence (CSSA)	Mardikian et al., 2007 (34)
	Homme Essai en simple aveugle	1 200 ou 2 400 mg/jour v.o.	Chronique (4 jours) n = 4	Évaluation subjective	- La NAC réduit le <i>craving</i> à la suite d'une injection de cocaïne	Amen et al., 2011 (78)
	Homme Essai ouvert	2 400 mg v.o.	Aiguë n = 8	IRMf	- Augmentation du ratio Glutamate/Créatinine chez les sujets dépendants de la cocaïne en comparaison aux sujets non dépendants - La NAC rétablit le ratio Glutamate/Créatinine chez les sujets dépendants de la cocaïne mais pas chez les sujets non dépendants	Schmaal et al., 2012 (79)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 ou 2400 mg/jour v.o.	Chronique (4 doses) n = 73	Évaluation 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 abstinentes au début de l'étude	LaRowe et al., 2013 (80)
	Homme Essai en double aveugle contrôlé par placebo, en cross-over	800 mg 3 fois/jour v.o.	Chronique (4 jours) n = 14	Mesure du biais d'attention Procédure du choix de drogue Évaluation 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 (81)
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 prétraitement)	Spencer et al., 2018 (82)
	Homme Essai ouvert	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 semaines) n = 24	Évaluation 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 <i>craving</i> à la marijuana (MCQ)	Gray et al., 2010 (38)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines) n = 58	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 (84)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines) n = 45	Évaluation subjective	- Absence d'effets indésirables majeurs - Le traitement à la NAC n'influence pas le score de <i>craving</i> à la marijuana (MCQ)	Roten et al., 2013 (85)

Tableau II (suite) : Liste exhaustive des études précliniques et cliniques effectuées portant sur l'intérêt thérapeutique de la NAC dans les TUD – modifié à partir de Lebourgeois, 2017 (92) * n représente l'effectif du groupe de patients ayant reçu la NAC

Drogues	Espèce Souche	Doses	Administration Effectif*	Tests comportementaux	Effets	Référence
Cannabis	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (12 semaines) n = 153	Analyse d'urines	- Pas de différence significative concernant l'abstinence	Gray et al., 2017 (87)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines) n = 74	Évaluation 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	Tomko et al., 2018 (86)
	Homme Étude rétrospective	1 800 +/- 500 mg v.o.	Chronique (2 ans) n = 18	Évaluation subjective	- La probabilité d'abstinence au cannabis a été plus élevée chez le groupe NAC	Narasimha et al., 2019 (88)
	Homme	2 400 mg	Aiguë n = 45	Évaluation subjective du <i>craving</i> Réactivité aux <i>cues</i>	- Les participants sont en cours de recrutement	Essai clinique NCT 03154580
	Homme	1 200 mg 2 fois/jour	Chronique (12 semaines) n = 192	Évaluation subjective Analyse d'urines	- Les participants sont en cours de recrutement	Essai clinique NCT 03055377
Alcool	Rats Wistar	60 ou 90 mg/kg i.p.	Chronique (pendant 4 jours abstinence)	Quantification de la corticostérone 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 corticostérone et de leptine	Schneider et al., 2015 (125)
	Rats Wistar (UChB) sélectionnés pour leur consomma- tion 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 (91)
	Souris Swiss	60-120 mg/kg	Chronique (13 jours)	Modèle de sensibilisation comportemen- tale (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 et al., 2016 (90)
	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 (68)
	Rats Long Evans	25, 50 et 100 mg/kg i.p.	Aiguë	AA Modèle de <i>binge drinking</i>	- La NAC (100 mg/kg) a diminué l'auto-administration d'éthanol, la motivation, le <i>seeking</i> et la rechute	Lebourgeois et al., 2017 (92)
	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 (94)

Tableau II (suite) : Liste exhaustive des études précliniques et cliniques effectuées portant sur l'intérêt thérapeutique de la NAC dans les TUD – modifié à partir de Lebourgeois, 2017 (92) * n représente l'effectif du groupe de patients ayant reçu la NAC

Drogues	Espèce Souche	Doses	Administration Effectif*	Tests comportementaux	Effets	Référence
Alcool	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 <i>seeking</i> - 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 (93)
	Homme Essai randomisé, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines) n = 45	Évaluation 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 (96)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines) n = 18	Évaluation subjective	- Absence d'effets indésirables majeurs - La NAC diminue le score de <i>craving</i> et les symptômes d'ESPT	Back et al., 2016 (36)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois /jour v.o.	Chronique (12 semaines) n = 142	Évaluation 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 (97)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	900 mg/jour (S1) 1 800 mg/jour (S2) 2 700 mg/jour (S3) 3 600 mg/jour (S4-S8)	Chronique (8 semaines) n = 21	Évaluation subjective	- Diminution du score de <i>craving</i> évalué par la PANCS ou l'OCDs chez les groupe ayant reçu la NAC en comparaison au groupe placebo (S9)	Essai clinique NCT 00568087 Yoon et al., 2015 (98)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines) n = 120	Évaluation subjective	- En cours de recrutement	Essai clinique NCT 03707951
	Homme Essai contrôlé par placebo, en cross-over	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (10 jours) n = 55	IRM cérébrale	- En cours de recrutement	Essai clinique NCT 03238300
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo, en cross-over	600 mg 2 fois/jour ou 1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 semaines) n = 25	Évaluation subjective Mesure alcool expiré	- En cours de recrutement	Essai clinique NCT 03216954
	Homme Essai en double aveugle	NAC + 150 mg naltrexone Naltrexone 150 mg Naltrexone 50 mg	Chronique (12 semaines) n = 111	Évaluation subjective	- Recrutement terminé	Essai clinique NCT 01214083
	Homme Essai contrôlé par placebo	600 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (8 semaines) n = 100	Evaluation subjective Mesure alcool expiré	- En cours de réalisation	Essai clinique NCT 03018236

Tableau II (suite) : Liste exhaustive des études précliniques et cliniques effectuées portant sur l'intérêt thérapeutique de la NAC dans les TUD – modifié à partir de Lebourgeois, 2017 (92) * n représente l'effectif du groupe de patients ayant reçu la NAC

Drogues	Espèce Souche	Doses	Administration Effectif*	Tests comportementaux	Effets	Référence
Alcool	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	Jusqu'à 3 200 mg/jour v.o.	Chronique (8 semaines) n = 100	Évaluation subjective (consommation d'alcool, symptômes ESPT)	- Recrutement terminé	Essai clinique NCT 02791945
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	2 400 mg/jour v.o.	Chronique (12 semaines) n = 200	Évaluation subjective (consommation d'alcool, <i>craving</i> , symptômes ESPT)	- En cours de recrutement	Essai clinique NCT 02966873
Nicotine	Rats Wistar	30, 60 ou 90 mg/kg i.p.	Aiguë ou chronique	AA	- La NAC diminue l'auto-administration de nicotine - La NAC ne réduit pas significativement la motivation (PR) - La NAC prévient la rechute à la nicotine induite par les stimuli associés après extinction	Ramirez- Niño et al., 2013 (99)
	Rats Wistar	30, 60 ou 90 mg/kg i.p.	Aiguë	AA	- La NAC à la dose de 100 mg/kg réduit le <i>craving</i> induit par des indices environnementaux - Cet effet passe par les récepteurs mGluR2/3	Moro et al., 2016 (100)
	Rats Wistar	60 ou 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 <i>craving</i> pour la nicotine (persiste 50 jours après le traitement) - À 7 jours, la NAC restaure l'expression du GLT-1 dans le noyau accumbens - À 50 jours, la NAC restaure l'expression des mGluR2/3	Moro et al., 2019 (101)
	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 (102)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 semaines) n = 14	Évaluation 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 (103)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 800 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 jours) n = 10	Évaluation subjective Analyses [CO] pulmonaire	- La NAC réduit le <i>craving</i> - La NAC réduit la composante motivationnelle liée à la première cigarette après une courte période d'abstinence	Schmaal et al., 2011 (104)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	1 200 mg 2 fois/jour v.o.	Chronique (4 jours) n = 8	Évaluation subjective Analyses [CO] pulmonaire IRMf	- La NAC diminue la consommation de cigarettes - La NAC réduit le <i>craving</i> - La NAC normalise les fonctions fronto-striatales chez le sujet dépendant	Froeliger et al., 2015 (106)
	Homme Essai ouvert	1 200 mg 2 fois/jour + varénicline 1 mg 2 fois/jour	Chronique (4 semaines) n = 34	Évaluation subjective Analyses [CO] pulmonaire	- L'association NAC/varénicline diminue la consommation de cigarettes - L'association NAC/varénicline réduit le <i>craving</i>	McClure et al., 2014 (21)
Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	3 000 mg/jour	Chronique (12 semaines) n = 17	Évaluation 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 (105)	

Tableau II (fin) : Liste exhaustive des études précliniques et cliniques effectuées portant sur l'intérêt thérapeutique de la NAC dans les TUD – modifié à partir de Lebourgeois, 2017 (92) * n représente l'effectif du groupe de patients ayant reçu la NAC

Drogues	Espèce Souche	Doses	Administration Effectif*	Tests comportementaux	Effets	Référence
Amphé- tamines	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 (108)
	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	Charnikov et al., 2018 (109)
	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 (111)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo	Jusqu'à 2 400 mg/jour Avec la naltrexone : 50-200 mg/jour v.o.	Chronique (8 semaines) n = 14	Évaluation subjective Analyse d'urines	- Absence d'effets indésirables majeurs - Absence de différence significative entre les 2 groupes concernant les scores de <i>craving</i>	Grant et al., 2010 (112)
	Homme Essai en double aveugle, contrôlé par placebo en cross-over	1 200 mg/jour v.o.	Chronique (4 semaines) n = 32	Évaluation subjective Analyse d'urines	- Absence d'effets indésirables majeurs - La NAC réduit le score de <i>craving</i> (CCO-Brief) lors de 4 semaines d'administration	Mousavi et al., 2015 (113)
	Homme Essai en double aveugle contrôlé par placebo	2 400 mg/jour v.o.	Chronique (12 semaines) n = 180	Évaluation subjective Analyse salivaire	- En cours de recrutement	McKetin et al., 2019 ACTRN12618 00036625 (114)
	Héroïne	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
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 (stade tardif)	Hodebourg et al., 2018 (116)

Kau et ses collaborateurs ont confirmé les résultats de l'étude de Baker 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 (73). Les travaux de Kupchik et ses collaborateurs ont permis ensuite de découvrir l'effet biphasique de la NAC sur les amplitudes des courants post-synaptiques excitateurs 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 (74).

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 (75).

Plus récemment, Reissner et ses collaborateurs ont prouvé que la capacité de la NAC (100 mg/kg, i.p. pendant cinq 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 (51).

Une étude de Ducret et ses 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 (6 heures). 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 (76).

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

Données cliniques

La première étude clinique concernant des sujets dépendants de la cocaïne a été réalisée par Larowe et ses collègues. Cet essai contrôlé en double aveugle et en cross-over a porté sur 13 patients dépendants de la cocaïne. Ils ont été hospitalisés et ont reçu soit 600 mg de NAC toutes les 12 heures, soit le placebo pendant trois 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-rapportée 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 (35).

Une autre étude de LaRowe et ses 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 dimi-

nution du désir à consommer, de l'intérêt et du temps passé à visionner les diapositives (77).

Dans une étude ouverte non contrôlée, Mardikian et ses collègues ont évalué le profil de tolérance de la NAC à différentes doses : 1 200 mg, 2 400 mg et 3 600 mg par jour pendant quatre semaines. L'expérience a porté sur 23 patients dépendants de 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 (35). Les symptômes d'abstinence à la cocaïne estimés grâce à la *Cocaine selective severity assessment* (CSSA) 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 2 400 mg et 3 600 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 différencié significativement entre les groupes (34).

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 quatre patients ayant reçu 1 200 mg ou 2 400 mg par jour de NAC pendant quatre jours a été estimé après visionnage d'une vidéo portant sur la cocaïne ou bien après injection intra-veineuse (i.v.) de 20 mg/70 kg/60 s 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 (78).

Un peu plus tard, une étude ouverte en cross-over et randomisée conduite par Schmaal et ses collègues a cherché à évaluer l'effet de la NAC sur les niveaux de glutamate intracérébraux. Pour ce faire, une imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle a été réalisée 1 heure après ingestion d'une dose unique de 2 400 mg de NAC chez huit patients dépendants de 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 de 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 (79).

Ensuite, LaRowe et ses 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 trois bras : NAC 1 200 mg par jour, NAC 2 400 mg par jour et placebo pendant huit 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 une semaine avant le début de l'expérience a montré que le groupe NAC 2 400 mg par jour a mis plus de temps à rechuter (40 % contre 75 % dans le bras placebo et 75 % dans le bras NAC 1 200 mg/jour). La NAC à la dose de 2 400 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 (80).

Tout récemment, Levi Bolin et ses collègues ont réalisé un essai clinique contrôlé, en double aveugle et en cross-over. Il a été mené sur 14 patients dépendants de la cocaïne (ne cherchant pas de traitement) et fumeurs quotidiens. L'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 ses collègues ont aussi cherché à estimer les effets exercés par la NAC sur les effets renforçants de la cocaïne. Au cours d'une première phase de maintien de quatre jours, les patients ont reçu oralement soit la NAC à la dose de 800 mg trois fois par jour (soit 2 400 mg par jour), soit le placebo. Toujours sous traitement, ils ont participé ensuite à trois sessions expérimentales (une 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 (quatre jours), les sujets qui ont d'abord reçu la NAC ont été attribués au placebo et vice-versa. Les trois 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 ses collègues (80). 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) (81).

Cannabis

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 Δ^9 -THC (tétrahydrocannabinol) (82). Il s'agit d'un agoniste partiel pouvant se fixer sur les récepteurs des cannabinoïdes de type 1 et 2 (récepteurs CB1 et CB2) (82). Il existe un débat de longue date portant sur le risque de psychose engendré par la consommation de cannabis (83). Or, d'après la littérature, la dérégulation dopaminergique est un phénomène retrouvé chez les psychotiques (83). Dans le cas du cannabis ou du Δ^9 -THC, la signalisation dopaminergique serait atteinte indirectement via l'altération de la transmission glutamatergique dans le noyau accumbens (83). En effet, chez les animaux, le Δ^9 -THC déprime cette dernière en activant les récepteurs CB1 (83). 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) (83).

Afin de déterminer si ces changements synaptiques persistants dans le noyau accumbens peuvent participer à la vulnérabilité à la rechute, Spencer et ses collaborateurs ont

mis au point un nouveau modèle d'auto-administration de Δ^9 -THC et de rechute chez les rongeurs. Les rats ont été entraînés à s'auto-administrer 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'auto-administration de mélange THC et CBD, par une injection non contingente de THC (1 mg/kg ; i.p.) ou de THC et CBD (1 mg + 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 cinq jours a permis d'empêcher la rechute liée aux signaux de la recherche de THC et 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 et 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 (82).

Données cliniques

Elles sont moins nombreuses que celles concernant l'addiction à la cocaïne.

Gray et ses collègues ont réalisé une première étude pilote ouverte et non contrôlée sur 24 jeunes adultes dépendants du cannabis et cherchant à diminuer leur consommation. Les participants ont tous reçu oralement 1 200 mg deux fois par jour de NAC (soit 2 400 mg par jour) pendant quatre 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 *Marijuana craving questionnaire* (MCQ). La NAC a de plus été bien tolérée. Aucun effet indésirable n'a nécessité l'arrêt du traitement (38).

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 du cannabis et à la recherche d'un traitement. Les sujets ont été répartis aléatoirement dans deux groupes (NAC 1 200 mg deux fois par jour ou placebo pendant huit 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 deux fois supérieure d'avoir des tests urinaires négatifs aux canna-

binoïdes 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 (84).

Une analyse secondaire de 89 participants issus de l'essai précédent a montré que les scores de *craving* au 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 deux 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 (85).

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 *Back depression inventory*, BDI). 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 (86).

L'équipe de Gray a transposé chez les adultes l'essai en double aveugle réalisé sur les adolescents (84), afin d'évaluer l'efficacité de la NAC. Au cours de cette étude multicentrique de grande ampleur, 302 adultes dépendants du cannabis ont été inclus dans deux bras : NAC 1 200 mg deux 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 (87).

Dans une étude rétrospective portant sur 72 patients adultes hospitalisés, Narasimha et ses collègues ont comparé le moment (en jours) du premier usage de cannabis dans les six mois post-hospitalisation dans

trois groupes : psychothérapie seule, baclofène (BAC) et psychothérapie (55 mg +/- 2,5 mg) et NAC et psychothérapie (1 800 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 (88).

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).

Alcool

Données précliniques

Il existe actuellement un nombre restreint d'études pré-cliniques se focalisant sur l'addiction à l'alcool. Néanmoins, Schneider et ses collaborateurs ont montré que la NAC empêchait les changements comportementaux et biochimiques induits par le sevrage d'alcool. Dans cette expérience, les rats ont été gavés avec 2 g d'éthanol pur/kg de poids deux fois par jour pendant 30 jours. Après sevrage, ils ont reçu la NAC (60-90 mg/kg ; i.p. pendant quatre 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 cinq jours d'abstinence (68). Or, les concentrations augmentées en corticostérone et en leptine reflètent respectivement le stress et le *craving* ressentis (89). Ainsi, la NAC diminuerait le stress et le *craving* en phase d'abstinence à l'alcool, en plus de ses effets anti-inflammatoires. Ce résultat est donc en faveur de l'utilisation de cette molécule dans la gestion de l'abstinence de l'alcool (68).

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.) deux heures 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 (90).

Dans une étude menée par Quintanilla et ses 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 (91).

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 (92). 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". À 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 élevé qu'après extinction et donc que la NAC serait s'autant plus efficace que le *craving* est important (92).

La même étude réalisée sur des rats rendus dépendants de l'alcool après exposition chronique intermittente à

des vapeurs d'éthanol (pendant dix 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 de 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 de 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 κ_2 , 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 (93). Il concorde avec les résultats observés chez les rats dépendants de la cocaïne (70).

Dans une autre étude, Yawalkar et ses 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 trois 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 (94).

Données cliniques

À l'hôpital, la NAC (en association à la prednisolone) a été employée avec succès pour améliorer la survie à un mois des patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère, probablement grâce à ses propriétés antioxydantes (95).

Une analyse secondaire de 89 patients issus de l'essai mené par Gray et ses collaborateurs sur des adolescents (84) a cherché à déterminer si la NAC (à la dose orale de 1 200 mg deux fois par jour pendant huit 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* (96).

Puis, Squeglia et ses collègues ont recherché si la NAC (1 200 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 (87) 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 (97).

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 sept verres (70 g d'éthanol) chez un homme et environ six 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, 1 800 mg par jour la deuxième semaine, 2 700 mg par jour la troisième semaine et 3 600 mg par jour les cinq semaines restantes. Aucun effet statistiquement significatif n'a été mis en évidence, l'effectif de

l'échantillon étudié étant insuffisant (44 participants) (NCT00568087) (98).

Une étude pilote portant sur 35 vétérans souffrant à la fois de TUA et d'état de stress post-traumatique (ESPT) a dévoilé une diminution significative du *craving* (échelle visuelle analogique) de 81 % (contre 32 % dans le groupe placebo) suite à la prise de 2 400 mg de NAC par jour pendant huit 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 TUD 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 (36).

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 et 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 polyaddiction 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.

Nicotine

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 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. À cette même dose, l'auto-administration de nourriture a faibli de J6 à J8, mais cette phase est transitoire et revient à la normale (99).

Moro et ses 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 (100). 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 (75, 100).

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 sept 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 (101).

Quant à Powell et ses collègues, ils ont étudié l'efficacité anti-rechute induit par les stimuli environnementaux associés à la nicotine exercée par la NAC (0 ou 100 mg/kg/j ;

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) (102).

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 ses collaborateurs ont cherché à déterminer l'impact de la prise orale de 1 200 mg deux fois par jour de NAC (pendant quatre semaines) sur la consommation déclarée de cigarettes (mesure subjective) et les taux expirés de CO (mesure objective). Le *craving* (estimé par le *Questionnaire for smoking urges-brief*, QSU-B) et les symptômes de manque (*Minnesota nicotine withdrawal scale*, MNWS) 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 (103).

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 : 1 800 mg deux fois par jour (soit 3 600 mg par jour) pendant quatre 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 deux sujets du groupe NAC ont reporté des maux légers d'estomac contre cinq du groupe placebo (104).

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 3 000 mg par jour pendant trois mois. Dans ce protocole, les chercheurs ont suivi la consommation journalière de cigarettes, la quantité de CO expirée (CO Exh), l'abstinence et les symptômes dépressifs (quantifiés par la *Hamilton depression rating scale*, HDRS). 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 ont été capables 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 de 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 (105).

Afin d'élucider l'impact de 2 400 mg de NAC par jour pendant trois jours et demi d'abstinence sur le circuit fronto-striatal, Froeliger et ses 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 (*Shiffman Jarvik withdrawal questionnaire*, SJWQ) 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 : "À 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). À 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 (106).

Par ailleurs, une étude ouverte avec un bras a évalué l'intérêt de quatre semaines d'association de NAC (1 200 mg deux fois par jour) et de varénicline (1 mg deux fois par jour après titration) chez 19 sujets dépendants de la nicotine (fumeurs quotidiens) et ne

cherchant pas forcément de traitement. Les effets indésirables, la consommation de cigarettes évaluée par le *modified Cigarette evaluation questionnaire* (mCEQ) 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 auto-rapporté 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 (21).

Enfin, de la même façon que pour l'alcool, une analyse secondaire a été réalisée sur les données de l'essai de Gray et ses collaborateurs portant sur le cannabis (87) 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 (FTND < 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 de 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 (107). 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.

Amphétamines

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 ses 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). À 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 dix 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 (108).

Quelques années plus tard, une autre étude s'est penchée sur l'effet de la NAC sur l'auto-administration et la rechute après extinction prolongée à la méthamphétamine, chez des rats femelles. Pour cela, différentes doses (0,30, 60 ou 120 mg/kg ; i.p.) ont été administrées 2,5 heures 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 (109).

Tout récemment, Siemsen et ses 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 deux heures pendant dix à 14 jours (ratio fixe). Les rats ont reçu quotidiennement soit la NAC (100 mg/kg ; i.p.) soit 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 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 (71). En concordance avec cette hypothèse, une étude a montré que les rongeurs présentaient des taux de base diminués de glutamate dans le noyau accumbens deux heures après auto-administration

de méthamphétamine ou extinction. Au contraire, ces taux étaient augmentés lors de la recherche (*craving*) de cette drogue (110). 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 (111).

Données cliniques

À ce jour, très peu d'études cliniques ont porté sur l'intérêt de la NAC chez les sujets dépendants de la méthamphétamine. Au cours d'une première étude pilote, Grant et ses collaborateurs ont recruté 31 adultes dépendants de 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-rapportée et évaluée par des tests urinaires). Les doses journalières reçues en NAC ont été progressivement augmentées (de 600 mg à 2 400 mg en augmentant la dose toutes les deux semaines) lors des huit 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 et 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 (112).

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 (1 200 mg par jour) en ambulatoire sur le *craving* (*Cocaine craving questionnaire-brief*) chez 32 volontaires dépendants de la méthamphétamine et cherchant un traitement. La consommation journalière de méthamphétamine (auto-rapportée 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 quatre semaines. Après une période de *wash-out* de trois jours, le groupe A a reçu le placebo et le groupe B la NAC durant les quatre semaines restantes (2^e 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 quatre 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 quatre semaines consécutives de NAC, et ce, même à la posologie de 1 200 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^e semaine) à 4,5 +/- 1,8 lors de la 2^e 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 différé 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 (113).

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) (114).

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 ses collègues ont démontré que l'administration journalière de NAC (100 mg/kg ; i.p. pendant 15 jours consécutifs 2,5 heures 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 (115).

Dix ans plus tard, une étude de Hodebourg et ses 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^e ordre à intervalle fixe et ont à nouveau testé la NAC à l'issue de 15 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 (116). De plus, la NAC a diminué de manière dose-dépendante la recherche bien établie d'héroïne, comme dans le cas de la cocaïne (117). 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 (116).

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 (21).

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 TTM.

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 (118).

Grant et ses 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 (34). 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 huit semaines. Tous ont reçu la NAC selon un schéma d'administration progressif de 600 mg par jour pendant deux semaines puis 1 200 mg par jour pendant les deux semaines suivantes et enfin 1 800 mg par jour pendant les quatre semaines suivantes de l'essai. Au final, la dose moyenne efficace administrée a été de 1 476,69 +/- 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 *Yale-Brown obsessive compulsion scale modified for pathological gambling* (PG-YBOCS). 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 six semaines lors d'une seconde phase en double aveugle. À 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 *Gambling symptom assessment scale* (G-SAS). 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 (118).

La même équipe a conduit un essai clinique contrôlé en double aveugle chez 28 patients atteints de jeu pathologique et dépendants de la nicotine. Tous ont reçu une thérapie comportementale de désensibilisation et ont été randomisés dans deux groupes : NAC (de 1 200 à 3 000 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 six premières semaines, un bénéfice significatif a été mis en évidence chez le groupe NAC concernant le FTND. Au-delà de ces six semaines, tous les sujets ont bénéficié de façon significative de la désensibilisation. Lors du suivi à trois 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 (119).

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.

Trichotillomanie

La 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 (28). Il en découle souvent une altération de la qualité de vie des patients (33). Comme pour le jeu pathologique, l'efficacité des traitements actuels demeure variable (28). Une dérégulation glutamatergique a été suspectée de jouer un rôle dans la pathogénèse de cette affection (33). La NAC a fait l'objet de quelques essais cliniques, en tant qu'adjuvant du traitement habituel par médication et/ou psychothérapie (20, 28, 33, 120).

Un premier essai clinique contrôlé en double aveugle s'est intéressé à l'efficacité de la NAC dans la TTM chez 50 adultes (121). La NAC a été administrée à une dose comprise entre 1 200 et 2 400 mg par jour pendant trois 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 eneral 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, 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 ses 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 1 200 mg deux fois par jour durant l'essai, qui a duré trois mois (comme précédemment). Cependant, les sujets des deux bras ont modestement amélioré leurs scores MGH-HPS avec le temps (19 % dans le groupe NAC) sans différence significative entre les deux 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 (37). Vu ces résultats mitigés, l'efficacité de la NAC sur les symptômes compulsifs de TTM reste à être confirmée par des essais cliniques ultérieurs (120). 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 (47). 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 (8). 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 (47).

L'effet anti-*craving* de la NAC a été démontré dans le cadre de l'addiction à la cocaïne (77, 78), au cannabis (38) et à la nicotine (104, 105). 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 (71, 74, 75, 100).

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 2 000 et 2 400 mg par jour. Les effets indésirables sont surtout digestifs (20). Cependant, la tolérance d'une prise de NAC pendant plus de quatre mois (à plus long terme) reste à être établie (28). Son accessibilité (faible coût) est un autre de ses atouts. Son passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est probable, mais non prouvé (26). La NACA constitue une piste sérieuse pour améliorer les paramètres pharmaco-cinétiques de la NAC (biodisponibilité et passage membranaire) (29). Elle pourrait permettre une prise unique journalière, ce qui faciliterait l'observance (21, 31). 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 TTM sont encourageants (118, 119, 121) et alimente l'hypothèse selon laquelle la NAC pourrait être adaptée aux patients présentant une codépendance à plusieurs drogues (96, 107). 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 antioxydantes et anti-inflammatoires (122). De plus, la NAC présenterait aussi un intérêt au niveau de la maladie du foie liée à l'alcool (122). En alcoologie, plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation. Il apparaît intéressant de tester l'efficacité de la NAC (à une dose de 2 400 mg par jour pendant trois 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*. ■

Liens d'intérêt. – Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt.

I. Stoces, S. Lebourgeois, B. Ecija Schrijvers, A. Dervaux, C. Vilpoux, M. Naassila
Intérêt de la N-acétylcystéine dans le traitement des addictions
Alcoologie et Addictologie. 2019 ; 41 (4) : 308-335

Références bibliographiques

- 1 - Koob GF. Addiction is a reward deficit and stress surfeit disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2013 [cité 13 juin 2019] ; 4. Disponible sur : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2013.00072/abstract>.
- 2 - Leshner AI. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*. 1997 ; 278 : 4.

- 3 - Duailibi MS, Cordeiro Q, Brietzke E, Ribeiro M, LaRowe S, Berk M, et al. N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis: N-acetylcysteine for craving. *Am J Addict.* 2017 ; 26 (7) : 660-6.
- 4 - Skinner MD, Aubin HJ. Craving's place in addiction theory: Contributions of the major models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2010 ; 34 (4) : 606-23.
- 5 - Robinson TE, Berridge KC. Addiction. *Annu Rev Psychol.* 2003 ; 54 (1) : 25-53.
- 6 - Olive MF, Cleva RM, Kalivas PW, Malcolm RJ. Glutamatergic medications for the treatment of drug and behavioral addictions. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2012 ; 100 (4) : 801-10.
- 7 - Lewerenz J, Hewett SJ, Huang Y, Lambros M, Gout PW, Kalivas PW, et al. The cystine/glutamate antiporter system x_c^- in health and disease: From molecular mechanisms to novel therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling.* 2013 ; 18 (5) : 522-55.
- 8 - Kalivas PW. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2009 ; 10 (8) : 561-72.
- 9 - Spencer S, Kalivas PW. Glutamate transport: A new bench to bedside mechanism for treating drug abuse. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2017 ; 20 (10) : 797-812.
- 10 - Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: Current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci.* 2011 ; 36 (2) : 78-86.
- 11 - Lebourgeois S, Naassila M, Vilpoux C, Boulouard M, Noble F, Carnicella S, et al. Cible des transporteurs x_c^- et les récepteurs métabotropiques du glutamate dans l'addiction à l'alcool : études précliniques. Lebourgeois S, sous la direction de Naassila M. et de Vilpoux C. 2017.
- 12 - Sansone RA, Sansone LA. Getting a knack for NAC: N-acetylcysteine. *Innov Clin Neurosci.* 2011 ; 8 (1) : 10-4.
- 13 - Prescott LF, Park J, Ballantyne A, Adriaenssens P, Proudfoot AT. Treatment of paracetamol (acetaminophen) poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet.* 1977 ; 2 (8035) : 432-4.
- 14 - Scalley RD, Conner CS. Acetaminophen poisoning: A case report of the use of acetylcysteine. *Am J Hosp Pharm.* 1978 ; 35 (8) : 964-7.
- 15 - Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): A randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005 ; 365 (9470) : 1552-60.
- 16 - Decramer M, Janssens W. Mucoactive therapy in COPD. *European Respiratory Review.* 2010 ; 19 (116) : 134-40.
- 17 - Quintavalle C, Donnarumma E, Fiore D, Briguori C, Condorelli G. Therapeutic strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Current Opinion in Cardiology.* 2013 ; 28 (6) : 676-82.
- 18 - Racz R, Sweet BV, Sohoni P. Oral acetylcysteine for neuropsychiatric disorders. *Am J Health Syst Pharm.* 2015 ; 72 (11) : 923-9.
- 19 - Tarazi FI, Sahli ZT, Wolny M, Mousa SA. Emerging therapies for Parkinson's disease: From bench to bedside. *Pharmacology & Therapeutics.* 2014 ; 144 (2) : 123-33.
- 20 - Deepmala, Slattery J, Kumar N, Delhey L, Berk M, Dean O, et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2015 ; 55 : 294-321.
- 21 - McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM. Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders. *CNS Drugs.* 2014 ; 28 (2) : 95-106.
- 22 - Olsson B, Johansson M, Gabriëlsson J, Bolme P. Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988 ; 34 (1) : 77-82.
- 23 - Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of N-acetylcysteine. *Clin Pharmacokinet.* 1991 ; 20 (2) : 123-34.
- 24 - Borgström L, Kågedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1986 ; 31 (2) : 217-22.
- 25 - Cotgreave IA, Moldéus P. Methodologies for the analysis of reduced and oxidized N-acetylcysteine in biological systems. *Biopharm Drug Dispos.* 1987 ; 8 (4) : 365-75.
- 26 - Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects.* 2013 ; 1830 (8) : 4117-29.
- 27 - European Medicines Agency. Acetylcysteine summary report Committee for veterinary medicinal products [Internet]. London : EMA ; 1996 [cité 15 déc. 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/acetyl-cysteine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf.
- 28 - Minarini A, Ferrari S, Galletti M, Giambalvo N, Perrone D, Rioli G, et al. N-acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: Current status and future prospects. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology.* 2017 ; 13 (3) : 279-92.
- 29 - Cacciatore I, Cornacchia C, Pinnen F, Mollica A, Di Stefano A. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels. *Molecules.* 2010 ; 15 (3) : 1242-64.
- 30 - Pickering G, Macian N, Papet I, Dualé C, Coudert C, Pereira B. 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.* 2018 ; 33 (3) : 303-11.
- 31 - Sunitha K, Hemshekhar M, Thushara RM, Santhosh MS, Yariswamy M, Kemparaju K, et al. N-Acetylcysteine amide: A derivative to fulfill the promises of N-acetylcysteine. *Free Radic Res.* 2013 ; 47 (5) : 357-67.
- 32 - Tsikas D, Sandmann J, Ikic M, Fauler J, Stichtenoth DO, Frölich JC. Analysis of cysteine and N-acetylcysteine 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.* 1998 ; 708 (1-2) : 55-60.
- 33 - Ooi SL, Green R, Pak SC. N-acetylcysteine for the treatment of psychiatric disorders: A review of current evidence. *BioMed Research International.* 2018 ; 2018 : 1-8.
- 34 - Mardikian PN, LaRowe SD, Hedden S, Kalivas PW, Malcolm RJ. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: A pilot study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2007 ; 31 (2) : 389-94.
- 35 - LaRowe SD, Mardikian P, Malcolm R, Myrick H, Kalivas P, McFarland K, et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. *Am J Addict.* 2006 ; 15 (1) : 105-10.
- 36 - Back SE, McCauley JL, Korte KJ, Gros DF, Leavitt V, Gray KM, et al. A double-blind, randomized, controlled pilot trial of N-acetylcysteine in veterans with posttraumatic stress disorder and substance use disorders. *J Clin Psychiatry.* 2016 ; 77 (11) : e1439-46.
- 37 - Bloch MH, Panza KE, Grant JE, Pittenger C, Leckman JF. N-acetylcysteine in the treatment of pediatric trichotillomania: A randomized, double-blind, placebo-controlled add-on trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013 ; 52 (3) : 231-40.
- 38 - Gray KM, Watson NL, Carpenter MJ, LaRowe SD. N-acetylcysteine (NAC) in young marijuana users: an open-label pilot study. *The American Journal on Addictions.* 2010 ; 19 (2) : 187-9.
- 39 - FLUIMUCIL acétylcystéine 200 mg. VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 15 déc. 2019]. Disponible sur : https://evidal-vidal-fr.merlin.upicardie.fr/medicament/html/163848/fluimucil_acetylcysteine_200_mg_gle_p_sol_buv_sach_expectorant_sans_sucree_adulte.html.
- 40 - European Medicines Agency. Acetylcysteine summary report Committee for veterinary medicinal products [Internet]. London : EMA ; 1996 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/acetyl-cysteine-summary-report-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf.
- 41 - Grandjean EM, Berthet P, Ruffmann R, Leuenberger P. Efficacy of oral long-term N-acetylcysteine in chronic bronchopulmonary disease: A meta-analysis of published double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2000 ; 22 (2) : 209-21.
- 42 - Sayin V, Ibrahim MX, Larsson E, Nilsson JA, Lindahl P, Bergo MO. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med.* 2014 ; 6 (221) : 221ra15.
- 43 - Rao PSS, Bell RL, Engleman EA, Sari Y. Targeting glutamate uptake to treat alcohol use disorders. *Front Neurosci* [Internet]. 2015 [cité 15 juin 2019] ; 9. Disponible sur : <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2015.00144/abstract>.
- 44 - Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science.* 1992 ; 258 (5082) : 597-603.
- 45 - Xi ZX, Ramamoorthy S, Baker DA, Shen H, Samuvel DJ, Kalivas PW. Modulation of group II metabotropic glutamate receptor signaling by chronic cocaine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 ; 303 (2) : 608-15.
- 46 - Baker DA, Xi Z-X, Shen H, Swanson CJ, Kalivas PW. The origin and neuronal function of in vivo nonsynaptic glutamate. *J Neurosci.* 2002 ; 22 (20) : 9134-41.
- 47 - Brown RM, Kupchik YM, Kalivas PW. The story of glutamate in drug addiction and of N-acetylcysteine as a potential pharmacotherapy. *JAMA Psychiatry.* 2013 ; 70 (9) : 895.
- 48 - Asevedo E, Mendes AC, Berk M, Brietzke E. Systematic review

- of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Rev Bras Psiquiatr.* 2014 ; 36 (2) : 168-75.
- 49 - Trantham-Davidson H, LaLumiere RT, Reissner KJ, Kalivas PW, Knackstedt LA. Ceftriaxone normalizes nucleus accumbens synaptic transmission, glutamate transport, and export following cocaine self-administration and extinction training. *J Neurosci.* 2012 ; 32 (36) : 12406-10.
- 50 - Knackstedt LA, Melendez RI, Kalivas PW. Ceftriaxone restores glutamate homeostasis and prevents relapse to cocaine seeking. *Biological Psychiatry.* 2010 ; 67 (1) : 81-4.
- 51 - Reissner KJ, Gipson CD, Tran PK, Knackstedt LA, Scofield MD, Kalivas PW. Glutamate transporter GLT-1 mediates N-acetylcysteine inhibition of cocaine reinstatement. *Addict Biol.* 2015 ; 20 (2) : 316-23.
- 52 - Womersley JS, Townsend DM, Kalivas PW, Uys JD. Targeting redox regulation to treat substance use disorder using N-acetylcysteine. *Eur J Neurosci* [Internet]. 24 sept 2018 [cité 15 juin 2019]. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1111/ejn.14130>.
- 53 - Womersley JS, Uys JD. S-glutathionylation and redox protein signaling in drug addiction. In : *Progress in molecular biology and translational science* [Internet]. Elsevier ; 2016 [cité 15 juin 2019]. p. 87-121. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117315002033>.
- 54 - Sacco R, Eggenhoffner R, Giacomelli L. Glutathione in the treatment of liver diseases: Insights from clinical practice. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016 ; 62 (4) : 316-24.
- 55 - Witschi A, Reddy S, Stofer B, Lauterburg BH. The systemic availability of oral glutathione. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992 ; 43 (6) : 667-9.
- 56 - Belin D, Murray JE, Lacoste J. N-acetylcysteine as a treatment for addiction. Addictions – From pathophysiology to treatment [Internet]. 19 oct 2012 [cité 2 juill. 2019]. Disponible sur : <https://www.intechopen.com/books/addictions-from-pathophysiology-to-treatment/n-acetylcysteine-as-a-treatment-for-addiction>.
- 57 - Dringen R, Hirrlinger J. Glutathione pathways in the brain. *Biol Chem.* 2003 ; 384 (4) : 505-16.
- 58 - Steullet P, Neijt HC, Cuénod M, Do KQ. Synaptic plasticity impairment and hypofunction of NMDA receptors induced by glutathione deficit: Relevance to schizizophrenia. *Neuroscience.* 2006 ; 137 (3) : 807-19.
- 59 - Kim KY, Rhim T, Choi I, Kim S-S. N-acetylcysteine induces cell cycle arrest in hepatic stellate cells through its reducing activity. *J Biol Chem.* 2001 ; 276 (44) : 40591-8.
- 60 - Zaragoza A, Díez-Fernández C, Alvarez AM, Andrés D, Cascales M. Effect of N-acetylcysteine and deferoxamine on endogenous antioxidant defense system gene expression in a rat hepatocyte model of cocaine cytotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 2000 ; 1496 (2-3) : 183-95.
- 61 - Yi D, Hou Y, Wang L, Long M, Hu S, Mei H, et al. N-acetylcysteine stimulates protein synthesis in enterocytes independently of glutathione synthesis. *Amino Acids.* 2016 ; 48 (2) : 523-33.
- 62 - Gleixner AM, Hutchison DF, Sannino S, Bhatia TN, Leak LC, Flaherty PT, et al. N-acetyl-L-cysteine protects astrocytes against proteotoxicity without recourse to glutathione. *Mol Pharmacol.* 2017 ; 92 (5) : 564-75.
- 63 - Crews FT, Sarkar DK, Qin L, Zou J, Boyadjieva N, Vetreno RP. Neuroimmune function and the consequences of alcohol exposure. *Alcohol Res.* 2015 ; 37 (2) : 331-41, 344-51.
- 64 - Crews FT, Vetreno RP. Neuroimmune basis of alcoholic brain damage. In : *International review of neurobiology* [Internet]. Elsevier ; 2014 [cité 12 juill. 2019]. p. 315-57. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012840000105>.
- 65 - González-Reimers E, García-Valdecasas-Campelo E, Santolaria-Fernández F, de la Vega-Prieto MJ, Ros-Vilamajó R, Martínez-Riera A, et al. Pro-inflammatory cytokines in stable chronic alcoholics: Relationship with fat and lean mass. *Food and Chemical Toxicology.* 2007 ; 45 (6) : 904-9.
- 66 - González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Medina-García JA, González-Pérez JM, de la Vega-Prieto MJ, Medina-Vega L, et al. TH-1 and TH-2 cytokines in stable chronic alcoholics. *Alcohol and Alcoholism.* 2012 ; 47 (4) : 390-6.
- 67 - González-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Pérez LF, Vidal C, Lojo S, Barrio E. Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. *Cytokine.* 2000 ; 12 (9) : 1437-40.
- 68 - Schneider R, Bandiera S, Souza DG, Bellaver B, Caletti G, Quincozes-Santos A, et al. N-acetylcysteine prevents alcohol related neuroinflammation in rats. *Neurochem Res.* 2017 ; 42 (8) : 2135-41.
- 69 - Robinson G, Most D, Ferguson LB, Mayfield J, Harris RA, Blednov YA. Neuroimmune pathways in alcohol consumption: Evidence from behavioral and genetic studies in rodents and humans. In : *International review of neurobiology* [Internet]. Elsevier ; 2014 [cité 12 juill. 2019]. p. 13-39. Disponible sur : <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012840000026>.
- 70 - Baker DA, McFarland K, Lake RW, Shen H, Tang X-C, Toda S, et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. *Nat Neurosci.* 2003 ; 6 (7) : 743-9.
- 71 - Moran MM. Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J Neurosci.* 2005 ; 25 (27) : 6389-93.
- 72 - Madayag A, Lobner D, Kau KS, Mantsch JR, Abdulhameed O, Hearing M, et al. Repeated N-acetylcysteine administration alters plasticity-dependent effects of cocaine. *J Neurosci.* 2007 ; 27 (51) : 13968-76.
- 73 - Kau KS, Madayag A, Mantsch JR, Grier MD, Abdulhameed O, Baker DA. Blunted cystine-glutamate antiporter function in the nucleus accumbens promotes cocaine-induced drug seeking. *Neuroscience.* 2008 ; 155 (2) : 530-7.
- 74 - Kupchik YM, Moussawi K, Tang X-C, Wang X, Kalivas BC, Kolokithas R, et al. The effect of N-acetylcysteine in the nucleus accumbens on neurotransmission and relapse to cocaine. *Biological Psychiatry.* juin 2012 ; 71 (11) : 978-86.
- 75 - Moussawi K, Zhou W, Shen H, Reichel CM, See RE, Carr DB, et al. Reversing cocaine-induced synaptic potentiation provides enduring protection from relapse. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2011 ; 108 (1) : 385-90.
- 76 - Ducret E, Puaud M, Lacoste J, Belin-Rauscent A, Fouyssac M, Dugast E, et al. N-acetylcysteine facilitates self-imposed abstinence after escalation of cocaine intake. *Biological Psychiatry.* 2016 ; 80 (3) : 226-34.
- 77 - LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, et al. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? *Am J Psychiatry.* juill 2007 ; 164 (7) : 1115-7.
- 78 - Amen SL, Piacentini LB, Ahmad ME, Li SJ, Mantsch JR, Risinger RC, et al. Repeated N-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacol.* 2011 ; 36 (4) : 871-8.
- 79 - Schmaal L, Veltman DJ, Nederveen A, van den Brink W, Goudriaan AE. N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: A randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacol.* 2012 ; 37 (9) : 2143-52.
- 80 - LaRowe SD, Kalivas PW, Nicholas JS, Randall PK, Mardikian PN, Malcolm Robert L. A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence: N-acetylcysteine for cocaine dependence. *Am J Addict.* 2013 ; 22 (5) : 443-52.
- 81 - Levi Bolin B, Alcorn JL, Lile JA, Rush CR, Rayapati AO, Hays LR, et al. N-acetylcysteine reduces cocaine-cue attentional bias and differentially alters cocaine self-administration based on dosing order. *Drug and Alcohol Dependence.* 2017 ; 178 : 452-60.
- 82 - Spencer S, Neuhofer D, Chioma VC, Garcia-Keller C, Schwartz DJ, Allen N, et al. A Model of Δ9-Tetrahydrocannabinol self-administration and reinstatement that alters synaptic plasticity in nucleus accumbens. *Biological Psychiatry.* 2018 ; 84 (8) : 601-10.
- 83 - Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG, Bhattacharyya S. Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: A systematic review of human and animal evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2016 ; 64 : 359-81.
- 84 - Gray KM, Carpenter MJ, Baker NL, DeSantis SM, Kryway E, Hartwell KJ, et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. *AJP.* 2012 ; 169 (8) : 805-12.
- 85 - Roten AT, Baker NL, Gray KM. Marijuana craving trajectories in an adolescent marijuana cessation pharmacotherapy trial. *Addictive Behaviors.* mars 2013 ; 38 (3) : 1788-91.
- 86 - Tomko RL, Gilmore AK, Gray KM. The role of depressive symptoms in treatment of adolescent cannabis use disorder with N-acetylcysteine. *Addictive Behaviors.* 2018 ; 85 : 26-30.
- 87 - Gray KM, Sonne SC, McClure EA, Ghitzza UE, Matthews AG, McRae-Clark AL, et al. A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug and Alcohol Dependence.* 2017 ; 177 : 249-57.

- 88 - Narasimha V, Shukla L, Shyam RS, Kandasamy A, Benegal V. Relative effectiveness of N-acetylcysteine and baclofen as anticraving agents in cannabis dependence – A retrospective study with telephonic follow-up. *Indian J Psychiatry*. 2019 ; 61 (3) : 228.
- 89 - Kiefer F, Jahn H, Jaschinski M, Holzbach R, Wolf K, Naber D, et al. Leptin: A modulator of alcohol craving? *Biol Psychiatry*. 2001 ; 49 (9) : 782-7.
- 90 - Morais-Silva G, Alves GC, Marin MT. N-acetylcysteine treatment blocks the development of ethanol-induced behavioural sensitization and related Δ FosB alterations. *Neuropharmacology*. 2016 ; 110 : 135-42.
- 91 - Quintanilla ME, Rivera-Meza M, Berríos-Cárcamo P, Salinas-Luybaert C, Herrera-Marschitz M, Israel Y. Beyond the "First Hit": Marked inhibition by N-acetylcysteine of chronic ethanol intake but not of early ethanol intake. Parallel effects on ethanol-induced saccharin motivation. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016 ; 40 (5) : 1044-51.
- 92 - Lebourgeois S, González-Marín MC, Jeanblanc J, Naassila M, Vilpoux C. Effect of N-acetylcysteine on motivation, seeking and relapse to ethanol self-administration: NAC reduces ethanol seeking and relapse in rats. *Addiction Biology*. 2017 ; 23 (2) : 643-52.
- 93 - Lebourgeois S, González-Marín MC, Antol J, Naassila M, Vilpoux C. Evaluation of N-acetylcysteine on ethanol self-administration in ethanol-dependent rats. *Neuropharmacology*. 2019 ; 150 : 112-20.
- 94 - Yawalkar R, Changotra H, Gupta GL. 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*. 2018 ; 118 : 73-81.
- 95 - Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2011 ; 365 (19) : 1781-9.
- 96 - Squeglia LM, Baker NL, McClure EA, Tomko RL, Adisetiyo V, Gray KM. Alcohol use during a trial of N-acetylcysteine for adolescent marijuana cessation. *Addictive Behaviors*. 2016 ; 63 : 172-7.
- 97 - Squeglia LM, Tomko RL, Baker NL, McClure EA, Book GA, Gray KM. The effect of N-acetylcysteine on alcohol use during a cannabis cessation trial. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018 ; 185 : 17-22.
- 98 - Yoon G, Kim W, Westermeyer J. N-acetylcysteine in the treatment of alcohol dependence. Poster Session I. *Neuropsychopharmacology*. 2015 ; 40 : S106-271. doi : 10.1038/npp.2015.325.
- 99 - Ramirez-Niño AM, D'Souza MS, Markou A. N-acetylcysteine decreased nicotine self-administration and cue-induced reinstatement of nicotine seeking in rats: Comparison with the effects of N-acetylcysteine on food responding and food seeking. *Psychopharmacology*. 2013 ; 225 (2) : 473-82.
- 100 - Moro F, Orrù A, Marzo CM, Di Clemente A, Cervo L. mGluR2/3 mediates short-term control of nicotine-seeking by acute systemic N-acetylcysteine: N-acetylcysteine and nicotine-seeking. *Addiction Biology*. 2016 ; 23 (1) : 28-40.
- 101 - Moro F, Giannotti G, Caffino L, Marzo CM, Di Clemente A, Fumagalli F, et al. Lasting reduction of nicotine-seeking behavior by chronic N-acetylcysteine during experimental cue-exposure therapy. *Addiction Biology*. 2019 ; e12771.
- 102 - Powell GL, Leyrer-Jackson JM, Goenaga J, Namba MD, Piña J, Spencer S, et al. Chronic treatment with N-acetylcysteine decreases extinction responding and reduces cue-induced nicotine-seeking. *Physiol Rep*. 2019 ; 7 (1) : e13958.
- 103 - Knackstedt LA, LaRowe S, Mardikian P, Malcolm R, Upadhyaya H, Hedden S, et al. The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biological Psychiatry*. 2009 ; 65 (10) : 841-5.
- 104 - Schmaal L, Berk L, Hulstijn KP, Cousijn J, Wiers RW, van den Brink W. Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: A double-blind placebo-controlled pilot study. *Eur Addict Res*. 2011 ; 17 (4) : 211-6.
- 105 - Prado E, Maes M, Piccoli LG, Baracat M, Barbosa DS, Franco O, et al. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: A pilot study. *Redox Report*. 2015 ; 20 (5) : 215-22.
- 106 - Froeliger B, McConnell PA, Stankeviciute N, McClure EA, Kalivas PW, Gray KM. 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*. 2015 ; 156 : 234-42.
- 107 - McClure EA, Baker NL, Sonne SC, Ghitza UE, Tomko RL, Montgomery L, et al. Tobacco use during cannabis cessation: The patterns and impact on abstinence in a National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018 ; 192 : 59-66.
- 108 - Taracha E, Kaniuga E, Chrapusta SJ, Boguszewski PM, Lehner M, Krzascik P, et al. N-acetylcysteine 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*. 2015 ; 280 : 141-8.
- 109 - Charntikov S, Pittenger ST, Pudiak CM, Bevins RA. The effect of N-acetylcysteine or bupropion on methamphetamine self-administration and methamphetamine-triggered reinstatement of female rats. *Neuropharmacology*. 2018 ; 135 : 487-95.
- 110 - Parsegian A, See RE. Dysregulation of dopamine and glutamate release in the prefrontal cortex and nucleus accumbens following methamphetamine self-administration and during reinstatement in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2014 ; 39 (4) : 811-22.
- 111 - Siemsen BM, Reichel CM, Leong KC, Garcia-Keller C, Gipson CD, Spencer S, et al. Effects of methamphetamine self-administration and extinction on astrocyte structure and function in the nucleus accumbens core. *Neuroscience*. 2019 ; 406 : 528-41.
- 112 - Grant JE, Odlaug BL, Kim SW. A double-blind, placebo-controlled study of N-acetylcysteine plus naltrexone for methamphetamine dependence. *Eur Neuropsychopharmacology*. 2010 ; 20 (11) : 823-8.
- 113 - Mousavi SG, Sharbafchi MR, Salehi M, Peykanpour M, Karimian Sichani N, Maracy M. The efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of methamphetamine dependence: A double-blind controlled, crossover study. *Arch Iran Med*. 2015 ; 18 (1) : 28-33.
- 114 - McKetin R, Dean OM, Turner A, Kelly PJ, Quinn B, Lubman DI, et al. A study protocol for the N-ICE trial: A randomised double-blind placebo-controlled study of the safety and efficacy of N-acetylcysteine (NAC) as a pharmacotherapy for methamphetamine ("ice") dependence. *Trials*. 2019 ; 20 (1) : 325.
- 115 - Zhou W, Kalivas PW. N-acetylcysteine reduces extinction responding and induces enduring reductions in cue- and heroin-induced drug-seeking. *Biological Psychiatry*. 2008 ; 63 (3) : 338-40.
- 116 - Hodebourg R, Murray JE, Fouyssac M, Puaud M, Everitt BJ, Belin D. Heroin seeking becomes dependent on dorsal striatal dopaminergic mechanisms and can be decreased by N-acetylcysteine. *Eur J Neurosci* [Internet]. 30 mars 2018 [cité 17 juin 2019]. Disponible sur : <http://doi.wiley.com/10.1111/ejn.13894>.
- 117 - Murray JE, Everitt BJ, Belin D. N-acetylcysteine reduces early- and late-stage cocaine seeking without affecting cocaine taking in rats. *Addict Biol*. 2012 ; 17 (2) : 437-40.
- 118 - Grant JE, Kim SW, Odlaug BL. N-acetylcysteine, a glutamate-modulating agent, in the treatment of pathological gambling: A pilot study. *Biological Psychiatry*. 2007 ; 62 (6) : 652-7.
- 119 - Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, Potenza MN, Schreiber LRN, Donahue CB, et al. A randomized, placebo-controlled trial of N-acetylcysteine plus imaginal desensitization for nicotine-dependent pathological gamblers. *J Clin Psychiatry*. 2014 ; 75 (1) : 39-45.
- 120 - Naveed S, Amray A, Waqas A, Chaudhary AM, Azeem MW. Use of N-acetylcysteine in psychiatric conditions among children and adolescents: A scoping review. *Cureus* [Internet]. 29 novembre 2017 [cité 5 déc. 2019]. Disponible sur : <https://www.cureus.com/articles/9424-use-of-n-acetylcysteine-in-psychiatric-conditions-among-children-and-adolescents-a-scoping-review>.
- 121 - Grant JE, Odlaug BL, Won Kim S. N-acetylcysteine, a glutamate modulator, in the treatment of trichotillomania: A double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 ; 66 (7) : 756.
- 122 - Morley KC, Baillie A, Van Den Brink W, Chitty KE, Brady K, Back SE, et al. N-acetylcysteine in the treatment of alcohol use disorder in patients with liver disease: Rationale for further research. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2018 ; 27 (8) : 667-75.
- 123 - Reichel CM, Moussawi K, Do PH, Kalivas PW, See RE. Chronic N-acetylcysteine during abstinence or extinction after cocaine self-administration produces enduring reductions in drug seeking. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011 ; 337 (2) : 487-93.
- 124 - Corbit LH, Chieng BC, Balleine BW. Effects of repeated cocaine exposure on habit learning and reversal by N-acetylcysteine. *Neuropharmacology*. 2014 ; 39 (8) : 1893-901.
- 125 - Schneider R Jr, Santos CF, Clarimundo V, Dalmaz C, Elisabetsky E, Gomez R. N-acetylcysteine prevents behavioral and biochemical changes induced by alcohol cessation in rats. *Alcohol*. 2015 ; 49 (3) : 259-63.