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

Soutenue publiquement le 07/09/2023 Par M. LORGNIER Timothée

N-Acétylcystéine en addictologie : Point de la littérature et de la pratique à l'EPSM AL, nécessité d'indications définies et protocolisées

# Membres du jury:

#### Président :

Professeur Bernard GRESSIER, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien Hospitalier, CH Armentières

# Directeur, conseiller de thèse :

Docteur Elisabeth ZAWADZKI, Praticien Hospitalier, EPSM Agglomération Lilloise, Saint-André-Lez-Lille

# Assesseur(s):

Professeur Olivier COTTENCIN, Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Lille, Praticien Hospitalier, CHU Lille

Docteur Élodie CUVELIER, Maître de Conférence des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien Hospitalier, CHU Lille

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

Soutenue publiquement le 07/09/2023 Par M. LORGNIER Timothée

N-Acétylcystéine en ac à l'EPSM AL, néc	ddictologie : Point essité d'indication	•	е

# Membres du jury :

# Président :

Professeur Bernard GRESSIER, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien Hospitalier, CH Armentières

# Directeur, conseiller de thèse :

Docteur Elisabeth ZAWADZKI, Praticien Hospitalier, EPSM Agglomération Lilloise, Saint-André-Lez-Lille

# Assesseur(s):

Professeur Olivier COTTENCIN, Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Lille, Praticien Hospitalier, CHU Lille

Docteur Élodie CUVELIER, Maître de Conférence des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien Hospitalier, CHU Lille





# Faculté de Pharmacie de Lille 3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille 03 20 96 40 40 https://pharmacie.univ-lille.fr

#### Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-présidente Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET Etienne PEYRAT Christel BEAUCOURT Olivier COLOT Kathleen O'CONNOR Jérôme FONCEL Marie-Dominique SAVINA

#### **UFR3S**

Dominique LACROIX Doyen Premier Vice-Doyen Guillaume PENEL Vice-Doyen Recherche Éric BOULANGER Vice-Doyen Finances et Patrimoine **Damien CUNY** Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires Sébastien D'HARANCY Vice-Doyen RH, SI et Qualité Hervé HUBERT Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie Caroline LANIER Vice-Doyen Territoires-Partenariats Thomas MORGENROTH Vice-Doyenne Vie de Campus Claire PINÇON Vice-Doyen International et Communication Vincent SOBANSKI Vice-Doyen étudiant Dorian QUINZAIN

#### Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE Benjamin BERTIN Stéphanie DELBAERE Anne GARAT Emmanuelle LIPKA Cyrille PORTA Honoré GUISE

# Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

# Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27

M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

# Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

# Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI- BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	восни	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86

Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

# Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

# **Professeurs Associés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

# **Maîtres de Conférences Associés**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	СИССНІ	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86

M. ZANETTI Sébastien	Biomathématiques	85
----------------------	------------------	----

# Assistants Hospitalo-Universitaires (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

# Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie – Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie – Biologie animale	
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique – RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

# **Enseignant contractuel**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière





# Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille 03 20 96 40 40 https://pharmacie.univ-lille.fr

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# **REMERCIEMENTS**

À Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de présider cette thèse, pour les années d'enseignement et les nombreuses discussions pendant et après les cours, toujours enrichissantes.

À Madame Elisabeth ZAWADZKI, pour avoir accepté de diriger cette thèse, de m'avoir cadré lorsque je n'étais pas assez pragmatique, et pour les longs échanges au-delà du cadre de la psychiatrie.

À Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN, c'est un honneur de compter dans mon jury un expert en addictologie tel que vous, permettant une vision plus globale de la prise en charge du patient.

À Madame Élodie CUVELIER, merci pour votre confiance depuis mon stage de master 1. Vos enseignements et vos incitations à donner le meilleur de moi-même me permettent d'espérer devenir ce professionnel de santé auquel j'aspire.

Aux personnes que j'ai rencontrées lors de mes stages, qui m'ont tous appris indépendamment de leur profession. Aux membres du SDIS 59, pour m'avoir appris à utiliser au mieux les ressources disponibles, en toutes circonstances, et à prendre les dossiers à bras le corps.

À mes parents, sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Maman, j'espère simplement te rendre fière, et devenir celui que tu vois en moi. Papa, merci d'avoir tenu ta promesse, je trouverai le moyen que tu en fasses une nouvelle.

À mes sœurs, pour le soutien toutes ces années, et les trop nombreuses relectures de mes travaux. Promis j'attends un peu avant de vous solliciter à nouveau.

À ma Lilie, pour les cafés à des heures improbables et le soutien lorsque je risquais de me retrouver de l'autre côté de la blouse.

À Quentin, pour bien trop de choses, mais surtout pour les longues discussions derrière les rochers, la connaissance de personnes dont je n'ai jamais croisé le regard, et pour Ellie Goulding.

À mes amis, pour les verres, les rires et les bons moments, comme pour les autres. Cette scolarité aurait été différente sans vous.

À M. Pilou et à Salem pour m'avoir permis de tenir sans que vous le sachiez.

# **TABLE DES MATIÈRES**

REMERCIEMENTS	_ 12
TABLE DES MATIÈRES	_ _13
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	_ 15
LISTE DES TABLEAUX	_17
LISTE DES FIGURES	
LISTE DES ANNEXES	_ 19
I. Introduction	_ 20 21
II. Contexte	_
a. État des lieux de la consommation mondiale	
b. État des lieux de la consommation française	_ 22
2. Prise en charge	_ 22
a. Moyens et structures dédiés à la prise en charge des addictions	_ 22
b. Limites du modèle	_ 23
c. Prise en charge pharmacologique	_ 23
d. Place de la N-Acétylcystéine	_ 24
3. Circuit de la récompense	_ 25
a. D'une vision macro	_ 25
b. À un focus sur le micro	_ 25
c. Transporteur GLT-1	_ 26
d. Antiport x <sub>c</sub> -	_ 26
e. Récepteurs présynaptiques métabotropes du glutamate (mGluR2/3 et mGluR5)	_ 27
f. Modulation de l'inflammation	_ 28
III. Objectif	_28
V. Méthode	
1. Revue de littérature	_ 29
a. Extraction des articles	_ 29
b. Cotation du niveau de certitude	_ 29
2. Étude des pratiques	_ 31
a. Généralité de l'EPSM-AL	_ 31
b. Extraction des prescriptions	_ 31
c. Étude des dossiers patients	_ 32
d. Protection des données patients et règlement général sur la protection des données (RGPD)_	_ 32
e. Analyse statistique	33

V. Résultats	34
1. Revue de la littérature	
a. Extraction de la littérature	34
b. Tableaux de résultats	35
c. Tolérance	38
d. Posologies employées	38
e. Niveaux de certitude	40
f. Efficacité par toxique	40
2. Étude des pratiques à l'EPSM-AL	43
a. Généralités de l'EPSM-AL	43
b. Extraction des prescriptions et études des dossiers patients	43
c. Analyse statistique	46
VI. Discussion	
1. Analyse de la littérature	49
a. Tolérance	49
b. Posologies	49
c. Niveaux de certitude	49
d. Toxiques	50
e. Limites et biais	50
f. Place dans la littérature	51
2. Étude des pratiques	54
a. Diagnostics patients	54
b. Proportion de patients recevant de la NAC	54
c. Indications de la NAC à l'EPSM-AL	55
d. Posologies prescrites	55
e. Divisions des prises	56
f. Effets indésirables	57
g. Limites de l'étude et biais	58
3. Indications définies et protocolisation	59
a. Un besoin émergent	59
b. Indications	59
c. Protocole de prescription	60
VII. Conclusion	62
ANNEXES	
Références	76

# LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

A Haut niveau de certitude pour l'effet considéré

**AMM** Autorisation de Mise sur le Marché

B Niveau de certitude modéré pour l'effet considéré

**BPCO** BroncoPneumopathie Chronique Obstructive

C Faible niveau de certitude pour l'effet considéré

CAARUD Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues

**CGI** *Clinical Global Impressions scale* : échelle évaluant la sévérité des symptômes, la réponse aux traitements et leur efficacité

**CIM** Classification Internationale des Maladies

CNIL Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

**CO** Monoxyde de carbone

**Coll**. Collaborateurs

**COMEDIMS** Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles

Craving Besoin impérieux de consommer un toxique, ou d'exécuter un comportement gratifiant

CSAPA Centre de Soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

**CSSA** *Cocaine Selective Severity Assessment* : échelle d'évaluation des symptômes de sevrage en cocaïne

D Très faible niveau de certitude pour l'effet considéré

**DB** Double Blind : étude conduite en double aveugle

**DIM** Département d'Information Médicale

**DSM-5** Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux 5<sup>ème</sup> édition

El Effet Indésirable

EPSM AL Établissement Public de Santé Mentale Agglomération Lilloise

Flow-chart Diagramme de flux associé au modèle PRISMA

**GAM** Logiciel de Gestion Administrative

**GHT** Groupement Hospitalier de Territoire

GLT1 Transporteur de glutamate 1 (ou SLC1A2 : solute carrier family 1 member 2)

Glu Glutamate

**GRADE** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HAS Haute Autorité de Santé

IC Intervalle de Confiance

j Jour(s)

LTD Permet la dépression synaptique à long terme

MCQ Questionnaire de Craving à la Marijuana

mGluR2/3 Récepteurs présynaptiques métabotropes du glutamate de type 2 et 3

mGluR5 Récepteurs présynaptiques métabotropes du glutamate de type 5

MICI Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (comprenant la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique)

**MR004** Méthodologie de Référence des recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé

n Nombre de patients

**NAC** N-AcétylCystéine

NR Non Renseigné

**OMS** Organisation Mondiale de la Santé

p « p-value » : Probabilité de rejeter à tort l'hypothèse d'égalité

**PANSS** *Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia* : échelle évaluant les symptômes positifs et négatifs dans la schizophrénie

**PG-YBOCS** Pathological Gambling adaptation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale: échelle évaluant l'addiction au jeu

**RCT** *Randomised Controlled Trial* : essai clinique répartissant aléatoirement les patients entre les bras de traitement et contrôle

Rev. Syst. Revue Systématique

**RGPD** Règlement Général sur la Protection des Données

SAS Statistical Analysis System: logiciel d'analyse d'exploitation statistique

Sem Semaine (s)

Supp. Supplémentaire

**TGF-**β Facteur de croissance transformant bêta

 $\mathsf{TNF-}\alpha$  Facteur de nécrose tumorale alpha

**x**<sub>c</sub><sup>-</sup> Antiport cystéine glutamate

# **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Niveaux de certitude GRADE	30
Tableau 2 : Facteurs modulant le niveau de certitude GRADE	30
Tableau 3 : Résultats principaux des articles étudiant la NAC sur la cocaïne	35
Tableau 4 : Résultats principaux des articles étudiant la NAC sur le cannabis	36
Tableau 5 : Résultats principaux des articles étudiant la NAC sur l'alcool, méthamphétamine, toxiques div	vers et
jeux d'argent	37
Tableau 6 : Résultats principaux des articles étudiant la NAC sur le tabac	37
Tableau 7 : Statistiques descriptives des patients ayant reçu de la NAC à l'EPSM-AL	44
Tableau 8 : Proportion de consommateurs par famille de produits	44
Tableau 9 : Prescriptions et séjours par patient au sein de l'EPSM-AL, tous services confondus	44
Tableau 10 : Nombre de prises journalières et nombre de prescriptions associées	45
Tableau 11 : Moments de prises journalières principaux et nombre de prescriptions associées	45
Tableau 12 : Revues de la littérature et méta-analyse de l'efficacité de la NAC en addictologie	51

# **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Estimation de la population consommatrice de substances, en millions par substance, en 2021	21
Figure 2 : Représentation moléculaire de la NAC	24
Figure 3 : Modulation synaptique de la NAC sur la transmission glutamatergique	26
Figure 4 : Flow-chart de la sélection des articles	34
Figure 5 : Posologies journalières de NAC retrouvées dans la littérature	39
Figure 6 : Nombre de prises quotidiennes de NAC retrouvées dans la littérature	39
Figure 7 : Détail du niveau de certitude par étude	39
Figure 8 : Posologie journalière totale en milligrammes et nombre de prescriptions associées à l'EPSM-AL	46
Figure 9 : Représentation graphique de l'estimation de la valeur prescrite, indépendamment de la consomm	nation de
tabac et d'alcool, en fonction du séjour et de la ligne de prescription au cours du séjour dans l'EPSM-AL	48

# **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Consommation nationale de substances ou comportements addictifs	63
Annexe 2 : Consommation annuelle de NAC et sommes dépensées à l'EPSM-AL	64
Annexe 3 : Note RGPD transmise aux services pour la non-opposition à l'exploitation des données	65
Annexe 4 : Formulaire d'opposition à remplir par le patient et à retourner au service de pharmacie de l'EPSM-AL	66
Annexe 5 : Facteurs pouvant avoir modulé le niveau de certitude GRADE par fréquence	67
Annexe 6 : Diagnostics des patients admis en addictologie dans l'EPSM-AL de 2010 à 2022	68
Annexe 7 : Détail de la consommation de substances ou comportement addictif par patient au sein de l'EPSM AL, ayan	t reçu
de la NAC de 2010 à 2022	69
Annexe 8 : Moments de prise de NAC et nombre de prescriptions associées à l'EPSM-AL	70
Annexe 9 : Posologies prescrites en fonction du séjour et de la ligne de prescription au sein du séjour	71
Annexe 10 : Estimation de la valeur prescrite, indépendamment de la consommation de tabac et d'alcool, en fonction	on du
séjour et de la ligne de prescription au sein du séjour	72
Annexe 11 : Comparaison de la posologie prescrite, en fonction de la ligne de prescription, séjour par séjour	73
Annexe 12 : Fiche de bon usage devant être présentée en COMEDIMS à l'EPSM-AL en novembre 2023	75

# **I. Introduction**

La N-Acétylcystéine (NAC) est utilisée en dehors des indications présentes dans son autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette utilisation se fait pour un contexte addictologique, préférentiellement pour l'aide au sevrage en cocaïne et en cannabis, mais également pour un vaste panel d'addictions, incluant celles comportementales comme le jeu pathologique. Cette molécule serait donc efficace, indépendamment de la valence excitatrice de la cocaïne, de celle dépressive du cannabis, voire en l'absence de consommation d'un produit avec les jeux.

La prise en charge usuelle de patients ayant un trouble de l'usage repose sur des molécules propres au toxique, ou dans le meilleur des cas ayant une indication sur 2 toxiques comme la naltrexone. Il n'est pas de thérapeutique actuellement indiquée pour une vaste diversité d'addictions.

Bien qu'un consensus émerge concernant les indications de la NAC au sein des praticiens impliqués en addictologie, la manière de la prescrire souffre d'une grande hétérogénéité inter-établissements comme au sein même des structures.

La NAC, connue pour ses propriétés de fluidifiant bronchique serait-elle réellement efficace sur la prise en charge addictologique ? Si tel est le cas, quelles sont ses indications ? Quel est le schéma de prescription promouvant au mieux son bon usage, au profit du patient ?

Pour répondre à ces interrogations, une revue de la littérature s'intéressant à l'efficacité et aux schémas de prescriptions de la NAC en addictologie a tout d'abord été conduite. Cette revue a été complétée par une étude des prescriptions sur 12 ans au sein de l'Établissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise, afin de mieux comprendre les indications et les protocoles utilisés au quotidien.

Cette double analyse, de l'état de l'art comme de la pratique de terrain, nous permet de proposer des indications et des protocoles. Ils devront ensuite être validés pluridisciplinairement en vue de leur diffusion au sein de l'établissement, afin de sécuriser au mieux, pour le patient, l'utilisation hors AMM de cette molécule.

# **II. Contexte**

#### 1. Addiction

L'institut Nord-Américain des drogues définit l'addiction comme étant « une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives »<sup>1</sup>.

L'usager est le premier impacté, lui-même décrivant sa vie comme restreinte à une quête incessante du produit, motivée par un besoin irrépressible de consommer (*craving*)<sup>2</sup>. Cette recherche s'effectue au détriment de ses relations interpersonnelles, professionnelles comme amicales ou familiales<sup>2</sup>.

#### a. État des lieux de la consommation mondiale

Cet usager est loin d'être isolé. Les Nations Unies estiment en 2021 que cette population grandissante rassemble 296 millions de personnes<sup>3</sup> ayant consommé un toxique durant l'année précédente, soit 5,8 % de la population mondiale<sup>4</sup>. Cette consommation n'étant pas sans risque, 39,5 millions de personnes ont développé un trouble de l'usage<sup>3</sup>, soit 0,77 % de la population mondiale<sup>4</sup>. Comparativement, en 2011 la proportion mondiale était de 5,24 % de consommateurs et 0,6 % avait un trouble d'usage<sup>3</sup>.

Une représentation graphique de la prévalence des drogues consommées est disponible en Figure 1 : Estimation de la population consommatrice de substances, en millions par substance, en 2021, issue du rapport mondial sur les drogues des nations unies de 2023<sup>3</sup>. Il est à noter que cette représentation ne comporte que les toxiques considérés comme illégaux dans la majorité des pays, excluant donc le tabac et l'alcool. Elle ne présente pas non plus les nouveaux produits de synthèse.

En 2017, l'OMS a estimé que 35 millions de personnes souffraient d'un trouble de l'usage de drogue, ne comprenant ni le tabac ni l'alcool, entraînant la perte de 42 millions d'années de vie en bonne santé<sup>5</sup>. La considération de la consommation de tabac et/ou d'alcool ainsi que de drogue, entraînerait, pour les Nations Unies, 354 millions années de vie en bonne santé perdues en 2019<sup>6</sup>.

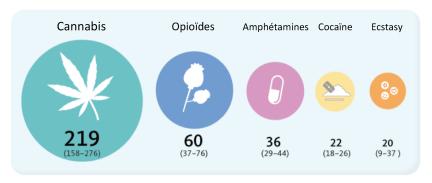


Figure 1: Estimation de la population consommatrice de substances, en millions par substance, en 2021

# b. État des lieux de la consommation française

À l'échelle de la France, ces modes de vie représentent 342 000 usagers considérés comme ayant un trouble de l'usage, en 2019, sans compter les consommations d'alcool ou de tabac<sup>7</sup>. Le détail des consommations nationales intégrant les toxiques considérés comme légaux en France, le tabac et l'alcool, est présenté dans l'Annexe 1 : Consommation nationale de substances ou comportements addictifs.

L'addiction représente donc un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale comme nationale.

#### 2. Prise en charge

#### a. Moyens et structures dédiés à la prise en charge des addictions

Afin de lutter contre les addictions, l'Assurance Maladie a disposé d'un fonds d'investissement avoisinant les 43 millions d'euros pour l'année 2022<sup>8</sup>. Ce montant ne comprend pas le budget alloué à la répression de l'usage de drogues, qui lui, a été de l'ordre de 16,6 millions d'euros sur la même période. Ce budget est géré par la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives<sup>9,10</sup>.

Le nombre exact de structures en lien avec une prise en charge addictologique sur le territoire est difficilement évaluable au vu de l'absence de code Finess dédié. Néanmoins la Haute Autorité de Santé (HAS) permet de retrouver, via ce répertoire, 762 établissements médico-sociaux en addictologie en 2010<sup>11</sup>.

Ils comprennent 652 Centres de Soin, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) (310 Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie, 339 Centres Spécialisés de Soins pour Toxicomanes, 3 Centres Thérapeutiques), complétés par 110 Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD)<sup>11</sup>.

La prise en charge peut également être effectuée dans les services d'hospitalisation en addictologie, répartis majoritairement entre les Centres Hospitaliers et les Établissements Publics de Santé Mentale, dont celui de l'Agglomération Lilloise (EPSM-AL). Situé à Saint-André-lez-Lille, cet EPSM prend en charge les patients de Lille, Roubaix, Villeneuve-d'Ascq et environs. Ce bassin de population représentait, en 2020, 553 373 patients potentiels, répartis en 11 secteurs de psychiatrie, composés de 8 secteurs adultes et 3 pédiatriques.

Ces services sont répartis sur 327 lits d'hospitalisation, auxquels s'ajoutent 60 lits appartenant au service médico-social<sup>12</sup>. La prise en charge addictologique est effectuée dans cet établissement notamment via 2 services relevant exclusivement de cette spécialité.

#### b. Limites du modèle

Les sommes engagées, ainsi que le nombre de structures, montrent l'importance du problème, consécutif à la prévalence détaillée précédemment et au risque de rechute. La proportion de patients récidivant leur consommation varie de 37 à 75 % en fonction de la population et de la substance<sup>13–18</sup>.

Une piste d'explication pour ce taux de rechute est l'absence de traitement spécifique de la prise en charge de l'addiction pour la majorité des toxiques. À l'exception de l'alcool, la cigarette et l'héroïne, aucune autre addiction, physique ou comportementale, ne dispose de prise en charge pharmaceutique spécifique. En effet aucune recommandation concrète n'est disponible, que ce soit dans les bases de données nationales, avec la Haute Autorité de Santé, européennes : *European Medicines Agency*, américaines : *Food and Drug Administration*, ou dans les lignes directrices internationales (dont la *National Institute for Health and Care Excellence* Anglaise).

#### c. Prise en charge pharmacologique

La prise en charge pharmacologique spécifique repose actuellement sur l'administration d'un produit de substitution, tels que le baclofène ou les benzodiazépines pour l'alcool<sup>19,20</sup>, la nicotine pour l'intoxication tabagique<sup>21,22</sup>, ou encore les agonistes aux récepteurs mu pour les addictions aux opiacés<sup>23–25</sup>. L'utilisation de modulateur du circuit de la récompense est également possible, comme le nalméfène<sup>26</sup> ou le naltrexone<sup>27</sup> dans la dépendance à l'alcool. Néanmoins les codépendances étant fréquentes, une molécule ayant un mécanisme d'action non spécifique serait intéressante<sup>28</sup>, la modulation du circuit de la récompense, non liée à un toxique unique, permettrait une action transversale.

Malgré un nombre de structures d'accueil pouvant sembler important, les délais d'attente sont parfois très longs. Ils peuvent être un frein à l'ambition de changement du patient et venir émousser sa motivation, pourtant clef de voûte de sa prise en charge<sup>29</sup>.

L'hospitalisation, avec une extraction du patient de son quotidien présente également des délais importants. Pourtant cette solution permet une véritable rupture avec l'environnement de consommation et donc de récompense.

La prise en charge en ville est la plus pertinente pour le respect de l'écologie du patient, permettant des modifications progressives des habitudes de consommation. Un traitement facile d'accès, dont la prescription ne serait pas obligatoire, pourrait permettre une initiation du sevrage du patient dès que ce dernier le souhaite. Une plus-value importante pour la prise en charge pratique de ce patient serait que cette thérapeutique ait une efficacité sur le risque de rechute de ce dernier pouvant être encore ancré dans ses routines de vie liées à une consommation.

#### d. Place de la N-Acétylcystéine

Bien que le grand public connaisse la n-acétylcystéine (NAC) pour ses propriétés de fluidifiant bronchique ou mucolytique depuis 1998<sup>30</sup>, les professionnels de santé l'utilisaient à une posologie plus élevée en antidote de l'intoxication au paracétamol dès 1987<sup>31</sup>. Cette molécule montre déjà une versatilité. Cette dernière lui valant de nombreux noms de fantaisie : EXOMUC®, FLUIMUCIL®, HIDONAC®, ISTENDO®, MUCODRILL® ou encore MUCOMYST®.

Pourtant de nombreuses données pointent vers un élargissement possible de ses indications, notamment en psychiatrie. Dès le début des années 2000, la NAC a montré une efficacité dans la modulation glutamatergique<sup>32</sup>, avec un rétablissement possible de l'homéostasie du glutamate, sur des modèles humains<sup>33</sup>, ou sur des animaux, uniquement s'ils ont été rendus addicts<sup>34</sup>.

Cette molécule, présentée dans la Figure 2 : Représentation moléculaire de la NAC, est d'ores et déjà largement utilisée en addictologie<sup>35</sup>, malgré une absence d'indication en ce sens. Cette utilisation est donc effectuée en dehors de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)<sup>36</sup>, de plus cette molécule ne figure pas sur la liste des produits agréés aux collectivités<sup>37</sup>, elle ne peut donc pas être commandée par une pharmacie à usage intérieur.

Pourtant, comme le présente l'Annexe 2 : Consommation annuelle de NAC et sommes dépensées à l'EPSM-AL, sa prescription explose en addictologie, notamment à l'EPSM-AL, grâce à son référencement pour cette indication par la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles (COMEDIMS) en 2010.

Pour mieux comprendre son utilité en addictologie, il est nécessaire de s'intéresser au circuit de la récompense.

Figure 2 : Représentation moléculaire de la NAC

# 3. Circuit de la récompense

#### a. D'une vision macro

La compréhension du circuit de la récompense a évolué depuis les travaux de Wise et Rompre<sup>38</sup>. De la vision dopamino-centrée, le modèle se complète d'autres neurotransmetteurs. Il est maintenant connu que le glutamate est présent au sein même de l'aire tegmentale ventrale, siège du système dopaminergique de la récompense<sup>39,40</sup>.

Ces neurones glutamatergiques, liés à l'addiction, irradient dans diverses zones cérébrales. Le nucléus accumbens, l'amygdale, l'hypothalamus, le cortex préfrontal ventral, et le cortex cingulaire antérieur, reçoivent ces afférences glutamatergiques de l'aire tegmentale ventrale<sup>40–43</sup> et communiquent en retour<sup>44,45</sup>.

- Le nucléus accumbens est responsable, entre autre, de la notion de plaisir ressenti<sup>44</sup>;
- L'amygdale, en lien avec l'hypothalamus, reçoit les informations relatives à la récompense, aux sensations de peur et d'anxiété<sup>44</sup>;
- Le cortex préfrontal est impliqué dans la partie du contrôle<sup>44</sup>;
- Le cortex cingulaire antérieur et sa communication avec le cortex préfrontal sont altérés chez les consommateurs de cocaïne<sup>46</sup>;

# b. À un focus sur le micro

Au-delà de cette proximité structurelle entre dopamine et glutamate, la répétition de comportement de recherche de drogue pourrait être sous tendue par le circuit glutamatergique, en particulier dans le noyau accumbens, au détriment de la dopamine<sup>47,48</sup>. Ce comportement de recherche est modulé par le glutamate lors de prise de cocaïne, d'héroïne, d'alcool ou de nicotine<sup>49</sup>.

Un focus sur la fente synaptique des neurones glutamatergiques permet de comprendre qu'ils seraient modulés préférentiellement par le taux de glutamate extra-synaptique<sup>50</sup>. Une représentation du mécanisme global de la fente synaptique du glutamate est disponible à la Figure 3 : Modulation synaptique de la NAC sur la transmission glutamatergique, issue des travaux de Kalivas<sup>46</sup>.

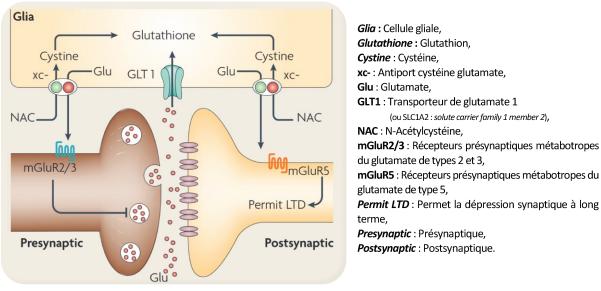


Figure 3: Modulation synaptique de la NAC sur la transmission glutamatergique

#### c. Transporteur GLT-1

Le transporteur de glutamate 1 (GLT-1) limite le passage du glutamate présent au niveau de la fente synaptique vers le milieu extracellulaire<sup>51</sup>. La quantité de GLT-1, dans le noyau dorsal du nucléus accumbens est diminuée suite à la consommation de cocaïne<sup>52</sup>. Cette baisse est retrouvée même après une abstinence de 40 à 45 jours<sup>52</sup>.

La réduction de la concentration de GLT-1 est corrélée avec un comportement de recherche de cocaïne, induit par des indices ou par la cocaïne<sup>53</sup>, impliquant un risque de rechute du comportement de recherche de cocaïne<sup>48</sup>.

Des données montrent que la NAC restaurerait les concentrations de GLT-1<sup>54,55</sup>, mais également que ce transporteur est indispensable à l'action de la NAC sur les comportements de recherche de toxique<sup>55</sup>. Pour autant, la surexpression de ce seul transporteur n'est pas suffisante pour moduler le comportement de recherche de toxique<sup>56</sup>.

Si le transporteur GLT-1 limite le passage du glutamate de la fente synaptique vers le milieu extracellulaire, 60 % du glutamate extracellulaire dans le nucléus accumbens<sup>57</sup> provient de l'activité de l'antiport  $x_c$ .

# d. Antiport x<sub>c</sub><sup>-</sup>

Cet antiport, appartenant à la famille des hétérodimères transporteurs d'acides aminés, est présent sur les cellules gliales<sup>50,57</sup>. Il échange une molécule de cystéine extracellulaire, contre une molécule de glutamate intracellulaire<sup>50,57</sup>. Cette cystéine peut être apportée par une prodrogue telle que la NAC<sup>46,50,58–61</sup>. L'activation de cet antiport est retrouvée dans diverses structures du circuit de la récompense comme le nucléus accumbens<sup>55,62,63</sup>, le cortex préfrontal<sup>64</sup> ou le cortex cingulaire antérieur<sup>33</sup>.

La cocaïne réduirait le nombre d'antiports fonctionnels, induisant une baisse de la concentration de glutamate au niveau extracellulaire pouvant aller jusqu'à 50 % par rapport aux groupes contrôles<sup>46</sup>.

La NAC augmenterait la quantité d'antiport  $x_c^{-,55}$  et leur activité<sup>57,65</sup>, montrant sur une population murine une diminution de rechute d'auto-administration de cocaïne<sup>66</sup>.

Ces échanges constitutifs, cystéine-glutamate, médiés par l'antiport  $x_c$ -maintiennent l'activité des récepteurs présynaptiques métabotropes\* du glutamate de types 2 et 3 (mGluR2/3). Une baisse de l'activité de l'antiport  $x_c$ -diminue celle des récepteurs mGluR2/3<sup>62</sup>, et le blocage de mGluR2/3 inhibe l'action de la NAC<sup>58</sup>, montrant un lien étroit entre ces récepteurs et l'efficacité de la NAC.

# e. Récepteurs présynaptiques métabotropes du glutamate (mGluR2/3 et mGluR5)

#### mGluR2/3:

Ces récepteurs appartiennent au groupe des récepteurs métabotropes du glutamate du groupe II, couplés à une protéine G<sub>inibitrice</sub><sup>67</sup>. Ils vont permettre de diminuer le passage du glutamate extracellulaire dans la fente synaptique<sup>67</sup>.

L'action de la NAC sur ce récepteur métabotrope réduirait la probabilité de transmission glutamatergique, dont l'augmentation s'avérerait être à l'origine des symptômes de manque<sup>46,58</sup>.

#### mGluR5:

Ce récepteur appartient au groupe des récepteurs métabotropes du glutamate du groupe I, comprenant également le m $GluR1^{68}$ . Ces récepteurs postsynaptiques, couplés à une protéine  $G_{stimulatrice}$ , vont permettre d'augmenter la transmission interneuronale via une action sur les récepteurs ionotropiques du glutamate<sup>48,68</sup>.

#### Modulation synaptique à long terme :

La NAC permettrait la restauration de la potentialisation synaptique à long terme via l'action sur le  $mGluR2/3^{46,69}$ .

Bien que le niveau de preuve soit plus faible, la NAC restaurerait la dépression synaptique à long terme, au travers d'une action sur le récepteur mGluR5 postsynaptique<sup>46,68,69</sup>.

Ces potentialisations à long terme sont impliquées dans la plasticité cérébrale, l'apprentissage et la mémoire<sup>70</sup>. Elles sont donc indispensables au bon fonctionnement cérébral de l'individu. Les modulations indirectes permettraient de restaurer l'homéostasie glutamatergique au niveau cérébral, celle-ci ayant été altérée par la consommation de toxiques.

Le récepteur post synaptique mGluR1 n'étant pas modulé par la NAC<sup>48</sup>, et présent en faible quantité au niveau cérébral par rapport au mGluR5<sup>68</sup>, ne sera pas traité ici.

<sup>\*</sup> métabotrope: exerçant leur action par une cascade d'événements intracellulaires, en opposition aux récepteurs inotropes dont l'action est directe.

#### f. Modulation de l'inflammation

L'échange effectué par l'antiport  $x_c^-$  est le facteur limitant la concentration intracellulaire de cystéine, nécessaire à la production du glutamate<sup>46,61,71</sup>.

Cette cystéine est également convertie, avec l'adjonction de glutamate, en glutathion, molécule antioxydante dont l'action, passant par la glutathion peroxydase 1, a été montrée comme neuroprotectrice<sup>72</sup>.

La prise de drogue (cocaïne, alcool, morphine) augmente l'immunoréactivité de la protéine c-fos, protooncogène liée au stress cellulaire<sup>73</sup>, dans le nucléus accumbens<sup>74</sup>. Cette consommation augmente également l'oxydation cellulaire<sup>75</sup> et l'expression du facteur nucléaire NF- $\kappa$ B, lui aussi lié au stress cellulaire<sup>76</sup>, dans le striatum, comprenant le nucléus accumbens<sup>75</sup>. L'augmentation d'activité de la glutathion peroxydase 1, via le glutathion, a été montrée comme diminuant l'immunoréactivité de la c-fos<sup>77</sup> et de la NF- $\kappa$ B<sup>75</sup>, notamment via une inhibition de l'expression du récepteur  $\sigma$ 1<sup>77</sup>, protéine chaperonne du réticulum endoplasmique<sup>78</sup>.

Le glutathion diminuerait également les taux du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ )<sup>79</sup>, et du facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ )<sup>79</sup>. Si le TNF- $\alpha$  est associé à l'inflammation<sup>80</sup>, tous deux sont liés à une oncogenèse<sup>80,81</sup>.

Bien qu'une baisse du taux de glutathion intracérébral ait été décrite dans des modèles murins rendus addicts<sup>75,77</sup>, des autopsies sur des sujets humains laissent apparaître qu'il ne serait pas réduit dans cette population<sup>82</sup>. Ces données, présentes dans une seule étude, mériteraient de plus amples investigations avant qu'il soit possible d'en tirer une conclusion.

La NAC montrerait des signaux d'intérêt dans la prise en charge des patients ayant un trouble de l'usage d'une substance, pourtant aucun protocole n'est disponible au niveau français, comme à l'EPSM-AL.

# **III. Objectif**

Ce travail entend s'appuyer sur les études évaluant les prises en charge addictologiques par la NAC dans la littérature, de même que l'expérience de 12 ans de prescriptions dans l'EPSM-AL pour tenter de standardiser des protocoles de prescription de NAC, validés en COMEDIMS, et respectant les données de la littérature.

# IV. Méthode

#### 1. Revue de littérature

#### a. Extraction des articles

Cette méthodologie était inspirée de la méthode PRISMA<sup>83</sup>, sans toutefois qu'une double lecture n'ait pu être effectuée.

L'équation utilisée pour la recherche sur les bases de données était : « acetylcysteine and addiction » et/ou « acetylcysteine and seeking » et/ou « acetylcysteine and craving » et/ou « acetylcysteine and protocol » et/ou « acetylcysteine and psychiatry ».

Les bases de données utilisées étaient celles de Pubmed, Cochrane Library et la base PsychINFO de *l'American Psychological Association*. Les filtres de recherche étaient : humains, langue française et anglaise. Concernant la période de recherche, aucune date de début n'était précisée, la date de fin est le 31/12/2022.

Les critères d'inclusion étaient : les essais randomisés contrôlés et les essais cliniques. Seuls les articles portant sur la personne humaine sont inclus de même que les articles utilisant des données sur l'animal, dans le cas où elles comportent une cohorte de sujets humains.

Les critères d'exclusion étaient : les reports de cas, les revues et méta-analyses, les articles portant uniquement sur des modèles animaux, les articles dans une langue autre que française ou anglaise.

Une recherche narrative<sup>84</sup> sur les articles utilisés dans les revues, méta-analyses et les sources des articles étudiés sera également conduite afin de n'omettre aucune publication. Elle s'intéressera également aux sites de référence tels que la Haute Autorité de Santé, la Fédération Française d'Addictologie, le périodique Flyer, ainsi qu'aux sociétés savantes internationales. Pour ces dernières, la recherche n'a été effectuée qu'avec le seul terme « n-acétylcystéine », ses traductions, et les variations proches.

# b. Cotation du niveau de certitude

Pour chaque résultat d'étude, la qualité de certitude est évaluée suivant la méthode *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Cette méthode est préconisée par l'Organisation Mondiale de la Santé et la Commission Européenne. Elle est développée spécifiquement pour les recommandations et les revues de littérature en santé.

La cotation du niveau de certitude commence par le renseignement du type d'étude (interventionnelle ou observationnelle). Ensuite elle attribue à toutes les études le niveau de certitude le plus élevé : haut (ou A)<sup>85</sup>.

Des facteurs peuvent faire diminuer ce niveau de certitude, devenant ainsi modéré, puis faible et enfin très faible. Le détail des niveaux de certitude et leur signification est disponible dans le Tableau 1 : Niveaux de certitude GRADE.

Niveau de certitude GRADE	Définition		
Haut (A)	Grande confiance : l'effet réel devrait être proche de celui estimé		
Modéré (B)	Confiance modérée : l'effet réel est susceptible d'être proche de celui estimé, mais il est possible qu'il soit sensiblement différent		
Faible (C)	Confiance limitée : l'effet réel peut être sensiblement différent de celui estimé		
Très faible (D)	Très faible confiance : l'effet réel est susceptible d'être sensiblement différent de l'estimation de l'effet		

**Tableau 1: Niveaux de certitude GRADE** 

Parmi ces facteurs modulant le niveau de certitude on trouve : le risque de biais, la divergence des résultats, le caractère indirect des résultats, l'imprécision, et les autres considérations. Chaque facteur peut entraîner la diminution du niveau de certitude d'un, deux voire trois niveaux. Ces facteurs sont présentés dans le Tableau 2 : Facteurs modulant le niveau de certitude GRADE.

Facteur	Comprenant notamment	Impact potentiel Diminution possible du niveau de certitude
Risque de biais	Absence de double aveugle Pas de répartition aléatoire des participants entre les groupes Utilisation de preuves s'appuyant sur des données rapportées par le patient.	Non sérieux  ➤ Pas de variation du niveau de certitude  Sérieux
Divergence des résultats	Hétérogénéité inter-études. (Non utilisée ici car aucune analyse statistique ne sera conduite pour la comparaison des études)	> Retrait d'un niveau  Très sérieux
Caractère indirect	Résultats secondaires	Retrait de 2 niveaux
Imprécision	Population insuffisante Critère de significativité inférieur à 95 %.	Non sérieux
Autres considérations	Biais de publication, Non-publication de résultats négatifs, Publication sur des journaux non indexés	Sérieux Très sérieux Extrêmement sérieux > Retrait de 3 niveaux

Tableau 2 : Facteurs modulant le niveau de certitude GRADE

Ce niveau de certitude peut également être augmenté, dans le cas d'une efficacité importante, d'une relation dose réponse, ou de la présence de possibles effets confondants diminuant l'efficacité. Ces éléments d'amélioration sont attribués au facteur « autres considérations ».

La cotation a été effectuée en utilisant le logiciel GRADEpro GDT<sup>86</sup> (McMaster University and Evidence Prime, 2022).

# 2. Étude des pratiques

# a. Généralité de l'EPSM-AL

Afin de mieux connaître l'EPSM AL, une extraction du logiciel de gestion administrative (GAM) a permis de retrouver le nombre de patients ayant fréquenté l'EPSM AL, le nombre de séjours par patient, ce, par unité d'hospitalisation. La période choisie porte de l'année 2010, (première année avec une prescription de NAC au moins mensuelle, suivant le référencement, la même année, de la NAC à visée addictologique par le COMEDIMS), à l'année 2022 incluse, date de fin d'inclusion des patients. Ce travail a été effectué en lien avec le département d'information médicale (DIM) de l'EPSM-AL.

Une extraction des diagnostics principaux, pour les patients ayant fréquenté les services d'addictologie, a été effectuée avec le DIM, sur la même temporalité. La codification de ces diagnostics est basée sur la 10<sup>ème</sup> révision de la classification internationale des maladies (CIM10).

#### b. Extraction des prescriptions

Une extraction de toutes les lignes de prescriptions a été effectuée via le logiciel métier « Pharma® » de Computer Engineering, version 5.9. Ce logiciel est présent depuis l'informatisation de la prescription, dont la mise en place a été progressive par service. La date de début a été définie sur le 01/01/2000, date très inférieure à l'informatisation au sein de l'EPSM, le déploiement dans tout l'établissement ayant commencé en 2006. La date de fin est le 01/01/2023. Cette extraction n'est pas restreinte aux seuls services d'addictologie afin de ne pas omettre de données.

Les données extractibles comprenaient l'identité du patient, son numéro d'admission, son service d'hospitalisation et la prescription détaillée de la NAC, comprenant ses dates de début et de fin. Les modalités de protection des données patients sont détaillées ci-après.

Les prescriptions furent retranscrites en données exploitables statistiquement, appelées schémas de prescription (à titre d'exemple, un protocole détaillé de 2 sachets à 8 h, 12 h et 18 h sera retranscrit en schéma : 2-2-2).

Lorsque le patient sortait avant la fin de la ligne de traitement, l'extraction n'a pas permis de retrouver une date de fin pour cette dernière. Une nouvelle extraction de la GAM a donc eu lieu, portant sur les dates de séjour des patients, dont la date de fin a été utilisée pour clôturer la prescription lorsque ce cas de figure se présentait.

#### c. Étude des dossiers patients

Cette extraction automatisée ne comportant pas toutes les données recherchées, une analyse manuelle des dossiers patients informatisés a été conduite. Elle a permis d'adjoindre les données suivantes :

- La date de naissance du patient,
- Son poids,
- Son sexe,
- L'indication de la NAC si elle était mentionnée (une attention particulière était portée aux indications somatiques),
- Les toxiques consommés, au moment de la prescription de la NAC, ou par défaut la dernière connue.

Les toxiques ont été reportés uniquement si le patient consommait au moins hebdomadairement le produit. Pour illustrer, une consommation mensuelle d'ecstasy, par exemple lors d'un « teknival », n'était pas reportée mais le même toxique consommé chaque jeudi en discothèque l'était.

Cette cotation a été effectuée de manière binaire : consommation ou absence. Pour la cigarette, une quantification étant plus facilement disponible que pour d'autres toxiques, une cotation quantitative est effectuée. Lorsqu'il était notifié une consommation de tabac, mais qu'une quantification n'est pas disponible, la valeur la plus faible, 1 cigarette, était attribuée.

Il est à noter qu'a été considérée comme toxique toute forme d'addiction du patient, qu'elle soit physique comme l'héroïne ou comportementale comme les paris sportifs. Ainsi le tabac, l'alcool et les jeux d'argent ont été inclus dans cette analyse sans considération pour leur légalité. Pour les toxiques plus faiblement représentés, ou présentant des propriétés pharmaceutiques très proches (même famille thérapeutique) un regroupement inspiré de la classification du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5ème édition (DSM-5)87, a été effectué afin de rendre possible l'analyse statistique.

La NAC peut être utilisée pour ses propriétés mucolytiques, expectorantes ou en antidote de l'intoxication au paracétamol. Les prescriptions ont été écartées lorsqu'une indication somatique et non addictologique était mentionnée.

# d. Protection des données patients et règlement général sur la protection des données (RGPD)

Cette étude rétrospective porte sur des données patients sans modification de leur prise en charge. Elle s'inscrit dans la recherche n'impliquant pas la personne humaine, les études et évaluations dans le domaine de la santé. Elle est donc soumise à une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), d'après la méthodologie de référence 004 (MR-004)<sup>88</sup>.

Un avis a été pris auprès du responsable de traitement des données RGPD du groupement hospitalier de territoire (GHT).

La période étudiée et le nombre de patients inclus ne rendent pas possible une demande de consentement individuel, non requis par ailleurs par la MR-004.

La note d'information disponible en Annexe 3 : Note RGPD transmise aux services pour la nonopposition à l'exploitation des données, a été transmise à tous les cadres et cadres supérieurs de santé des services où une prescription de NAC avait eu lieu. Il a été demandé une traçabilité écrite de l'affichage pour les patients. Un formulaire de non-opposition, présenté en Annexe 4 : Formulaire d'opposition à remplir par le patient et à retourner au service de pharmacie de l'EPSM-AL, a également été transmis, permettant la traçabilité des refus de patients.

L'envoi a eu lieu dans tous les services ayant consommé de la NAC sur la période étudiée, indistinctement de leur typologie (addictologie, psychiatrie adulte, maison d'accueil spécialisée) ou de son mode de prise en charge (hospitalisation complète, hôpital de jour).

Les données patients non anonymisées sont conservées sur le serveur de l'EPSM AL, sur un tableur sécurisé par mot de passe. Une destruction de ces données est prévue avant la fin de la période définie par la CNIL. Seules les données anonymisées (retrait du nom et prénom du patient) ont été utilisées en dehors de l'établissement, sur tableur sécurisé par mot de passe.

#### e. Analyse statistique

Afin de déceler d'éventuels schémas de prescription informels, une recherche des facteurs prédictifs de la posologie journalière a été effectuée par des modèles de régression linéaire à mesures répétées.

Ces modèles ont pris en compte les données épidémiologiques des patients (âge, sexe, poids), les familles de toxiques consommés, le rang de la prescription au sein du séjour, et le nombre d'hospitalisations précédant son entrée. Lorsque plus de 4 prescriptions ont été effectuées sur le même séjour, les données de la 4ème prescription et des suivantes ont été regroupées sur la 4ème prescription. Pour les patients ayant plus de 6 hospitalisations comportant une prescription de NAC, les données des séjours au-delà de la 6ème hospitalisation ont été regroupées sur le 6ème séjour.

Pour toutes les analyses, le risque de première espèce a été fixé à 5 %.

Les analyses ont été prises en charge par la plateforme PROSERPINE de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille, et ont été effectuées avec le logiciel Statistical Analysis System (SAS) version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type estimé ou médiane [intervalle interquartile] pour les variables continues, et sous forme d'effectifs (proportions) pour les variables catégorielles.

# V. Résultats

#### 1. Revue de la littérature

sites de références.

#### a. Extraction de la littérature

Un diagramme de flux (*flow-chart*) détaillant le processus de sélection des articles est disponible dans la Figure 4 : Flow-chart de la sélection des articles. Au vu du faible nombre d'articles disponibles, n'ont pas été exclues : les études sans placebo, sans aveugle ou portant sur des patients mineurs. La recherche prospective ajoutera 4 articles, mais aucune recommandation de société savante ou des

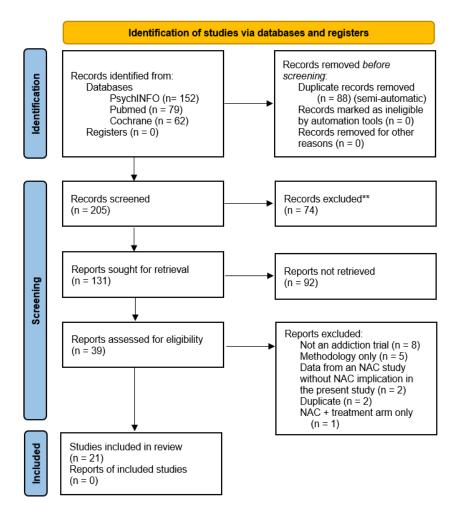


Figure 4 : Flow-chart de la sélection des articles

Le résumé des articles et les principaux résultats concernant le paradigme de recherche sont disponibles ci-dessous, dans les Tableau 3, Tableau 4 et Tableau 5 regroupés par toxique. Le tabac disposant d'une prise en charge spécifique par ailleurs, sera présenté en dernier dans le Tableau 6. Les articles étudiant la tolérance sont présentés en premier, suivis des études comportant des données sur l'animal en sus des données sur l'homme (seules les données sur l'homme sont présentées) avec la mention préclinique. Enfin les résultats de tolérance arrivent en dernière partie. Chaque partie est triée par ordre alphabétique sur les noms d'auteurs.

# b. Tableaux de résultats

# Cocaïne

Étude	Objectif Design	n : patients inclus Diminution de consommation souhaitée	Intervention (n = patients par bras) Posologie en mg/J	Résultats	GRADE	Effets indésirables (EI)
<b>LaRowe</b> 2006	Tolérance 6 jours (j) Crossover vs placebo	13 Non	3j traitement A, 4j de <i>washout</i> 3j traitement B NAC 600-0-600 mg/j ou placebo	Bien tolérée Tendance à une diminution du <i>craving</i> et de la consommation à la sortie (Étude de tolérance non conçue pour évaluer une efficacité)	B D	Pas de différence entre groupes
Mardikian 2007 <sub>90</sub>	Tolérance 4 semaines (sem) Open label sans placebo	23 Oui	NAC 600-0-600 (n=3) 1200-0-1200 (n=8) 1200-1200-1200 (n=5)	Bien toléré Diminution des sommes dépensées dans la cocaïne Diminution des symptômes d'abstinence (échelle CSSA*) Taux de rétention plus élevé pour les posologies élevées	C D	Bien tolérée
<b>Amen</b> 2011 <sub>91</sub>	Préclinique 4j Simple aveugle Sans placebo	6 Non	NAC 400-400-400 mg/j (n=4) 7 à 14j washout 800-800-800 mg/j (n=4)	Ne diminue pas l'euphorie suite à la prise Diminue le <i>craving</i> uniquement suivant l'administration de cocaïne, pas suivant le visionnage d'une vidéo de consommation	D	Non précisé
<b>LaRowe</b> 2007 <sub>92</sub>	Efficacité 6j Crossover vs placebo	15 Non	3j traitement A, 4j washout 3j traitement B NAC 600-0-600 mg/j ou placebo	Pas de modification du <i>craving</i> Diminution de : L'envie de consommer L'intérêt dans la cocaïne La durée de vision d'images liées à une consommation	C D	Non précisé
<b>LaRowe</b> 2013 <sub>93</sub>	Efficacité 8 sem DB RCT	111 Oui	NAC 600-0-600 mg/j (n=25) 1200-0-1200 mg/j (n=25) Placebo (n=21)	Pas de diminution de consommation Si le patient est abstinent avant l'enrôlement : diminution de la durée du craving et allongement du temps avant rechute. Pas de variation de rétention entre groupes	A B	Pas de différence entre groupes
<b>Levi</b> 2017 <sub>94</sub>	Efficacité 17j Crossover vs placebo	14 Non	7j traitement A, 7j traitement B, NAC 800-800-800 mg/j Placebo	Inversion du déficit de l'attention guidée par la cocaïne sur abstinence vs placebo Diminution du déficit de l'attention guidée suivant la consommation de cocaïne Diminution de l'effet euphorique et stimulant rapporté par les sujets	c	Non précisé
<b>Schulte</b> 2018	Efficacité 25j DB RCT	38 Oui	NAC 1200-0-1200 (n=9) Placebo n=15	Pas de modification de consommation† Pas d'effet sur le <i>craving</i> Potentialise les effets de l'entraînement de la mémoire de travail Diminution de la consommation rapportée à partir du 23 <sup>ème</sup> jour	) D	Non précisé
Schulte 2019 <sub>96</sub>	Résultats supp. Schulte 2018	38 Oui	Résultats supplémentaires (supp.) Schulte 2018	Pas d'efficacité sur les <i>cravings</i> induits Pas d'effet neurobiologique	} D	Non précisé (Résultats supp.de Schulte 2018)
Woodcock 2021 97	Efficacité 7j Crossover vs placebo	12 Non	NAC 1200-1200-1200 mg/j Placebo	NAC diminue le <i>craving</i> induit par une prise de cocaïne avant le test Pas d'efficacité sur le <i>craving</i> si pas de consommation avant test	} c	Non précisé

DB: Double Aveugle; RCT: essai randomisé contrôlé (si aucune mention contraire vs placebo); \*CSSA: Cocaine selective severity assessment<sup>98</sup> †Proportion d'abstinents, nombre de jours d'abstinence, durée avant rechute
A: Haut niveau de certitude, B: Niveau de certitude modéré, C: Faible niveau de certitude, D: Très faible niveau de certitude, pour l'effet considéré

Tableau 3 : Résultats principaux des articles étudiant la NAC sur la cocaïne

# **Cannabis**

Étude	Objectif Design	n : patients inclus Diminution de consommation souhaitée	Intervention (n = patients par bras) Posologie en mg/J	Résultats	GRADE	EI
<b>Gray</b> 2010 99	Tolérance 4 sem Open Label	24 18-21 ans Oui	NAC: 1200-0-1200 mg/j	Rapportés par le patient :  Diminution du nombre de jours de consommation par semaine dès la 2ème sem Réduction du nombre de bouffées par semaine dès la 2ème sem Objectivés :  Diminution du <i>craving</i> échelle MCQ* sur les versants émotionnel, compulsionnel et intentionnel Analyse semi-quantitative urinaire inchangée (attendu avec l'absence d'abstinence)	D	Légers à modérés : 5 patients /24 ayant : Inconfort abdominal Douleurs musculaires 4/24 : Insomnie 3/24 : Céphalée, rhinorrhée ou congestion, nausée, perte de poids, agitation, vertige
<b>Gray</b> 2012 100	Efficacité 8 sem DB RCT	116 13-21 ans Oui	NAC: 1200-0-1200 mg/j n= 58 Placebo n=58	Probabilité de rendre un dosage urinaire négatif 2 fois supérieure au groupe placebo Probabilité majorée si le patient consomme depuis peu de temps, idem s'il n'est pas dépressif Probabilité portée à 6 fois si patient abstinent Perte de la significativité après 4 sem.	A	Pas de différence entre groupes
Roten 2013 101	Résultats supp. Gray 2012	89 15-21 ans Oui	Résultats supp. de Gray 2012	Pas de différence de <i>craving</i> échelle MCQ* Pas de différence sur les sous échelles MCQ*	} c	Pas de différence entre groupes (Résultats supp. Gray 2012)
<b>Gray</b> 2017 <sub>103</sub>	Efficacité 12 sem DB RCT	302 Oui	NAC: 1200-0-1200 mg/j n= 153 Placebo n=147	Pas de différence sur l'abstinence Efficacité sur la durée avant abstinence Adhérence faible, sans différence entre les groupes	<b>A</b>	Pas de différence entre groupes

DB: Double Aveugle; RCT: essai randomisé contrôlé (si aucune mention contraire vs placebo) \*MCQ Questionnaire de *Craving* à la Marijuana<sup>102</sup> A: Haut niveau de certitude, B: Niveau de certitude modéré, C: Faible niveau de certitude, D: Très faible niveau de certitude, pour l'effet considéré

Tableau 4 : Résultats principaux des articles étudiant la NAC sur le cannabis

# **Toxiques divers**

TOXIQU	ies uiveis					
Étude	Objectif Design	n : patients inclus Diminution de consommation souhaitée	Intervention (n = patients par bras) Posologie en mg/J	Résultats	GRADE	EI
Alcool Squeglia 2016	Résultats supp. de Gray 2012 sur le cannabis	116 Non	Résultats supp. de Gray 2012 sur le cannabis	Absence d'efficacité sur la probabilité d'abstinence, fréquence des jours de consommation et d'alcoolisation ponctuelle importante.  Sur les faibles consommateurs de cannabis : diminution du nombre total de verres/semaine vs placebo	> D	Pas de différence entre groupes (Résultats supp.de Gray 2012)
Squeglia 2018 <sup>105</sup>	Résultats supp. de Gray 2017 sur le cannabis	302 Non	Résultats supp. de Gray 2017 sur le cannabis	Absence d'abstinence Moins de consommation par semaine et de jours de consommation Pas de différence sur la fréquence d'alcoolisation ponctuelle importante Augmentation de la probabilité d'être sobre à la visite hebdomadaire	) c	Pas de différence entre groupes (Résultats supp. de Gray 2017)
Métham- phétamine Mousavi 2015 <sup>106</sup>	Efficacité 8 sem DB Crossover	32 Oui	NAC 600 mg/j 1sem Puis 1200 mg/j 3sem	Diminution du <i>craving</i> (échelle : cocaïne <i>craving</i> questionnaire-brief)	A	Pas de différence entre groupes
<b>McKetin</b> 2021	Efficacité 12 sem BD RCT	153 Oui	NAC 2400 mg/j n=76 Placebo n=77	Pas d'efficacité sur le nombre de jours de consommation Pas de différence sur la positivité des tests salivaires Pas d'efficacité sur le <i>craving</i> ou les symptômes psychotiques	<b>В</b> С	Pas de différence entre groupes

Jeux d'argent Grant 2007	Efficacité 14 sem Open label puis DB RCT	27 Oui	Open label: 8 semaines NAC 600 mg/j 2sem 1200 mg/j 2sem 1800 mg/j 4sem	Open label: Diminution du score PG-YBOCS* de 30 % 51,9 % sont très améliorés (CGI†) Pas d'efficacité sur les patients traités par antipsychotiques (n=5)	> D	Flatulences bénignes
			Si efficacité sur le jeu : poursuite en RCT pour 13 patients, sur 6 sem. NAC 1800 mg/j n=6 Placebo n=7	RCT : Maintien de l'efficacité statistiquement supérieure pour le groupe NAC	C C	
Non précisés (multiples) Back 2016	Efficacité 8 sem DB RCT	35 Oui	NAC 1200-0-1200 mg/j Placebo	Diminution subjective du <i>craving</i> en quantité, en fréquence, mais pas en intensité Pas de différence de consommation	B A	66,7 % groupe NAC et 47,1 % groupe placebo El fréquents : Brûlures d'estomac, bouche sèche, Syncope (1 patient)

DB: Double Aveugle; RCT: essai randomisé contrôlé (si aucune mention contraire vs placebo);

## Tableau 5 : Résultats principaux des articles étudiant la NAC sur l'alcool, méthamphétamine, toxiques divers et jeux d'argent

#### **Tabac**

Étude	Objectif Design	n : patients inclus Diminution de consommation souhaitée	Intervention (n = patients par bras) Posologie en mg/J	Résultats	GRADE	EI
Knackstedt 2009 112	Préclinique 4 sem DB	33 Non	NAC: 1200-0-1200 mg/j n=14 Placebo n= 15	Pas de diminution de la consommation journalière Non significativité de la diminution de consommation hebdomadaire (p<0.06) Pas de diminution du CO expiré Pas d'effet sur les symptômes de sevrage	C	Non précisé
Froeliger 2015	Préclinique 3,5 j DB RCT	16 Non	NAC: 1200-0-1200 mg/j n=8 Placebo n= 8	Diminution du CO expiré dès J2 Pas de diminution de la proportion d'abstinents Diminution du <i>craving</i> rapporté	c	Pas de différence entre groupes
<b>Schulte</b> 2017 <sub>114</sub>	Imagerie 14 j DB RCT	95 : 48 fumeurs 47 non-fumeurs NR	Fumeurs : NAC 2400 mg/j n=24 Placebo n=24 Non-fumeurs : témoins	Diminution de la consommation hebdomadaire Non significativité de la diminution du CO expiré (p=0.06)	c	Non précisé
Schmaal 2011 115	Efficacité 3,5 j DB RCT	22 NR	NAC 1800-0-1800 mg/j n=10j Placebo n=12	Pas d'effet sur le <i>craving</i> Diminution de la gratification de la cigarette post abstinence	} c	Pas de différence entre groupes
Prado 2015 <sup>116</sup>	Efficacité 12 sem DB RCT	Oui Réfractaires aux traitements de 1 <sup>ère</sup> ligne	NAC 1500-0-1500 mg/j n=17 Placebo n=17	Diminution du nombre de cigarettes totales et journalières Pas de différence CO expiré Augmentation de la proportion d'abstinents au sein du groupe NAC	} B	Pas de différence entre groupes
<b>McClure</b> 2018 117	Résultats supplémentaires de Gray 2017 sur le cannabis	117 Non	Résultats supplémentaires de Gray 2017 sur le cannabis	Absence d'effet sur le nombre de cigarettes/j Fréquence de consommation : - Diminution pour patients faiblement addicts à la nicotine (essais et lors du suivi) - Augmentation pour les patients modérément ou hautement addicts (uniquement sur le suivi)	D	Pas de différence entre groupes (Résultats supplémentaires de Gray 2017)

DB: Double Aveugle; RCT: essai randomisé contrôlé (si aucune mention contraire vs placebo); CO: monoxyde de carbone
A: Haut niveau de certitude, B: Niveau de certitude modéré, C: Faible niveau de certitude, D: Très faible niveau de certitude, pour l'effet considéré

<sup>\*</sup>PG-YBOCS : Pathological Gambling adaptation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale<sup>110</sup>; †CGI : Clinical Global Impressions Scale<sup>111</sup>;

A : Haut niveau de certitude, B : Niveau de certitude modéré, C : Faible niveau de certitude, D : Très faible niveau de certitude, pour l'effet considéré

#### c. Tolérance

Une seule étude, portant sur une population présentant de nombreuses comorbidités, rapporte des effets indésirables majorés par rapport au groupe placebo (bouche sèche, brûlures d'estomac et un épisode de syncope pouvant être attribué à l'étude<sup>109</sup>). Une bonne tolérance ressort de toutes les études où une donnée est disponible<sup>89,90,93,99–101,103–108,113–117</sup>. Cette tolérance ne semble pas modulée par les posologies plus élevées<sup>90,97</sup>.

Pour les études où aucune donnée n'est disponible<sup>92,94–97,112</sup>, le groupe NAC n'a pas plus de patients perdus de vue que les groupes placebo.

Il est à noter qu'au vu du versant fluidifiant de cette thérapeutique, notamment pulmonaire, les patients asthmatiques ou présentant une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont usuellement exclus des études. La grossesse fait également partie des critères d'exclusion des études.

#### d. Posologies employées

Une représentation graphique des posologies retrouvées dans la littérature est disponible dans la Figure 5 : Posologies journalières de NAC retrouvées dans la littérature. La posologie la plus évaluée est l'administration de 2 400 mg/j, utilisée par 60 % des études<sup>94–96,99–101,103–105,107,109,112–114,117</sup>. Les posologies de 1 200 mg/j<sup>89,92</sup> et 3 600 mg/j<sup>97,115</sup> sont utilisées à deux reprises. La posologie de 3 000 mg/j a été utilisée dans une seule étude<sup>116</sup>. Les 5 études restantes utilisent deux à trois posologies, allant de 600 mg/j à 3 600 mg/j, sur un ou plusieurs bras<sup>90,91,93,106,108</sup>.

Les posologies journalières utilisées dans la littérature sont présentées dans la Figure 6 : Nombre de prises quotidiennes de NAC retrouvées dans la littérature. La posologie journalière est répartie majoritairement en 2 prises quotidiennes <sup>89,92,93,95,96,99–101,103–105,109,112,113,115–117</sup>. Elle peut être également répartie en 3 prises par jour <sup>91,94,97</sup>. Certaines études ne précisent pas la répartition journalière <sup>106–108,114</sup>. Enfin une seule étude fait évoluer son schéma de prise en fonction de la posologie administrée : administration biquotidienne pour une posologie allant jusqu'à 2 600 mg/j inclus, la prise de 3 600 mg/J est quant à elle fractionnée en 3 prises <sup>90</sup>.

#### Posologies journalières utilisées (en mg/j)

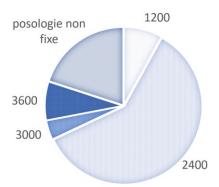


Figure 5 : Posologies journalières de NAC retrouvées dans la littérature

#### Nombre de prises quotidiennes

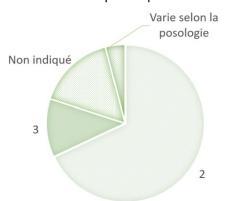


Figure 6 : Nombre de prises quotidiennes de NAC retrouvées dans la littérature

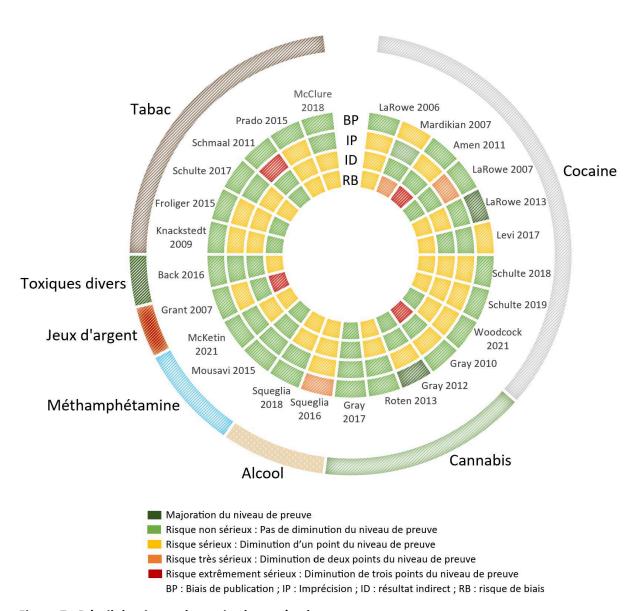


Figure 7 : Détail du niveau de certitude par étude

#### e. Niveaux de certitude

Le détail du niveau de certitude par étude est disponible dans la Figure 7 : Détail du niveau de certitude par étude. Lorsque les niveaux de certitude varient en fonction de l'indicateur, seul le plus bas est présenté.

Le détail des facteurs ayant modulé cette cotation est disponible en Annexe 5 : Facteurs pouvant avoir modulé le niveau de certitude GRADE par fréquence. Dans un souci de lisibilité, les facteurs inclus dans la catégorie « autres considérations » de la cotation grade ne sont pas représentés. Il est à noter que tous les facteurs présentés ne font pas varier le niveau de certitude. Néanmoins l'accumulation de plusieurs biais « mineurs », telle que l'incitation financière à la présentation au rendez-vous de suivi, peut entraîner la considération d'un biais sérieux.

Le biais le plus souvent retrouvé est l'absence de marqueur objectif de prise, présent dans 72 % des études. Ce marqueur est présent dans les autres études sous la forme de riboflavine dans les gélules de NAC et de placebo afin de pouvoir mesurer la riboflavine urinaire et estimer l'observance réelle du patient. Le second biais le plus représenté est l'utilisation importante de données issues de résultats secondaires, dans 48 % des cas, conséquence d'un résultat primaire n'atteignant pas la significativité.

#### f. Efficacité par toxique

#### Cocaïne

L'efficacité de la NAC sur le *craving* diverge en fonction des études. Une étude montre une tendance à la diminution du *craving*<sup>89</sup>, non retrouvée de manière significative par la suite<sup>92</sup>. Pourtant il semblerait que la NAC réduise le craving induit par l'administration de cocaïne<sup>91,93</sup>.

Les données ne sont pas en faveur d'une réduction de la consommation<sup>93,95</sup>, malgré une diminution des sommes dépensées<sup>90</sup>. Elle pourrait être efficace sur la baisse de l'envie de consommer<sup>92</sup>, l'intérêt pour la cocaïne<sup>92</sup> et limiterait, voire inverserait les biais attentionnels dus à la cocaïne<sup>94</sup>. Ces effets pourraient passer par une diminution du renforcement positif de la cocaïne<sup>94</sup>.

Chez le patient abstinent avant le début de l'étude, la durée du *craving* se réduirait sous NAC et allongerait le temps avant la rechute<sup>93</sup>.

#### **Cannabis**

Les résultats présentent une hétérogénéité. En effet, bien qu'une étude de tolérance sans aveugle montre une réduction du *craving*<sup>99</sup>, un marqueur secondaire d'une étude d'efficacité en double aveugle ne retrouve pas cette diminution<sup>100</sup>.

La NAC augmenterait la probabilité d'avoir un dosage urinaire négatif<sup>100</sup>. Celle-ci est majorée si le patient était abstinent avant le début de l'étude<sup>100</sup>.

La NAC aiderait le patient à être abstinent, se traduisant par des dosages urinaires négatifs<sup>100</sup>. Néanmoins cette différence d'abstinence entre les groupes contrôles et témoins n'est pas retrouvée dans toutes les études<sup>99,103</sup>. Il est à noter que les deux études se contredisant sont de très bonne qualité<sup>100,103</sup>.

Une diminution du temps avant abstinence pour la NAC<sup>103</sup> est également retrouvée.

Enfin, l'étude de tolérance de 2010 retrouve une diminution, rapportée par le patient, du nombre de jours de consommation hebdomadaire et de bouffées par semaine<sup>99</sup>. Ces données ne seront pas retrouvées ou analysées par la suite.

#### Alcool

La NAC ne semble pas efficace sur l'abstinence en alcool, ou la consommation aiguë<sup>104,105</sup>. Bien que du même auteur, les études divergent sur l'impact de la NAC sur la fréquence de consommation et les jours de consommation. L'étude ayant le plus haut niveau de certitude conclut à une diminution de la fréquence de consommation<sup>105</sup>.

La NAC induirait une augmentation de la probabilité d'être sobre<sup>105</sup>.

Ces études portent sur une sous-population consommant de l'alcool, sans exogénose ni volonté de diminuer leur consommation, au sein d'une étude sur la consommation de cannabis.

Les faibles consommateurs de cannabis verraient leur consommation hebdomadaire d'alcool diminuer<sup>104</sup>.

#### Méthamphétamine

Sur les deux études analysant le  $craving^{106,107}$ , seule celle au plus haut niveau de certitude retrouve une efficacité<sup>106</sup>.

Celle-ci n'est pas retrouvée sur le nombre de jours de consommation ou la probabilité de tests salivaires négatifs<sup>107</sup>.

#### Jeux d'argent

Une efficacité sur les jeux d'argent est retrouvée lors d'une étude sans aveugle<sup>108</sup>. Cette efficacité est conservée uniquement sur le groupe NAC lors de la poursuite en aveugle de l'étude<sup>108</sup>.

#### **Toxiques multiples**

Bien que les toxiques précis pris par les patients ne soient pas connus, la NAC diminuerait le *craving* en général en termes de quantité et de fréquence, chez des patients souffrant de syndromes post traumatiques<sup>109</sup>. Pour autant il n'y a pas de variation de consommation<sup>109</sup>.

#### Cigarette

La NAC serait efficace sur la diminution de consommation de cigarettes<sup>114,116</sup>. Cette donnée est retrouvée dans l'étude spécifique au tabac ayant la plus grande population<sup>114</sup> et celle ayant le plus haut niveau de certitude<sup>116</sup>. Elle n'est pas retrouvée dans les autres<sup>112,113,115,117</sup>.

Une diminution de la gratification de la première cigarette post abstinence<sup>115</sup> est relevée. Dans une des études, la régression de la consommation va jusqu'à une augmentation de la proportion d'abstinents<sup>116</sup>.

Cette baisse de consommation n'est pas nécessairement accompagnée d'une variation du monoxyde de carbone expiré (produit par la combustion de la cigarette)<sup>112,114,116</sup>.

#### 2. Étude des pratiques à l'EPSM-AL

#### a. Généralités de l'EPSM-AL

L'établissement a pris en charge 47 477 patients entre 2010 et 2022, dont 3 296 en service d'addictologie. Ces patients ont effectué au total 72 670 séjours, dont 3 999 en addictologie.

L'analyse des diagnostics posés dans le service d'addictologie permet de constater 471 diagnostics différents, dont 227 sont propres à un seul patient. Les diagnostics les plus pertinents pour notre étude sont présentés en Annexe 6 : Diagnostics des patients admis en addictologie dans l'EPSM-AL de 2010 à 2022. Une prédominance de l'addiction aux opiacés est remarquée, suivie par le cannabis et les sédatifs. 1 999 diagnostics d'affection psychiatriques sont retrouvés, dominés par les troubles de la personnalité, suivis par la schizophrénie et les troubles anxieux. Seuls 102 diagnostics sont liés à des complications somatiques d'addiction, et ne contiennent que 8 diagnostics différents.

#### b. Extraction des prescriptions et études des dossiers patients

L'extraction des prescriptions de NAC sur l'ensemble de l'EPSM-AL fournit 3 664 lignes de prescription pour 1 080 patients sur 2 026 séjours. 25 dossiers patients comportant une indication somatique à la prescription de NAC, tracée dans le dossier ou dans les modalités de la prescription, sont exclus de cette étude.

Sur la durée de l'étude les services d'addictologie ont administré de la NAC à 544 patients soit 50,37 %, via 835 prescriptions soit 22,8 %.

Les statistiques descriptives des patients sont présentées dans le Tableau 7 : Statistiques descriptives des patients ayant reçu de la NAC à l'EPSM-AL.

Une recherche des substances consommées par le patient ayant été effectuée, la proportion des consommateurs est résumée par famille de produits dans le Tableau 8 : Proportion de consommateurs par famille de produits. Le détail par molécule est disponible dans l'Annexe 7 : Détail de la consommation de substances ou comportement addictif par patient au sein de l'EPSM AL, ayant reçu de la NAC de 2010 à 2022.

Les statistiques descriptives des prescriptions, par patient et par séjour, pour tout l'EPSM-AL sont disponibles dans le Tableau 9 : Prescriptions et séjours par patient au sein de l'EPSM-AL, tous services confondus.

Ces données ne comprennent pas les prescriptions à visée somatique.

	Échantillon total (n= 1 080)
Genre	
Féminin	262 (24 %)
Masculin	727 (67 %)
Manquant	92 (9 %)
Âge (années)	
Moyenne $\pm$ écart-type estimé	$37\pm10$
Manquant	93 (9 %)
Poids (kg)	
Médiane [Q1-Q3]	70 [60 ; 80]
Manquant	132 (12 %)
Tabac (nombre de cigarettes/jour)	
Médiane [Q1-Q3]	15 [10 ; 20]
Manquant ou non fumeur	514 (48 %)

Valeurs : effectif (proportion), moyenne ± écart-type estimé ou médiane [intervalle interquartile] Données manquantes : dossier papier antérieur à l'informatisation

Tableau 7 : Statistiques descriptives des patients ayant reçu de la NAC à l'EPSM-AL

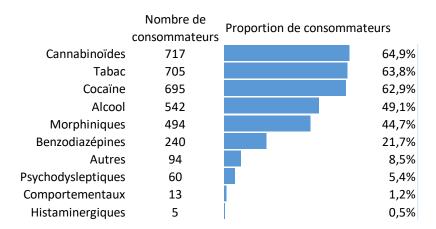


Tableau 8: Proportion de consommateurs par famille de produits

	Prescriptions par patient	Nombre de séjours par patient	Prescriptions par séjour	
Moyenne	3,4	2,1	1,7	
Écart-type	3,4	2,7	1,0	
Valeurs extrêmes	1-35	1-21	1-10	

Tableau 9 : Prescriptions et séjours par patient au sein de l'EPSM-AL, tous services confondus

La simplification des prescriptions montre que 129 schémas ont été utilisés, en considérant uniquement les moments de prise, sur les 12 années analysées (2010-2022).

Ces schémas montrent un nombre de prises variant d'une prise si besoin à 6 prises systématiques par jour, détaillées dans le Tableau 10 : Nombre de prises journalières et nombre de prescriptions associées. L'administration varie de 1 sachet de 200 mg si besoin à de 1 200 mg systématiquement à chaque prise.

Le détail et la répartition de ces schémas de prises sont disponibles en Annexe 8 : Moments de prise de NAC et nombre de prescriptions associées à l'EPSM-AL. Ceux utilisés plus de 100 fois sont résumés dans le Tableau 11 : Moments de prises journalières principaux et nombre de prescriptions associées. Ils représentent à eux seuls 83 % des prescriptions de NAC dans l'EPSM-AL.

Les horaires de prescription ne sont pas pris en compte, leurs considérations proposant 924 variations différentes.

La posologie journalière correspondant à ces schémas est présentée dans la Figure 8 : Posologie journalière totale en milligrammes et nombre de prescriptions associées. Les posologies les plus administrées sont celles de 2 400 mg/j et 1 600 mg/j avec respectivement 1 275 et 973 prescriptions.

Nombre de prises	Nombre de prescriptions			
journalières	Nombre de prescriptions			
1 prise /J	64			
2 prises /J	27			
3 prises /J	1210			
4 prises /J	1611			
5 prises /J	729			
6 prises /J	3			
Si besoin	57			

Tableau 10 : Nombre de prises journalières et nombre de prescriptions associées

Moments de prises journalières	Nomb	ore de prescriptions
3-3-3-3		1043
2-2-2-2		952
3-3-3		344
2-2-2		260
4-4-4		188
1-1-1		172
2-2-2-2		122

Tableau 11 : Moments de prises journalières principaux et nombre de prescriptions associées

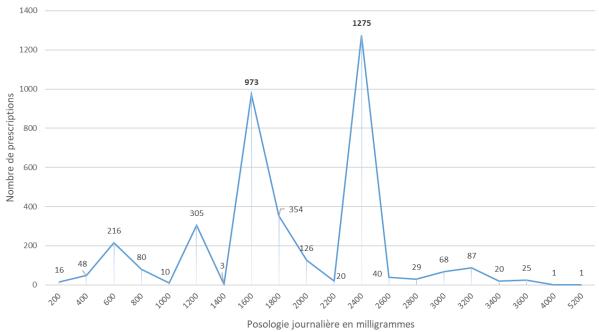


Figure 8 : Posologie journalière totale en milligrammes et nombre de prescriptions associées à l'EPSM-AL

Après retrait des 368 prescriptions d'une seule journée, prescrites en début de séjour pour initier le traitement, et des valeurs aberrantes via la méthode de Tukey<sup>118</sup>, la durée moyenne de prescription de la NAC est de 7,6 j (écart type 6,4 j) pour les 2 498 prescriptions restantes.

La durée de séjour en addictologie, étudiée pour 1 500 séjours choisis aléatoirement, après retrait des valeurs aberrantes par la méthode de Tukey<sup>118</sup>, donne une durée moyenne de 12,2 j (écart type : 8,5 j), pour 1 363 dossiers.

Tous les cadres sollicités ont confirmé par écrit l'affichage de la note d'information à destination des patients présents en Annexe 3 : Note RGPD transmise aux services pour la non-opposition à l'exploitation des données. Aucun patient ne s'est opposé à l'utilisation de ses données 6 mois après l'affichage de la note dans les services.

#### c. Analyse statistique

#### Facteurs de variabilité

La recherche des facteurs prédictifs de la posologie journalière a cherché à mieux comprendre la manière de prescrire la NAC. En effet, bien que les schémas de prescriptions soient hétérogènes, cette hétérogénéité peut être liée à une personnalisation de la prescription. Ainsi une prescription pourrait être différente entre une patiente de sexe féminin de 18 ans, pesant 45 kg et consommatrice de cannabis, et un patient de sexe masculin, pesant 130 kg et consommateur de cocaïne.

De même, une augmentation progressive de la posologie, au sein du premier séjour ou une escalade plus rapide à la suite de séjours répétés pour le même motif d'admission, pourrait être une explication à cette diversité de protocoles.

Le modèle régression prend donc en compte les toxiques consommés, le rang de la prescription au sein du séjour, et le rang de séjour du patient.

#### Poids, âge, sexe

Un modèle préliminaire avait été construit, incluant le poids, l'âge et le sexe du patient. Ces données n'étaient pas prédictives d'une variation de posologie, par toxique, rang de prescription et séjour égal. Au vu de cette absence de variation et du biais statistique apporté, liés à l'inclusion de dossiers non informatisés où ces données ne pouvaient donc être facilement retrouvées, il a été décidé de les exclure.

#### **Toxiques**

Tous les toxiques présents dans l'Annexe 7 : Détail de la consommation de substances ou comportement addictif par patient au sein de l'EPSM AL, ayant reçu de la NAC de 2010 à 2022, sont évalués, regroupés en famille de toxiques tel que présenté dans le Tableau 8 : Proportion de consommateurs par famille de produits. Cette recherche retrouvera seulement deux facteurs prédictifs d'une variation de la prescription liés aux toxiques tabac et alcool.

La consommation de tabac, entraîne une posologie journalière en moyenne inférieure de 69 mg (IC95 % [16; 122] mg, p=0,01). Ainsi, considérant deux patients identiques, ne divergeant que par la consommation de tabac, sur un même numéro de séjour et de prescription au sein du séjour, le patient consommant du tabac aura une posologie inférieure de 69 mg/j.

Un consommateur d'alcool a une posologie journalière en moyenne inférieure de 58 mg (IC95 % [9 ; 107] mg, p=0,02).

Aucun autre toxique ne sera significativement prédictif d'une modulation de la posologie prescrite.

#### Rang de la prescription et du séjour

Les posologies prescrites en fonction du séjour et de la ligne de traitement au cours de celui-ci sont disponibles dans l'Annexe 9 : Posologies prescrites en fonction du séjour et de la ligne de prescription au sein du séjour.

Une représentation graphique de l'estimation des posologies prescrites, indépendamment de la diminution de prescription pour les patients consommant du tabac et de l'alcool est disponible dans la Figure 9 : Représentation graphique de l'estimation de la valeur prescrite, indépendamment de la consommation de tabac et d'alcool, en fonction du séjour et de la ligne de prescription au cours du séjour. Les valeurs numériques de cette estimation sont disponibles dans l'Annexe 10 : Estimation de la valeur prescrite, indépendamment de la consommation de tabac et d'alcool, en fonction du séjour et de la ligne de prescription au sein du séjour.

Cette représentation permet de mieux appréhender les variations non liées à la consommation des toxiques et donc uniquement induites par le rang des prescriptions au sein des séjours et au rang des séjours entre eux.

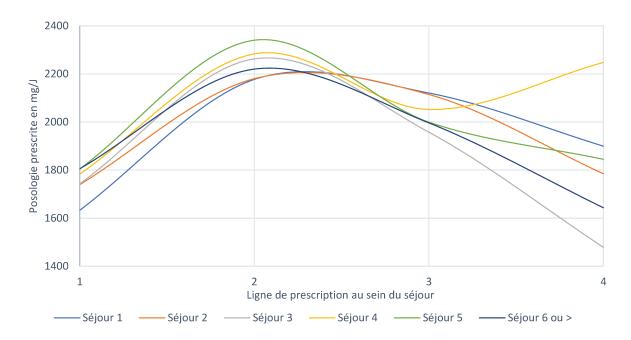


Figure 9 : Représentation graphique de l'estimation de la valeur prescrite, indépendamment de la consommation de tabac et d'alcool, en fonction du séjour et de la ligne de prescription au cours du séjour dans l'EPSM-AL

Malgré une séparation visuelle des prescriptions entre les séjours, il n'est pas retrouvé de lien entre le nombre de séjours effectués et la posologie prescrite (p=0,18).

A contrario, il est mis en évidence un lien entre le nombre de prescriptions au cours d'un séjour et la posologie prescrite, si les consommations de tabac et d'alcool sont fixées. Le détail de ces différences est présenté dans l'Annexe 11 : Comparaison de la posologie prescrite, en fonction de la ligne de prescription, séjour par séjour.

Une augmentation significative de la posologie est retrouvée entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> prescription de chaque séjour. Une différence entre les deuxième et troisième prescriptions n'est présente que pour la 3<sup>ème</sup> hospitalisation.

Une diminution significative de la posologie est retrouvée pour les 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> séjours, mais pas pour les 4<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup>.

#### **VI. Discussion**

#### 1. Analyse de la littérature

#### a. Tolérance

La tolérance semble être bonne pour la NAC. Une seule étude (Grant 2007) rapporte des effets indésirables majorés sous NAC. Sa population présente des facteurs de risques importants, s'agissant de vétérans de l'armée américaine présentant un syndrome post traumatique et des addictions multiples<sup>109</sup>. Les effets indésirables sont par ailleurs d'intensité modérée. Aucune autre étude ne rapporte d'effets indésirables différents entre les groupes de patients. Pour les études où aucune donnée n'est disponible, l'absence de différence significative entre le nombre de patients perdus de vue des groupes placebo et témoins pourrait indiquer une absence d'effet indésirable important.

#### b. Posologies

L'hétérogénéité, des études et de leurs résultats, ne permet pas de dégager de posologie minimale efficace, pas même par substance. L'utilisation de cette molécule dans de très grandes indications, y compris à visée antidotique, à des posologies plus élevées que celles présentées ici, montrent une très bonne tolérance jusqu'à 8 g/j, non étudiée au-delà<sup>119</sup>. Ainsi il n'est donc pas possible de déterminer une posologie maximale.

La posologie de 2 400 mg/j est de loin la plus utilisée. Celle-ci a déjà montré une efficacité sur la normalisation des niveaux de glutamate dans le cortex cingulaire antéro-dorsal<sup>33</sup> impliqués dans le circuit de la récompense, et interagissant avec les différentes structures de ce circuit<sup>43</sup>.

L'étude d'une relation dose réponse est rendue complexe par le faible nombre d'études comparant plusieurs posologies de NAC. Une efficacité a été montrée dès les posologies de 1 200 mg/j, et jusqu'à 3 600 mg/j. Néanmoins une étude portant sur la cocaïne (Mardikian 2007), montre un taux de rétention plus élevé pour les posologies  $\geq$  2 400 mg/j<sup>90</sup>, malgré un niveau de certitude très faible (D). Cette différence n'est pas retrouvée dans une autre étude sur la cocaïne (LaRowe 2013), ayant un niveau de certitude modéré sur ce facteur (B)<sup>93</sup>. La dernière étude comportant deux bras de traitement ne présente pas de résultat en lien avec cette méthodologie (Amen 2011)<sup>91</sup>.

Parmi les fréquences de prise médicamenteuse, une surreprésentation de la prise biquotidienne est retrouvée dans près de 70 % des études. Des études de courte durée (< 7 jours) montrent une différence significative, une efficacité précoce de la NAC<sup>91,93,113,115</sup> est donc vraisemblable. Néanmoins pour une étude (Schulte 2018) l'efficacité n'a été montrée qu'à partir du 23<sup>ème</sup> jour<sup>95</sup>.

#### c. Niveaux de certitude

Le niveau de certitude des études est très variable et rarement de haut niveau. Seulement 3 études sont de grade A, dont 2 ne présentent pas de biais méthodologique. Ces biais sont principalement dus à des populations trop faibles, des résultats indirects, ou encore une absence de marqueur de prise.

#### d. Toxiques

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible de se positionner sur l'efficacité de la NAC concernant le *craving* à la <u>cocaïne</u>, malgré une action sur le *craving* induit par l'administration de cocaïne. Bien que les données soient équivoques, elle pourrait être indiquée sur le <u>cannabis</u> et la <u>méthamphétamine</u>. Une diminution de la consommation est retrouvée pour les <u>toxiques divers</u>.

Pour la <u>cocaïne</u> et le <u>cannabis</u>, il est remarqué que l'action de la NAC est potentialisée si le patient est abstinent au début du traitement.

Malgré un faible niveau de certitude, une efficacité est observée sur les addictions sans substance telles que les <u>jeux d'argent</u>.

Concernant la <u>cigarette</u>, la diminution de consommation ne se reflète pas dans le taux de monoxyde de carbone expiré. Cette ambivalence serait liée à de plus longues bouffées inhalées, procurant la même quantité de nicotine. La NAC ne semblerait donc pas indiquée sur la réduction de consommation mais trouverait sa pertinence en maintien d'abstinence.

#### e. Limites et biais

Certains protocoles de recherche incluent de nombreux marqueurs ; la publication de leurs résultats se fait donc sur plusieurs articles. Une inadéquation entre le nombre de protocoles de recherche et d'articles publiés est relevée, conduisant à la prédominance de certaines équipes de recherche.

La littérature retrouve 20 protocoles de recherche différents portant sur 972 patients. Leurs résultats sont publiés dans 25 articles, dont seulement 13 sont des essais d'efficacité randomisés.

Concernant la <u>cocaïne</u>, un tiers des publications ont été effectuées sous la tutelle du professeur LaRowe, incluant plus de 60 % des patients traités<sup>89,92,93</sup>.

Les essais sur le <u>cannabis</u> comprennent le même biais méthodologique, toutes les études ayant été conduites par le professeur Gray et collaborateurs<sup>99–101,103</sup>. Cette équipe conduira également les études sur l'alcool, ne disposant d'aucune méthodologie dédiée<sup>104,105</sup>.

De plus, dans 40 % des cas<sup>89,91,92,94,97,104,105,112,113,117</sup> les patients ne souhaitent pas diminuer leur consommation. L'efficacité d'un traitement agissant sur la réduction de consommation, étroitement liée à la valence motivationnelle du sujet<sup>29</sup>, est donc complexe à évaluer.

Ces données sont limitées en nombre de patients au vu de la population présentant un trouble de l'usage de substances au niveau mondial. De plus, ces études ne portent que sur une addiction à la fois, excluant les cas de coaddiction. La seule exception étant la <u>nicotine</u>, acceptée en sus d'autres intoxications.

Au vu de l'activité de la NAC sur un large spectre de toxiques, une activité majorée en cas de cointoxication serait plausible.

Concernant la méthodologie de l'étude, la revue et la cotation du risque par un seul auteur limitent la possibilité de tirer des conclusions. Cette revue intègre des articles de faible niveau de preuve scientifique (sans aveugle, sans placebo, etc.). Néanmoins l'évaluation de ces biais méthodologiques par la méthode GRADE permet de nuancer leur portée. De plus, au vu de la faible littérature, en particulier d'essais randomisés contrôlés sur ce sujet, l'inclusion de ces études permet d'évaluer au mieux l'efficacité de la NAC dans son ensemble.

#### f. Place dans la littérature

Une présentation des différentes revues de la littérature (Rev. Syst.) et des méta-analyses est présentée dans le Tableau 12 : Revues de la littérature et méta-analyse de l'efficacité de la NAC en addictologie.

<b>Auteurs</b> (année) Type d'étude	Critères d'inclusion	Nombre d'études et population	Conclusions principales
Asevedo et coll. (2014) <sup>120</sup> Revue systématique (Rev. Syst.)	Essais cliniques évaluant la NAC sur une addiction	Total = 9 (n = 295) Cocaïne = 3 (n = 60) Cannabis = 2 (n = 140) Nicotine = 2 (n = 51) Méthamphétamine = 1 (n = 31) Gambling = 1 (n = 13)	Rôle potentiel de la NAC dans le traitement de la dépendance, en particulier pour la cocaïne et le cannabis.
Deepmala et coll. (2015) <sup>121</sup> Rev. Syst.	Essais cliniques sur des troubles psychiatriques et neurologiques, rapportant un effet clinique direct de la NAC	Total = 19 (n = 781) Cocaïne = 5 (n = 168) Cannabis = 3 (n = 229) Nicotine = 6 (n = 253) Méthamphétamine = 2 (n = 63) Gambling = 3 (n = 68)	Preuves limitées, résultats positifs sur la cocaïne si les patients sont abstinents. Quelques preuves inconstantes pour le cannabis. Preuves insuffisantes pour se positionner.
Minarini et coll. (2017) <sup>122</sup> Rev. Syst.	Essais cliniques utilisant la NAC sur des troubles neuropsychiatriques	Total = 18 (n = 711) Cocaïne = 5 (n = 168) Cannabis = 4 (n = 252) Nicotine = 6 (n = 188) Méthamphétamine = 2 (n = 63) Gambling = 1 (n = 40)	Efficacité sur l'addiction au cannabis chez l'adolescent. Preuves insuffisantes pour se positionner sur les autres populations et les toxiques.
Nocito Echevarria et coll. (2017) <sup>123</sup> Rev. Syst.	Études sur le sujet humain ou animal qui utilisent la NAC sur la dépendance à la cocaïne	Essais humains : (Cocaïne) = 6 (n = 188)	Malgré une efficacité prometteuse en pré thérapeutique, les études en double aveugle sont majoritairement négatives. Les données actuelles suggèrent une efficacité préférentiellement en maintien d'abstinence.
Duailibi et coll. (2017) <sup>124</sup> Rev. Syst. + méta-analyse	Essais randomisés contrôlés sur les troubles de l'usage de substance, avec une évaluation standardisée du <i>craving</i>	Total = 7 (n = 245) Cocaïne = 2 (n = 43) Cannabis = 1 (n = 89) Nicotine = 3 (n = 67) Méthamphétamine = 1 (n = 46)	Diminution significative des symptômes de <i>craving</i> pour la cocaïne, cannabis, méthamphétamine et tabac.
Sherma et coll. (2022) <sup>125</sup> Rev. Syst.	Essais cliniques randomisés utilisant la NAC sur la dépendance au cannabis	Cannabis = 8 (n = 935)	Malgré un bon niveau de preuve, les données sont équivoques quant à l'utilité de la NAC en addiction. L'hétérogénéité des marqueurs d'efficacité est un frein à une évaluation globale de l'efficacité de la NAC.

Tableau 12 : Revues de la littérature et méta-analyse de l'efficacité de la NAC en addictologie

La première revue de la littérature de 2014 conduite par Asevedo et coll. 120 porte sur 9 articles. Celleci trouve une efficacité potentielle sur la cocaïne et le cannabis. Dès lors, une nécessité d'études de grande envergure s'impose au vu de la disparité des résultats.

En 2015, l'équipe de Deepmala et coll. reprend ces données et étend la revue de l'efficacité de la NAC à la psychiatrie et la neurologie en général<sup>121</sup>, retrouvant une efficacité limitée sur les addictions. La NAC serait efficace sur la <u>cocaïne</u>, mais pour le <u>cannabis</u> les résultats sont divergents. Pour ce qui est de la <u>méthamphétamine</u>, la <u>nicotine</u>, et les <u>paris</u> pathologiques, le caractère préliminaire et limité des résultats empêche la formulation de recommandations tranchées. Cette étude discute également d'une réduction de l'anxiété au travers d'un unique rapport de cas. Une efficacité divergente sur les troubles du contrôle des impulsions est également notée, intimement liés aux troubles addictifs dont le <u>jeu</u> pathologique<sup>126</sup>. Celle-ci mériterait des études complémentaires.

Sur l'année 2017, 3 revues systématiques ont été publiées, explorant l'utilité de la NAC en addictologie. La première, de Minarini et coll. trouvera une indication à la NAC dans l'addiction au <u>cannabis</u> chez les adolescents, mais ne pourra se prononcer sur les autres toxiques en l'absence de niveau de preuve suffisant.

L'utilisation de données précliniques a été considérée lors de la revue de Nocito et coll<sup>123</sup> en 2017, consacrée uniquement à la consommation de <u>cocaïne</u>. Elle conclut à une efficacité intéressante de la NAC sur cette substance, plus particulièrement pour éviter les rechutes si le patient est déjà abstinent.

En écho à la première revue de 2014, Sharma et coll. <sup>125</sup> incitent en 2022 au développement d'études de bonne qualité, aux résultats homogènes, afin de développer une base de connaissance exploitable. En effet, suivant de 8 années celle de l'équipe d'Asevedo, cette revue ne parvient toujours pas à conclure sur l'efficacité de la NAC sur le <u>cannabis</u>.

La seule méta-analyse effectuée sur ce sujet montre une réduction du *craving* dans les troubles de l'usage de substance comparativement au placebo<sup>124</sup>.

Cette étude porte sur le <u>cannabis</u>, la <u>nicotine</u>, la <u>cocaïne</u> et la <u>méthamphétamine</u>. Elle retrouvera pour le <u>craving</u> une diminution moyenne standardisée de 0,69 (0,29-1,10 : Intervalle de Confiance (IC) à 95 %) pour le <u>cannabis</u> et la <u>nicotine</u> pour le groupe contrôle versus placebo.

Cette différence est de 1,18 (0,51-1,84; IC 95 %) pour la <u>cocaïne</u> et la <u>méthamphétamine</u>. Correspondant à une différence moyenne totale de 0,94 (0,55-1,33; IC 95 %) pour ces 4 toxiques.

Les résultats de la littérature indiquent une efficacité en faveur de la NAC, avec une haute probabilité de bénéfices pour le patient recevant ce traitement<sup>127</sup>. Néanmoins une dispersion importante est relevée, reflétant l'hétérogénéité des études incluses.

Différentes études montrent que la NAC serait intéressante dans les troubles psychiatriques au sens large<sup>128–131</sup>, y compris en l'absence d'addiction associée. Ces pathologies exposant à un surrisque de trouble de l'usage de substances<sup>13</sup>, la place de la NAC serait particulièrement intéressante dans ces populations. Cependant, elles sont exclues des essais cliniques pour des questions méthodologiques. Cette double valence pourrait donc venir potentialiser les effets de la NAC chez ces patients.

L'état de l'art montre qu'une posologie de <u>2 400 mg/J</u>, administrée en <u>deux prises</u>, durant <u>au moins 4 semaines</u>, semblerait être un schéma intéressant pour l'administration de la NAC, dans la prise en charge addictologique du patient.

La littérature ne reflétant pas la prise en charge effective des patients, une étude des pratiques de prescription paraît intéressante à réaliser pour mieux appréhender le maniement concret de cette molécule.

#### 2. Étude des pratiques

#### a. Diagnostics patients

Concernant les diagnostics des patients admis dans les services d'addictologie de l'EPSM-AL, leur interprétation semble complexe. En effet, si le diagnostic d'addiction à la cocaïne n'est posé que pour 187 patients, l'analyse des dossiers retrouve 695 patients consommant hebdomadairement cette substance. Bien que celle-ci ne soit pas un critère diagnostique du DSM-5 87, une divergence majeure entre ces données laisse à penser que la cotation diagnostique n'est pas exhaustive.

Bien que les patients ne soient que rarement admis en service d'addictologie pour une intoxication tabagique, le diagnostic d'intoxication tabagique est posé pour 17 personnes. La prévalence est d'environ 25 % de consommateurs quotidiens de tabac en France. Celle-ci est majorée dans les pathologies duelles, associant une pathologie psychiatrique et addictologique<sup>132,133</sup>. La population incluse étant de 1 105 patients, dont 22 % présentent un diagnostic psychiatrique, le nombre d'intoxications tabagiques paraît être largement sous-estimé.

Les dossiers de patients admis en service d'addictologie comportent 1 999 diagnostics de troubles d'ordre psychiatrique. Cette population est plus à risque de développer des addictions, et selon le docteur Olievenstein, « la toxicomanie surgit à un triple carrefour, celui d'un produit, d'un moment socioculturel et d'une personnalité »<sup>134</sup>. De la considération de ces pathologies duelles découle donc une meilleure prise en charge du patient. En effet la NAC, montre des pistes d'efficacité sur la dépression, la bipolarité, la trichotillomanie<sup>121</sup>. De plus certaines méta-analyses retrouvent une efficacité de la NAC sur la schizophrénie, prescrite en sus d'un traitement antipsychotique conventionnel, avec une diminution de 7,11 points [-12,38 ; -1,84] sur l'échelle PANSS<sup>135,136</sup>.

Les diagnostics liés à des complications somatiques de l'addiction sont également probablement sousestimés, ne concernant que 3 % des patients hospitalisés, avec seulement 8 pathologies différentes.

#### b. Proportion de patients recevant de la NAC

Environ 16 % des patients admis dans les services d'addictologie de l'EPSM-AL ont reçu de la NAC. Le mésusage d'opiacés ou d'opioïdes représente près de 42 % des diagnostics posés dans ces services. Ce trouble de l'usage n'est pas usuellement pris en charge par de la NAC, lorsque le patient ne consomme pas d'autres toxiques, au vu de l'absence d'étude chez l'humain et de la présence de thérapeutiques dédiées<sup>23–25</sup>. Ainsi, sur les 58 % de patients ne consommant pas de dérivé morphinique, donc éligibles à la prescription de NAC, celle-ci a été introduite dans plus de 27 % des cas. La NAC semble donc faire partie de l'arsenal thérapeutique courant dans la prise en charge thérapeutique de l'addiction des services d'addictologie de l'EPSM-AL.

Il est à noter que les services d'addictologie, bien que prenant en charge près de la moitié des patients ayant reçu de la NAC, ne sont à l'origine que d'environ un quart des prescriptions.

Les services de psychiatrie utilisent aussi cette molécule, avec une fréquence bien plus faible, sur environ 1,3 % de leurs patients. Cette fréquence diminuée est évidemment attendue, la population de psychiatrie n'étant majoritairement pas hospitalisée pour des motifs addictologiques. Néanmoins, bien qu'étant à l'origine de la prescription de NAC pour la moitié des patients consommateurs, la psychiatrie conventionnelle est également à l'origine des ¾ des prescriptions. Cette surprescription par patient en comparaison aux services d'addictologie pourrait montrer que ces services ne sont pas familiers avec le maniement de cette thérapeutique. Une protocolisation de la prescription serait donc particulièrement pertinente pour ces services.

#### c. Indications de la NAC à l'EPSM-AL

L'étude des dossiers des patients permet d'apprendre que la NAC est prescrite majoritairement pour des addictions au <u>cannabis</u> et/ou à la <u>cocaïne</u>. Malgré la présence de 696 patients présentant une intoxication tabagique, 1 seul patient aura de la NAC pour une intoxication tabagique sans autre trouble de l'usage décrit.

Ces résultats sont attendus au vu de l'absence de thérapeutique dans la prise en charge de ces addictions. Néanmoins la NAC a également montré une efficacité sur la consommation de <u>tabac</u>. La consommation de <u>cannabis</u> s'accompagne usuellement de <u>tabac</u><sup>137</sup>, mais rares sont les patients souffrant de trouble de l'usage ne consommant pas de cigarette comme le montre cet unique patient retrouvé dans l'analyse des prescriptions. Ainsi la prescription de NAC, n'étant pas spécifique d'un toxique, pourrait venir potentialiser la prise en charge addictive globale du patient comme l'illustre l'exemple de la prise en charge tabagique. Ces indications de prescription retrouvées en pratique sont cohérentes avec les toxiques analysés dans la littérature et l'éventail pharmaceutique actuel.

#### d. Posologies prescrites

Les prescriptions sont très diversifiées, avec une absence de consensus sur la répartition journalière des prises, bien que celle quadri-journalière soit majoritaire.

Si la posologie journalière la plus prescrite est celle de 2 400 mg/j, (utilisée majoritairement dans les études discutées précédemment) 58 % des prescriptions sont inférieures à cette valeur.

Bien qu'une méta-analyse retrouve une efficacité de la NAC sur le *craving*, son action principale serait davantage un maintien d'abstinence. Dès lors, l'utilisation d'échelle évaluant l'efficacité de la NAC se montre complexe.

La relation dose réponse ne peut être établie dans l'état actuel de la littérature. La posologie de 2 400 mg/j est la plus étudiée, ayant montré une efficacité voire une amélioration de la rétention des patients. Au vu de l'absence actuelle de relation dose réponse, et la complexité à évaluer l'efficacité de la NAC, cette posologie semble être une cible intéressante.

Cette posologie n'est modulée que par deux toxiques, l'alcool et le tabac, entraînant une diminution modeste de la posologie moyenne prescrite. Les caractères démographiques du patient, âge, sexe,

poids, bien que non inclus dans les données présentées, ne sont pas prédictifs d'une variation de la posologie prescrite à l'EPSM-AL.

Celle-ci est modulée par le nombre de prescriptions dans le séjour du patient. L'augmentation significative de la posologie entre la première et la deuxième indiquerait que le traitement est prescrit à faible posologie avant d'être majoré.

Pour la première prescription, la durée moyenne est de  $2,7 j \pm 4,6 j$  après retrait des valeurs aberrantes par la méthode de Tukey<sup>118</sup>. Pour les lignes suivantes, cette durée est allongée à  $5,1 j \pm 5,3 j$ . Il ne s'agirait donc pas, pour la première, d'une prescription couvrant le temps de l'entrée du patient jusqu'à la mise en place du traitement prenant en charge le patient à court et moyen terme. Néanmoins, la durée raccourcie vis-à-vis des prescriptions suivantes, suggérerait qu'il s'agisse d'une introduction cherchant à évaluer la tolérance du patient.

Une diminution significative de la posologie prescrite entre la 3<sup>ème</sup> et la 4<sup>ème</sup> ligne (ou supérieure) de prescription est retrouvée uniquement pour les séjours 1 à 3, mais pas pour les séjours 4 à 6.

La prescription est donc systématiquement réduite, uniquement pour les patients ne présentant pas plus de 3 séjours en addictologie. Cette baisse peut être liée à des effets indésirables ou à la suite d'une demande du patient.

Dans la littérature, à l'exception de deux études<sup>106,108</sup>, il n'est pas retrouvé d'escalade de dose. Au vu de la bonne tolérance de cette molécule et de la complexité d'évaluation de l'efficacité de cette thérapeutique, cette escalade peut servir à rassurer le patient face au nombre conséquent de sachets nécessaires, 12 par jour à la posologie proposée, mais sa prolongation peut entraîner une perte de chance pour le patient.

La durée moyenne de la prescription de NAC est de 7,6 j (écart type 6,4 j), (après retrait des valeurs aberrantes et des prescriptions d'1 journée ou moins). Bien que certaines études aient montré une efficacité dès 3 jours, son action est plutôt liée au maintien de l'abstinence. Cette durée semble donc insuffisante pour une telle indication.

#### e. Divisions des prises

Concernant la division en 4 prises par jour, majoritairement retrouvée dans la pratique, l'étude de la littérature retrouve principalement une administration bijournalière. Une multiplication des prises journalières, bien qu'empiriquement effectuée pour diminuer les effets indésirables<sup>138</sup>, souffre d'une faible littérature sur ce sujet.

De plus, elle est à mettre en perspective avec la bonne tolérance de cette molécule et la diminution d'observance liée à la multiplicité des prises<sup>139</sup>.

Cette observance est peu discutable en milieu hospitalier, le traitement étant administré par des infirmières, et la galénique des sachets à diluer complique la dissimulation du traitement pour le cracher.

Néanmoins l'une des qualités de cette thérapeutique pour la santé publique est qu'elle est disponible en ville, sans ordonnance. Le patient peut donc poursuivre son traitement en ville, mais également l'initier. Ce nombre important de prises journalières est donc à risque de diminuer cette observance en ville. Enfin, bien que la demie vie de la NAC per-os soit d'environ 2 h<sup>30</sup>, sa clairance cérébrale, particulièrement intéressante ici, n'est pas connue.

#### f. Effets indésirables

L'une des critiques de la NAC la plus souvent remontée par les services utilisateurs est sa mauvaise tolérance digestive (diarrhée, météorisme, flatulences), en lien avec la mucomodification.

Ces effets indésirables pourraient être à l'origine de la diminution de posologie entre la 3ème et la 4ème ligne de prescription. Dans le cas d'une apparition d'effets indésirables, une fragmentation des doses peut être discutée, avant d'envisager une diminution de posologie, risquant d'induire une perte de chance pour le patient.

Il est à prendre en considération, dans cette réflexion, la survenue de perturbations digestives et de nausées liées au syndrome de sevrage, que ce soit pour l'alcool<sup>140,141</sup>, le cannabis<sup>142</sup>, les opioïdes et les benzodiazépines<sup>141,143</sup>. Pour ce qui est de la cocaïne, la part des produits de coupe rend complexe l'évaluation de l'atteinte intestinale. Néanmoins, si la littérature ne décrit que peu ce phénomène, les témoignages de consommateurs retrouvent une atteinte gastro-intestinale<sup>2,144,145</sup>.

Lors de l'utilisation de la NAC dans d'autres indications, telle que l'intoxication au paracétamol, les effets indésirables gastriques sont relativement peu fréquents, variant de 6 à 23 %<sup>146</sup>.

Une autre explication plausible de ces effets indésirables est la présence d'édulcorant dans les formes de NAC sans sucre, préférées pour des raisons diététiques. En effet, certaines formes contiennent de l'aspartam à hauteur de 25 mg/sachet et du sorbitol, 675 mg/sachet<sup>147</sup>. Ces édulcorants sont connus pour présenter un impact significatif sur le fonctionnement intestinal<sup>148,149</sup>. En outre, une consommation journalière de 17 mg par jour d'aspartam est considérée comme élevée et entraîne un surrisque de cancer<sup>150</sup>. Une consommation de 300 mg/j d'aspartam, liée à la prise journalière de 2 400 mg de NAC entraîne donc un surrisque pour le patient. En comparaison, une boisson édulcorée contient en moyenne 48 mg/L d'aspartam<sup>151</sup>. Ces données sont à nuancer avec les recommandations rassurantes de l'OMS, évaluant la dose journalière admissible d'aspartam de 40 mg par kilogramme de poids corporel.

La NAC doit être prise au long court pour permettre une action en maintien d'abstinence, ainsi la considération de ces excipients dans la forme galénique de la NAC pourrait être intéressante.

#### g. Limites de l'étude et biais

L'extraction et l'analyse des dossiers, au vu de leur nombre, a été conduite par un auteur unique, empêchant une vérification de l'extraction de ces données.

L'extraction des toxiques consommés a été effectuée en analysant les dossiers patients (observations et lettres de sortie). La consommation de certains toxiques peut être sous-estimée dans la pratique, comme le montre la surreprésentation de l'addiction au cannabis dans l'extraction des prescriptions par rapport à celle au tabac, en opposition aux données épidémiologiques précédemment présentées.

Le regroupement par classe de toxique, présenté dans le Tableau 8 : Proportion de consommateurs par famille de produits, et détaillé dans l'Annexe 7 : Détail de la consommation de substances ou comportement addictif par patient au sein de l'EPSM AL, ayant reçu de la NAC de 2010 à 2022, ne repose ni sur les classifications du DSM-587, ni sur la classification internationale des maladies, 11<sup>ème</sup> révision (CIM11)<sup>152</sup>.

En effet, afin de rendre possible l'analyse statistique de certaines catégories de toxiques peu représentées, elles ont été classées en « autres » malgré une appartenance possible à des catégories de substances.

Les échanges avec les services prescripteurs principaux se sont limités à la nécessité d'une protocolisation de cette prescription. Il n'y a pas eu d'échange sur les indications de prescription de la NAC et la manière de la prescrire avant la lecture des dossiers pour ne pas induire de biais d'interprétation.

#### 3. Indications définies et protocolisation

#### a. Un besoin émergent

Bien que la NAC voit son utilisation augmenter d'année en année, tous les patients de l'EPSM-AL éligibles ne semblent pas en recevoir. En effet seuls 16 % des patients admis en addictologie en ont reçu. Pour ce qui est de la psychiatrie de secteur, le service d'addictologie de liaison la conseille certes, mais après discussion avec ces derniers, ils ne proposent pas de schéma de prescription. Pourtant, au vu de la littérature, cette molécule est intéressante dans la prise en charge addictologique.

La mise en place d'une protocolisation, au travers d'une fiche de bon usage, répondrait donc à une nécessité d'uniformisation des pratiques au vu de l'hétérogénéité décrite. Cette promotion du bon usage permettrait également une meilleure prise en charge du patient dans ce sevrage, moment pivot pour lui, tant sur le plan addictologique que psychiatrique. Elle pallierait aussi un besoin des services, parfois mis en difficulté face à cette population particulière.

#### b. Indications

La NAC, par son action sur le circuit de la récompense plutôt que sur un neurotransmetteur particulier, ne serait pas restreinte à une famille de toxique, comme le montre son efficacité, au moins modeste sur les toxiques présentés dans cette étude.

De plus, son efficacité n'est pas limitée aux addictions avec substances, au vu des données d'efficacité sur les jeux d'argent, et les addictions comportementales telles que la trichotillomanie, non présentée ici.

Cette thérapeutique peut donc être proposée à toute forme d'addiction, y compris à des substances ne donnant pas usuellement d'addiction comme l'ecstasy.

Les données suggérant une efficacité sur la PANSS incitent à la proposer dans la prise en charge de la pathologie duelle, ou encore dans le trouble psychotique induit par une substance, à distance de la prise en charge initiale.

Son efficacité sur les opioïdes n'ayant pas encore été évaluée, et au vu des thérapeutiques spécifiques disponibles, il n'est pas encore possible, à l'heure actuelle de statuer sur sa place dans la thérapeutique. Il en va de même pour le sevrage aux benzodiazépines pour lesquels des consensus de prise en charge sont disponibles.

Au vu du versant mucolytique sur le corps entier du patient, certaines pathologies chroniques doivent faire considérer une évaluation approfondie de la balance bénéfice-risque de la prescription. La modulation du mucus intestinal pourrait agir sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), telles que la maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Une interaction avec pathologies respiratoires est également envisageable, comme les bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO) ou l'asthme, en lien avec la surproduction de mucus pulmonaire.

En ce qui concerne la grossesse, bien qu'étant un critère d'exclusion des études présentées, le centre de référence sur les agents tératogènes ne retrouve pas de contre-indication à son utilisation, y compris dans l'intoxication au paracétamol, à des posologies élevées<sup>153</sup>. Au vu de la toxicité des substances addictives pour le fœtus, la prescription dans cette population ne peut être écartée.

L'administration répétée de NAC à fortes posologies, durant de longues périodes n'a pas été étudiée. Il conviendra donc, comme pour toute prescription, d'évaluer la balance bénéfice-risque d'une prescription au long court de NAC, particulièrement sur les populations fragiles.

Concernant l'insuffisance rénale et hépatique, au vu de la faible biodisponibilité due à un fort effet de premier passage hépatique et à l'élimination en partie hépatique<sup>154</sup>, son utilisation ne peut être recommandée pour ces patients.

Bien qu'usuellement considérée comme étant une thérapeutique contre le *craving*, la littérature est partagée sur cette indication. La NAC pourrait davantage montrer une efficacité en maintien d'abstinence. Sa prescription doit donc s'envisager au long court.

#### c. Protocole de prescription

La littérature comme la pratique s'accordent sur une posologie cible à 2 400 mg/j, représentant 12 sachets/j. La répartition bijournalière, la plus retrouvée dans la littérature, serait idéale pour l'observance du patient.

En effet, pour une indication en maintien d'abstinence, cette administration devra être poursuivie en ville pour être efficace, où une multiplication des doses entravera son bon usage.

Cette répartition des prises pourra être modulée en cas d'effets indésirables, dont il conviendra d'évaluer l'imputabilité de cette thérapeutique.

S'ils sont trop importants et ne sont pas diminués par la modulation du schéma de prise, une diminution de la posologie journalière pourra être envisagée. Les effets indésirables étant liés à une modulation de la sécrétion des muqueuses, la modulation de la posologie totale doit être envisagée avant d'introduire des thérapeutiques à visée corrective.

La posologie de 1 600 mg/j ayant démontré une efficacité, bien que moins étudiée, celle-ci peut être une cible appropriée pour ces patients.

La durée de prescription, au vu de l'action en maintien d'abstinence, devra être la plus longue possible. Une éducation du patient est donc primordiale. Ce produit n'étant pas remboursé, une mise en perspective des sommes économisées via l'abstinence serait un argument intéressant lors d'un entretien patient. Celui-ci peut être effectué par un pharmacien clinicien, un membre de l'équipe médicale ou paramédical (infirmier en pratique avancée).

Ces données permettent de proposer une ébauche de fiche de bon usage, disponible dans l'Annexe 12 : Fiche de bon usage devant être présentée en COMEDIMS à l'EPSM-AL en novembre 2023, qui sera présentée le 14 novembre 2023 en COMEDIMS pour une application pratique de cette étude. Cette fiche sera ensuite référencée dans le logiciel de gestion documentaire de l'établissement afin de permettre une disponibilité constante pour les utilisateurs. Une évaluation de l'évolution des pratiques sera conduite, sur l'année 2024, afin d'évaluer l'évolution de l'hétérogénéité des pratiques, complétée par un recueil du ressenti des prescripteurs, tant sur l'évolution des effets indésirables que sur leur aisance à proposer cette solution thérapeutique.

#### **VII. Conclusion**

Malgré des études sur l'efficacité de la NAC dans les troubles de l'usage de substances, depuis le milieu des années 2000, peu de certitudes s'en dégagent. Outre les différences méthodologiques et les faibles niveaux de certitude de la cotation GRADE, les résultats des différentes études ne sont pas unanimes. L'efficacité de la NAC resterait donc modeste.

Bien que faible, une diminution de la consommation de divers toxiques pris indépendamment est retrouvée. La cointoxication étant davantage la norme plutôt que l'exception, cette efficacité transversale serait intéressante dans la prise en charge globale du patient, tant sur le versant addictif que dans une prise en charge plus globale de la pathologie duelle.

Cette absence de consensus se retrouve dans la pratique avec une grande variabilité de schémas de prescriptions. Les posologies prescrites sont plutôt homogènes, bien qu'en deçà de la dose journalière de <u>2 400 mg</u>, plus évaluée dans la littérature. Une division <u>bijournalière</u> des doses pourrait favoriser l'observance du patient. Une durée des prescriptions serait également à réévaluer. En effet, le traitement semblant davantage pertinent en aide au maintien de l'abstinence, une utilisation au <u>long court</u> doit être, autant que possible, envisagée.

Ce protocole doit être présenté en COMEDIMS en novembre 2023, synthétisé par une fiche de bon usage, reprenant les indications, la posologie et le rythme d'administration. Cette fiche, accompagnant de manière pratique le bon usage et la sensibilisation, permet son utilisation au-delà de la validation pharmaceutique.

L'un des freins à son utilisation serait sa tolérance, dans laquelle il convient d'évaluer l'imputabilité de la NAC, pour laquelle une modulation de la répartition journalière des doses pourrait être envisagée avant une réévaluation de la posologie.

Son absence de remboursement par la sécurité sociale est un autre frein à son utilisation en ville par le patient. Néanmoins le prix de la NAC est à mettre en perspective avec l'économie générée par une abstinence.

Une éducation du patient sur le bénéfice attendu par la NAC modulerait ces facteurs limitant la prise, notamment via l'explication du bénéfice attendu et des éventuels effets indésirables.

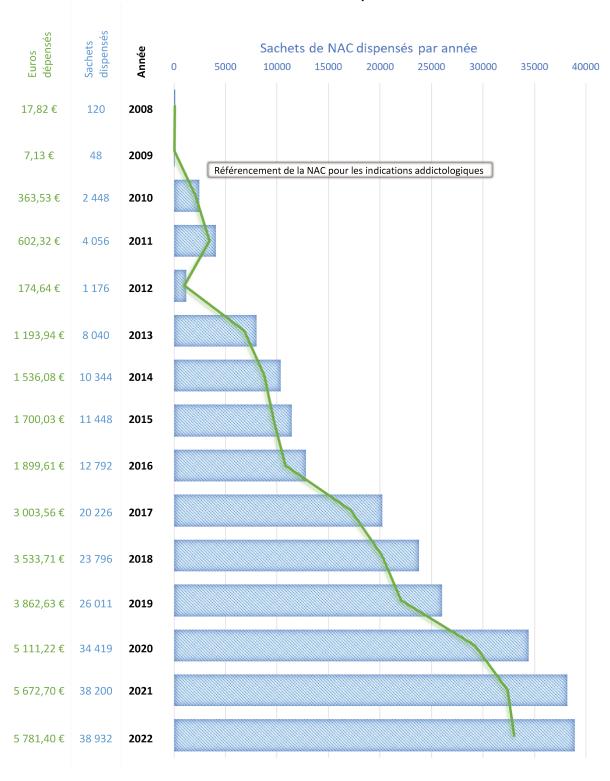
Ainsi, le pharmacien pourrait trouver sa place dans une éducation thérapeutique transversale, permettant d'améliorer l'adhésion du patient à ce traitement, et ainsi diminuer son risque de rechute sur sa consommation de toxiques. Cela contribuerait ainsi à une meilleure santé du patient comme de la santé publique au vu de l'impact sociétal de ces intoxications.

### **ANNEXES**

Annexe 1 : Consommation nationale de substances ou comportements addictifs

Toxique	Mode de consommation	-	n de la population française	
Alcool	Expérimentateur Quotidien	86,5 % 10 %	(2017) <sup>155</sup>	
	Durant l'année	47,2 %	(2019)156	
Jeu de hasard	Hebdomadaire	28,6 %	(2022) <sup>7</sup>	
Jeu de Hasaru	A risque modéré	4,4 %	Des consommateurs	
	Excessif	1,6 %	annuels (2019) <sup>156</sup>	
	Expérimentateur :			
	Hommes	81 %	(2010) <sup>157</sup>	
Tabac	Femmes	67 %	J	
	Consommateur	31,9 %	(2024)158	
	Quotidien	25,3 %	(2021) <sup>158</sup>	
0	Expérimentateur	47,3 %	(2.022)150	
Cannabis	>10/mois	10,6 %	(2022) <sup>159</sup>	
Calmant (Dansana)	Expérimentateur	8,7 %	(2.24.7)160	
Solvant (Poppers)	Durant l'année	5,5 %	(2017) <sup>160</sup>	
	Expérimentateur	5,6 %		
Cocaïne	Durant l'année	600 000 Personnes	(2017) <sup>161</sup>	
	Usagers	42 800 Personnes		
Champignons	Expérimentateur	5,3 %	(2017) <sup>162</sup>	
	Durant l'année	0,3 %	_	
Ecstasy	Expérimentateur	5 %	(2018) <sup>163</sup>	
	Durant l'année	1 %		
LSD	Expérimentateur	2,7 %	(2017) <sup>162</sup>	
	Durant l'année	0,4 %	_	
Amphétamines	Expérimentateur	2,2 %	(2018) <sup>163</sup>	
Amphiciannics	Durant l'année	0,3 %		
Héroïne	Expérimentateur	1,3 %	(2017) <sup>164</sup>	
nerome	Usagers	0,3 %	(2017)	
Kétamine Médicaments non opiacés Nouveaux produits	Pas de donné	e <sup>162,165,166</sup>		
de synthèse	J			

Annexe 2 : Consommation annuelle de NAC et sommes dépensées à l'EPSM-AL



0,00 € 1 000,00 € 2 000,00 € 3 000,00 € 4 000,00 € 5 000,00 € 6 000,00 € 7 000,00 €  $Prix \ d\acute{e}pens\acute{e} \ annuellement \ TTC \ ^*$ 

<sup>\*</sup> Estimation sur la base du prix 2023 (0,135 € HT/sachet, 0,1485 € TTC/sachet)



N-acétylcystéine en addictologie : Point de la littérature et de la pratique à l'EPSM AL nécessité d'indications définies et protocolisées

> Modèle : rgpd-ssi-820 Page 1 sur 2

# NOTE D'INFORMATION

# RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Vous avez été admis dans notre établissement avant le 01/01/2023 et vous avez reçu de la n-acétylcystéine ? Dans le cadre de notre recherche, nous voudrions analyser les données recueillies lors de votre passage.

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude. Elle ne demande aucun autre examen ou consultation, aucune intervention de votre part.

Vous êtes bien sûr libre de ne pas participer. Prenez le temps de lire cette note

- Vous êtes bien sûr libre de ne pas participer. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à nous contacter pour avoir des renseignements complémentaires (tel: 03.28.38.51.19 mail: elisabeth.zawadzki@ghtpsy-npdc.fr). Si vous ne souhaitez pas participer à la recherche, nous vous invitons à vous rapprocher du
- cadre du service qui vous fournira un document à nous retourner complété et signé. Si vous êtes d'accord pour participer, vous n'avez aucune démarche à accomplir.
- Le but de la recherche

Pour certaines addictions les patients ne disposent d'aucune aide à l'abstinence. La n-acétylcystéine (NAC) serait intéressante dans cette indication, cette étude cherche à savoir si elle est efficace, sur quelles addictions et à quelle dose.

 Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment?
 Seront recueillis: la date de naissance, le poids, les consommations et les posologies de NAC utilisées afin d'étudier d'éventuelles corrélations entre ces éléments.

3. Confidentialité des données

Les données recueillies dans le cadre de cette étude seront réunies sur un fichier informatique sécurisé par mot de passe, (ne quittant pas les serveurs sécurisés de l'EPSM) permettant leur traitement par l'EPSM. Les données vous concernant seront anonymisées, c'est-à-dire que votre nom, adresse, ou toute donnée permettant de vous retrouver ne seront pas présentes sur la base de données finales. Ce travail fait l'objet d'une thèse, le recueil des données sera réalisé par Timothée Lorgnier, interne en pharmacie hospitalière. La base de données sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous

> disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir des informations sur la communication des informations, le RGPD et l'exercice de vos droits vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier de Territoire de Psychiatrie du Nord Pas-de-Calais à l'adresse suivante : protection.donnees@ghtpsy-npdc.fr.

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : www.cnil.fr.

Les bases légales de ce traitement de données sont l'intérêt pour la santé publique et le consentement.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix, à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès de la personne qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Acceptation et interruption de votre participation

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche

Dans le cas où vous seriez d'accord pour participer, vous n'avez aucune démarche à accomplir, et vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

En l'absence d'opposition / refus de votre part sous un délai de 3 semaines après réception de la présente note, nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche. Vous pouvez également vous opposer à cette participation remplissant le formulaire disponible auprès du cadre du service qui nous le retournera.

Comment cette recherche est-elle encadrée?

Ų.

Le responsable de la recherche, l'EPSM Agglomération Lilloise, a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen ° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD) sous la disposition MR-004 dont l'EPSM Agglomération Lilloise s'est déclaré conforme auprès de la CNIL.

Fait à Saint André le 01/01/2023Timothée Lorgnier ,  $\mathcal{L}$ 

# Annexe 4 : Formulaire d'opposition à remplir par le patient et à retourner au service de pharmacie de l'EPSM-AL

Formulaire d'opposition
(À envoyer uniquement si vous vous opposez à la participation à cette étude)
NOM/Prénom du patient :  Date de naissance :/
☐ Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche :
« N-acétylcystéine en addictologie : Point de la littérature et de la pratique à l'EPSM AL nécessité d'indications définies et protocolisées»
Signature ( <i>Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé</i> ) :
Formulaire à renvoyer au :
Service Pharmacie
EPSM Agglomération Lilloise
à l'attention de Timothée Lorgnier
1 Rue de Lommelet
59350 Saint-André

Annexe 5 : Facteurs pouvant avoir modulé le niveau de certitude GRADE par fréquence

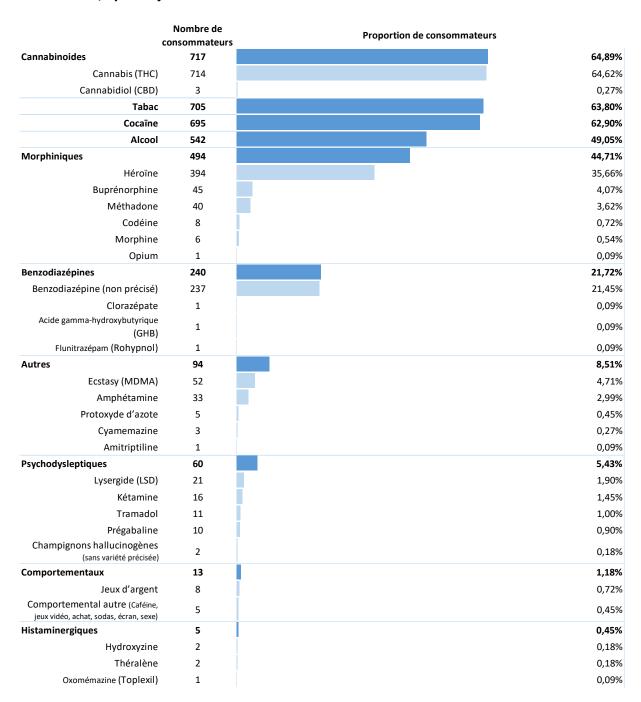
Biais	Fréquence		Po	urcentage	
Absence de marqueur objectif de prise	18				72%
Résultats secondaires	12				48%
Incitation financière à la présentation aux rendez vous de suivis	10				40%
Population <30 patients	10				40%
Biais méthodologique unique à l'étude	h				24%
Critères d'inclusion des patients	4				16%
Durée <7 jours	4				16%
Placebo absent ou pouvant être décelé par le patient	4				16%
Absence d'aveugle	3				12%
Echelle d'addiction non dédiée à la population ou au toxique	3				12%
Abstinence rapportée par le patient sans confirmation biologique	)				8%
Simple aveugle	2				8%

Annexe 6 : Diagnostics des patients admis en addictologie dans l'EPSM-AL de 2010 à 2022

# Diagnostics (grille CIM10)

Addictions		Affections psychiatriq comorbides	Affections psychiatriques comorbides		Conséquences somatiques	
Opiacés	1591	Trouble de la personnalité sans précision	827	Cirrhose	42	
Cannabis	948	Trouble de la personnalité :		Hépatite C	26	
Sédatifs	723	Explosive	151	Névrite alcoolique	14	
Cocaïne	187	Impulsive	120	Abcès cutané	8	
Multiples	156	Borderline	119	Fibrose alcoolique	4	
Alcool	130	Dyssociale	115	Gastrite alcoolique	4	
Stimulant	58	Schizophrénie	268	Pancréatite alcoolique	2	
Tabac	17	Trouble anxieux et associés	197	Contamination VIH	2	
Jeu	4	Dépression	137			
Hallucinogènes	2	Bipolarité	47			
		Trouble schizo-affectif	18			

Annexe 7 : Détail de la consommation de substances ou comportement addictif par patient au sein de l'EPSM AL, ayant reçu de la NAC de 2010 à 2022

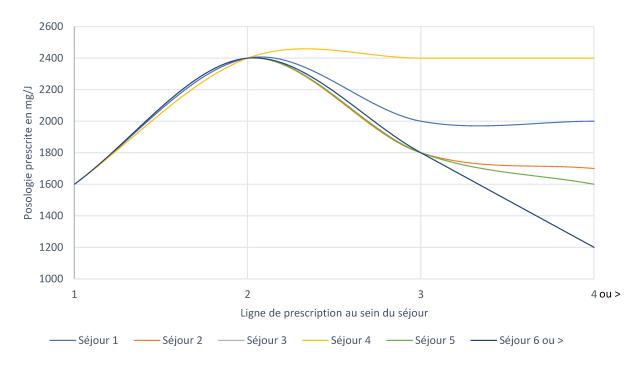


Annexe 8 : Moments de prise de NAC et nombre de prescriptions associées à l'EPSM-AL

Moments de prises journalières	Nombre de prescriptions	Moments de prises journalières	Nombre de prescriptions	Moments de prises journalières	Nombre de prescriptions
1-0-0	4	3-2-2-3	1	3-4-3-3-3	4
0-1-0	4	3-3-3-2	3	3-4-3-3-4	1
0-0-1	7	3-3-3	1 043	3-4-3-4-3	7
2-0-0	4	3-4-3-4	1	3-4-4-3-3	4
0-2-0	19	3-4-4-4	2	3-4-4-3-4	1
0-0-2	7	4-3-3-3	1	3-4-4-3	1
3-0-0	7	4-3-4-3	2	4-3-3-3	5
0-3-0	9	4-3-4-5	1	4-3-3-4-3	2
0-0-3	26	4-4-3-3	1	4-3-4-3-3	3
4-0-0	1	4-4-4-2	1	4-3-4-3-4	7
0-4-0	5	4-4-4-3	1	4-4-3-3-4	1
0-0-4	7	4-4-4-4	75	4-4-3-4-3	6
1-1-0	6	4-5-5-4	1	4-4-4-3-3	4
1-0-1	10	4-6-4-4	1	1-1-1-1-1	1
2-0-2	9	4-6-4-6	1	2-2-2-2-2	1
0-2-2	1	1-1-1-1	3	3-3-3-3-3	1
3-0-3	12	1-2-2-2	1	(1)	1
0-3-3	1	2-1-2-1-2	2	(1)x3	1
4-0-4	2	2-2-1-1-2	1	(1)x4	1
0-4-4	1	2-2-1-2-1	2	(1)x12	1
6-0-6	3	2-2-2-2	122	(2)x2	1
1-1-1	<b>172</b>	2-2-3-2-2	3	(2)x3	23
1-1-2	2	2-2-3-3-2	1	(2)x4	11
2-1-2	1	2-2-3-3-3	2	(3)x3	5
2-2-2	260	2-3-1-2-4	1	(3)x4	12
2-2-4	1	2-3-2-2	3	(3)x5	2
2-2-5	1	2-3-2-2-3	2	(3)x6	1
2-3-4	1	2-3-2-3-2	8	(4)	1
3-2-2	1	2-3-2-3-3	2	(4)x3	4
3-3-3	344	2-3-2-4-3	1	(4)x4	2
3-4-3	2	2-3-3-2-3	1	(4)/4	2
3-5-5	2	3-2-2-2	11		
4-4-4	188	3-2-2-2	1		
4-4-5	1	3-2-2-3	2		
4-5-4	1	3-2-3-2	5		
5-5-5	2	3-2-3-2-3	10		
6-6-6	2	3-2-3-2-3	1		
0-0-0-2	2	3-2-3-3-3	1		
0-0-2-2	2	3-3-1-3-1	1		
0-0-2-2	1	3-3-2-2-2	3		
0-2-2-2	1	3-3-2-2-3	1		
0-3-3-3	2				
1-1-1-1	56	3-3-2-3-2 3-3-2-3-3	15 11		
	56 1		2		
1-2-2-1	7	3-3-3-2-2	7		
2-2-2-2		3-3-3-2-3			
2-3-2-3	1	3-3-3-3-2	3		
2-1-2-1	952	3-3-3-3	61		
2-2-1-2	1	3-3-3-4-3	1		
2-3-3-3	4	3-3-4-3-4	1	I	

Annexe 9 : Posologies prescrites en fonction du séjour et de la ligne de prescription au sein du séjour

#### Représentation graphique :



#### Valeurs numériques :

Numéro du séjour	Ligne de prescription (dans le séjour)	n	Moyenne	Ecart type	Médiane
1	1	1084	1 634,13	549,64	1 600
1	2	674	2 166,47	615,31	2 400
1	3	208	2 114,42	779,31	2 000
1	4 ou plus	106	1 935,85	918,20	2 000
2	1	381	1 754,86	587,82	1 600
2	2	236	2 153,39	565,41	2 400
2	3	60	2 093,33	800,40	1 800
2	4 ou plus	32	1 818,75	906,41	1 700
3	1	168	1 750,00	534,22	1 600
3	2	113	2 246,02	520,31	2 400
3	3	34	1 958,82	614,53	1 800
3	4 ou plus	13	1 446,15	887,52	1 600
4	1	103	1 776,70	528,63	1 600
4	2	66	2 257,58	432,19	2 400
4	3	19	2 063,16	861,66	2 400
4	4 ou plus	14	2 257,14	864,44	2 400
5	1	65	1 806,15	549,97	1 600
5	2	39	2 276,92	398,99	2 400
5	3	9	1 933,33	787,40	1 800
5	4 ou plus	9	1 733,33	565,69	1 600
6 ou plus	1	138	1 826,09	563,01	1 600
6 ou plus	2	72	2 158,33	531,74	2 400
6 ou plus	3	15	1 973,33	589,75	1 800
6 ou plus	4 ou plus	7	1 485,71	671,88	1 200

Annexe 10 : Estimation de la valeur prescrite, indépendamment de la consommation de tabac et d'alcool, en fonction du séjour et de la ligne de prescription au sein du séjour

Numéro du séjour	Ligne de prescription (dans le séjour)	Estimation
1	1	1 632,85
1	2	2 177,16
1	3	2 120,53
1	4 ou plus	1 899,51
2	1	1 739,45
2	2	2 180,19
2	3	2 114,41
2	4 ou plus	1 784,68
3	1	1 742,67
3	2	2 262,62
3	3	1 957,68
3	4 ou plus	1 478,74
4	1	1 783,30
4	2	2 283,34
4	3	2 052,19
4	4 ou plus	2 247,69
5	1	1 804,33
5	2	2 340,18
5	3	1 999,42
5	4 ou plus	1 844,73
6 ou plus	1	1 805,61
6 ou plus	2	2 219,96
6 ou plus	3	1 996,32
6 ou plus	4 ou plus	1 643,29

# Annexe 11 : Comparaison de la posologie prescrite, en fonction de la ligne de prescription, séjour par séjour

Au sein de ces tableaux, la colonne « Estimation » représente la variation de posologie à patient identique, même numéro de séjour, uniquement en fonction du numéro de prescription.

La colonne « *p-value* » représente la probabilité de rejeter à tort l'hypothèse d'égalité. Les valeurs hautes et basses détaillent l'amplitude de l'estimation.

#### Comparaison de la posologie prescrite, en fonction de la ligne de prescription pour le séjour n°1 :

	Comparaison des lignes de prescrip (dans le séjour)	tion	Estimation	p-value	Valeur basse	Valeur Haute
Séjour n°1	2	1	544,32	<0,0001	495,40	593,24
	2	3	56,63	0,1744	-25,11	138,37
	2	4	277,66	<0,0001	149,84	405,48
	3	1	487,69	<0,0001	403,99	571,38
	3	4	221,03	0,0011	88,03	354,02
	4	1	266,66	<0,0001	140,47	392,85

En moyenne, la posologie augmente de la prescription 1 à la prescription 2 de 544 mg environ (IC95 % [495 ; 593], p<0,0001). Pas de mise en évidence de différence entre les posologies moyennes des prescriptions 2 et 3 (p=0,17).

En moyenne, la posologie diminue de la prescription 3 à la prescription 4 ou plus de 221 mg environ (IC95 % [88; 354], p=0,001).

#### Comparaison de la posologie prescrite, en fonction de la ligne de prescription pour le séjour n°2 :

Séjour n°2	Comparaison des (dans le séjour)	lignes de	prescription	Estimation	p-value	Valeur basse	Valeur Haute
	2		1	440,75	<0,0001	358,96	522,53
	2		3	65,79	0,3880	-83,63	215,20
	2		4	395,51	0,0005	171,37	619,66
	3		1	374,96	<0,0001	223,16	526,77
	3		4	329,73	0,0061	94,26	565,19
	4		1	45,23	0,6886	-176,01	266,47

En moyenne, la posologie augmente de la prescription 1 à la prescription 2 de 441 mg environ (IC95 % [359 ; 523], p<0,0001). Pas de mise en évidence de différence entre les posologies moyennes des prescriptions 2 et 3 (p=0,39).

En moyenne, la posologie diminue de la prescription 3 à la prescription 4 ou plus de 330 mg environ, (IC95 % [94; 565], p=0,006).

#### Comparaison de la posologie prescrite, en fonction de la ligne de prescription pour le séjour n°3 :

	Comparaison des lignes de (dans le séjour)	prescription	Estimation	p-value	Valeur basse	Valeur Haute
	2	1	519,95	<0,0001	400,93	638,97
Séjour n°3	2	3	304,94	0,0029	104,30	505,59
	2	4	783,88	<0,0001	433,38	1 134,38
	3	1	215,00	0,0401	9,7681	420,24
	3	4	478,94	0,0093	117,85	840,02
	4	1	-263,93	0,1364	-611,31	83,45

En moyenne, la posologie augmente de la prescription 1 à la prescription 2 de 520 mg environ, (IC95 % [401; 639], p<0,0001). En moyenne, la posologie diminue de la prescription 2 à la prescription 3 de 305 mg environ, (IC95 % [104; 506], p=0,003). En moyenne, la posologie diminue de la prescription 3 à la prescription 4 ou plus de 479 mg environ, (IC95 % [118; 840], p=0,009).

#### Comparaison de la posologie prescrite, en fonction de la ligne de prescription pour le séjour n°4 :

	Comparaison des lignes (dans le séjour)	de prescription	Estimation	p-value	Valeur basse	Valeur Haute
	2	1	500,05	<0,0001	345,45	654,65
Séjour n°4	2	3	231,15	0,0903	-36,36	498,66
	2	4	35,66	0,8455	-323,13	394,44
	3	1	268,89	0,0534	-3,91	541,70
	3	4	-195,50	0,3174	-578,82	187,83
	4	1	464,39	0,0099	111,81	816,97

En moyenne, la posologie augmente de la prescription 1 à la prescription 2 de 500 mg environ (C95 % [345 ; 655], p<0,0001). Pas de mise en évidence de différence entre les posologies moyennes des prescriptions 2 et 3 (p=0,09).

Pas de mise en évidence de différence entre les posologies moyennes des prescriptions 3 et 4 ou plus (p=0,32).

#### Comparaison de la posologie prescrite, en fonction de la ligne de prescription pour le séjour n°5 :

	Comparaison des lignes de prescription (dans le séjour)		Estimation	p-value	Valeur basse	Valeur Haute
Séjour n°5	2	1	535,84	<0,0001	336,48	735,20
	2	3	340,76	0,08	-43,73	725,25
	2	4	495,45	0,03	34,30	956,60
	3	1	195,09	0,33	-194,53	584,70
	3	4	154,69	0,55	-352,38	661,75
	4	1	40,40	0,86	-411,19	491,99

En moyenne, la posologie augmente de la prescription 1 à la prescription 2 de 536 mg environ, (IC95 % [336 ; 735], p<0,0001). Pas de mise en évidence de différence entre les posologies moyennes des prescriptions 2 et 3 (p=0,08).

Pas de mise en évidence de différence entre les posologies moyennes des prescriptions 3 et 4 ou plus (p=0,55).

#### Comparaison de la posologie prescrite, en fonction de la ligne de prescription pour le séjour n°6 ou > :

	Comparaison des lignes de prescri (dans le séjour)	ption	Estimation	p-value	Valeur basse	Valeur Haute
	2	1	414,35	<0,0001	272,77	555,94
Séjour n°6	2	3	223,64	0,1359	-70,31	517,60
	2	4	576,67	0,016	109,11	1044,23
	3	1	190,71	0,20	-102,39	483,82
	3	4	353,03	0,17	-146,61	852,66
	4	1	-162,31	0,49	-621,05	296,42

En moyenne, la posologie augmente de la prescription 1 à la prescription 2 de 414 mg environ, (IC95 % [273 ; 556], p<0,0001). Pas de mise en évidence de différence entre les posologies moyennes des prescriptions 2 et 3 (p=0,14).

Pas de mise en évidence de différence entre les posologies moyennes des prescriptions 3 et 4 ou plus (p=0,17).

#### FICHE DE BON USAGE N°

Novembre 2023

#### Bon usage de la N-Acétylcystéine (NAC) en addictologie

#### 1. Forme et présentation :

Sachet de poudre de 200 mg de NAC à diluer dans l'eau

#### 2. Indications en addictologie, connues et validées dans la littérature

(les modalités de référencement de la NAC à l'EPSM-AL n'autorisent pas sa prescription à visée somatique)

Cocaïne diminution du *craving* et maintien d'abstinence
 Cannabis diminution du *craving* et maintien d'abstinence

Alcool diminution de la consommation

Méthamphétamine diminution du *craving* 

Tabac maintien d'abstinence

Jeux d'argent diminution de la sévérité de l'addiction

La prescription en cas de cointoxication est possible.

La NAC agissant sur le circuit de la récompense, un spectre d'action plus large est envisageable, ainsi cette fiche ne présente que les indications validées par la littérature.

Prescription pédiatrique possible.

La prescription en cas de pathologie psychiatrique associée est possible, la NAC montrant une efficacité modeste sur la schizophrénie en sus d'antipsychotiques.

#### 3. Posologie cible et répartition journalière

Posologie cible:

2 400 mg/j en deux prises par jour : 1 200-0-1 200

Soit 12 sachets/j 6-0-6

En cas d'effets indésirables : moduler la répartition journalière des prises.

Si ce n'est pas efficace : diminution possible jusqu'à 1 600 mg/j, efficacité non évaluée en deçà

#### 4. Effets indésirables

Inconfort intestinal : diarrhée, ballonnement, exsudations diverses

#### 5. Contre-indications relatives:

Asthme, BPCO, MICI (Crohn, Rectocolites Hémorragiques), diabète pour les formes contenant du sucre

Sources : voir thèse Timothée Lorgnier, disponible sur demande à la pharmacie de l'EPSM



#### Références

- 1. Qu'est-ce qu'une addiction? | MILDECA. https://www.drogues.gouv.fr/quest-ce-quune-addiction.
- 2. Clegg, B. Portrait d'un fumeur de crack en jeune homme. (Babel, 2015).
- Online World Drug Report 2023 Latest data and trend analysis Global magnitude of drug use. United Nations: Office on Drugs and Crime //www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2023-online-segment.html.
- 4. Online World Drug Report 2023 Latest data and trend analysis. *United Nations: Office on Drugs and Crime* //www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr-2023-online-segment.html.
- 5. Drugs. WHO https://www.who.int/health-topics/drugs-psychoactive.
- 6. UNITED NATIONS New York, 2022 World Drug Report 2022, Booklet 1 EXECUTIVE SUMMARY POLICY IMPLICATIONS.
- Morel d'Arleux, J. et al. Drogues et addictions, chiffres clés 2022 Observatoire français des drogues et des tendances addictives. 2022
   Tendances Hors-série international, (2022).
- 8. Arrêté du 7 décembre 2022 modifiant l'arrêté du 21 juillet 2022 fixant la liste des bénéficiaires et les montants alloués par le fonds de lutte contre les addictions au titre de l'année 2022.
- 9. MILDECA | MILDECA. https://www.drogues.gouv.fr/.
- 10. Projet de loi de finances pour 2022 : Direction de l'action du Gouvernement Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (Mildeca). Sénat https://www.senat.fr/rap/a21-166-3/a21-166-3.html (2023).
- Berbesson, M. Recommandations de bonnes pratiques professionnelles La participation des usagers dans les établissements médicosociaux relevant de l'addictologie. 96 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/reco\_addictologie\_anesm.pdf (04/10).
- 12. L'EPSM de l'agglomération lilloise. Etablissements Public de Santé Mentale Agglomération Lilloise https://www.epsm-al.fr/epsm.
- 13. Suter, M., Strik, W. & Moggi, F. Depressive symptoms as a predictor of alcohol relapse after residential treatment programs for alcohol use disorder. *J. Subst. Abuse Treat.* 41, 225–232 (2011).
- 14. Darke, S. et al. Factors associated with 12 months continuous heroin abstinence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). J. Subst. Abuse Treat. 28, 255–263 (2005).
- Pasareanu, A. R., Vederhus, J.-K., Opsal, A., Kristensen, Ø. & Clausen, T. Improved drug-use patterns at 6 months post-discharge from inpatient substance use disorder treatment: results from compulsorily and voluntarily admitted patients. BMC Health Serv. Res. 16, 291 (2016).
- 16. McKetin, R. et al. Predicting abstinence from methamphetamine use after residential rehabilitation: Findings from the Methamphetamine Treatment Evaluation Study. *Drug Alcohol Rev.* 37, 70–78 (2018).
- 17. Andersson, H. W., Wenaas, M. & Nordfjærn, T. Relapse after inpatient substance use treatment: A prospective cohort study among users of illicit substances. *Addict. Behav.* 90, 222–228 (2019).
- 18. Gil-Rivas, V., Prause, J. & Grella, C. E. Substance use after residential treatment among individuals with co-occurring disorders: the role of anxiety/depressive symptoms and trauma exposure. *Psychol. Addict. Behav. J. Soc. Psychol. Addict. Behav.* 23, 303–314 (2009).
- 19. Résumé des caractéristiques du produit BACLOFENE ZENTIVA 10 mg, comprimé sécable Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64073783&typedoc=R.
- 20. Résumé des caractéristiques du produit VALIUM 10 mg, comprimé sécable Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60290800&typedoc=R.
- Résumé des caractéristiques du produit NICORETTE MICROTAB 2 mg, comprimé sublingual Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65735898&typedoc=R.
- 22. Résumé des caractéristiques du produit NICOPATCHLIB 7 mg/24 heures, dispositif transdermique Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66413409&typedoc=R.
- 23. Résumé des caractéristiques du produit SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68945058&typedoc=R.
- 24. Résumé des caractéristiques du produit METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml, sirop Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67255773&typedoc=R.
- 25. Résumé des caractéristiques du produit METHADONE AP-HP 1 mg, gélule Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67296909&typedoc=R.
- 26. Soyka, M. Nalmefene for the treatment of alcohol use disorders: recent data and clinical potential. *Expert Opin. Pharmacother.* 17, 619–626 (2016).
- 27. Santos, G.-M. *et al.* Targeted Oral Naltrexone for Mild to Moderate Alcohol Use Disorder Among Sexual and Gender Minority Men: A Randomized Trial. *Am. J. Psychiatry* 179, 915–926 (2022).
- 28. Garofoli, M. Adolescent Substance Abuse. Prim. Care Clin. Off. Pract. 47, 383–394 (2020).
- 29. Miller, W. R. & Rollnick, S. Meeting in the middle: motivational interviewing and self-determination theory. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 9, 25 (2012).
- 30. RCP ACETYLCYSTEINE SANDOZ CONSEIL 200 mg, granulés pour solution buvable en sachet-dose 67494823 BDM ANSM. https://m.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/rcp-67494823-4#!rcp-61889660-4.
- 31. Résumé des caractéristiques du produit HIDONAC 5 g/25 ml, solution injectable pour perfusion Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60513655&typedoc=R.
- 32. Baker, D. A. et al. N-Acetyl Cysteine-Induced Blockade of Cocaine-Induced Reinstatement. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1003, 349–351 (2003).
- 33. Schmaal, L., Veltman, D. J., Nederveen, A., van den Brink, W. & Goudriaan, A. E. N-acetylcysteine normalizes glutamate levels in cocaine-dependent patients: a randomized crossover magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 37, 2143–2152 (2012).
- 34. Uys, J. D. & LaLumiere, R. T. Glutamate: The New Frontier in Pharmacotherapy for Cocaine Addiction. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 7, 482–491.
- 35. Rousseaux, G., Fournier, P., Bubrovszky, M. & Zawadzki, É. Off-label use of medications: a focus on some drugs used in psychiatry and addiction. *J. Pharm. Clin.* 35, 177–187 (2016).
- 36. Autorisation de mise sur le marché (AMM). *Ministère de la Santé et de la Prévention* https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-de-mise-sur-le-marche-amm (2023).
- 37. Chapitre III: Prix et agrément. (Articles L5123-1 à L5123-8) Légifrance https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006171368/#LEGISCTA000006171368.
- 38. Wise, R. A. & Rompre, P.-P. Brain Dopamine and Reward. Annu. Rev. Psychol. 40, 191-225 (1989).
- 39. Yamaguchi, T., Sheen, W. & Morales, M. Glutamatergic neurons are present in the rat ventral tegmental area: Glutamatergic neurons in the VTA. *Eur. J. Neurosci.* 25, 106–118 (2007).

- 40. Chen, W. Neural circuits provide insights into reward and aversion. Front. Neural Circuits 16, 1002485 (2022).
- 41. Hnasko, T. S., Hjelmstad, G. O., Fields, H. L. & Edwards, R. H. Ventral Tegmental Area Glutamate Neurons: Electrophysiological Properties and Projections. *J. Neurosci.* 32, 15076–15085 (2012).
- 42. Yamaguchi, T., Wang, H.-L., Li, X., Ng, T. H. & Morales, M. Mesocorticolimbic Glutamatergic Pathway. J. Neurosci. 31, 8476–8490 (2011).
- 43. Engelmann, J. M. et al. Neural substrates of smoking cue reactivity: A meta-analysis of fMRI studies. NeuroImage 60, 252-262 (2012).
- 44. Bordet, R., Carton, L., Deguil, J. & Dondaine, T. Chapitre 11 Approche pharmacologique de la récompense et de la dépendance. in *Neuropsychopharmacologie* (eds. Bordet, R., Carton, L., Deguil, J. & Dondaine, T.) 135–147 (Elsevier Masson, 2019). doi:10.1016/B978-2-294-75299-5.00011-3.
- 45. Liu, Z.-H., Shin, R. & Ikemoto, S. Dual Role of Medial A10 Dopamine Neurons in Affective Encoding. *Neuropsychopharmacology* 33, 3010–3020 (2008).
- 46. Kalivas, P. W. The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. Nat. Rev. Neurosci. 10, 561-572 (2009).
- 47. Cornish, J. L. & Kalivas, P. W. Glutamate Transmission in the Nucleus Accumbens Mediates Relapse in Cocaine Addiction. *J. Neurosci.* 20, RC89–RC89 (2000).
- 48. Niedzielska-Andres, E. *et al.* Cocaine use disorder: A look at metabotropic glutamate receptors and glutamate transporters. *Pharmacol. Ther.* 221, 107797 (2021).
- 49. Knackstedt, L. A. & Kalivas, P. W. Glutamate and reinstatement. Curr. Opin. Pharmacol. 9, 59-64 (2009).
- 50. Warr, O., Takahashi, M. & Attwell, D. Modulation of extracellular glutamate concentration in rat brain slices by cystine-glutamate exchange. *J. Physiol.* 514, 783–793 (1999).
- 51. Rimmele, T. S. & Rosenberg, P. A. GLT-1: The elusive presynaptic glutamate transporter. Neurochem. Int. 98, 19–28 (2016).
- 52. Fischer-Smith, K. D., Houston, A. C. W. & Rebec, G. V. Differential effects of cocaine access and withdrawal on glutamate type 1 transporter expression in rat nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience* 210, 333–339 (2012).
- 53. Spencer, S. & Kalivas, P. W. Glutamate Transport: A New Bench to Bedside Mechanism for Treating Drug Abuse. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 20, 797–812 (2017).
- 54. Knackstedt, L. A., Melendez, R. I. & Kalivas, P. W. Ceftriaxone Restores Glutamate Homeostasis and Prevents Relapse to Cocaine Seeking. *Biol. Psychiatry* 67, 81–84 (2010).
- 55. Reissner, K. J. *et al.* Glutamate transporter GLT-1 mediates N-acetylcysteine inhibition of cocaine reinstatement: GLT-1 mediates reinstatement. *Addict. Biol.* 20, 316–323 (2015).
- 56. Logan, C. N., LaCrosse, A. L. & Knackstedt, L. A. Nucleus accumbens GLT-1a overexpression reduces glutamate efflux during reinstatement of cocaine-seeking but is not sufficient to attenuate reinstatement. *Neuropharmacology* 135, 297–307 (2018).
- 57. Baker, D. A. et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. Nat. Neurosci. 6, 743–749 (2003)
- 58. Moran, M. M., McFarland, K., Melendez, R. I., Kalivas, P. W. & Seamans, J. K. Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 25, 6389–6393 (2005).
- 59. Kätzel, D., Wolff, A. R., Bygrave, A. M. & Bannerman, D. M. Hippocampal Hyperactivity as a Druggable Circuit-Level Origin of Aberrant Salience in Schizophrenia. *Front. Pharmacol.* 11, 486811 (2020).
- 60. Baker, D. A., Xi, Z.-X., Shen, H., Swanson, C. J. & Kalivas, P. W. The Origin and Neuronal Function of In Vivo Nonsynaptic Glutamate. *J. Neurosci.* 22, 9134–9141 (2002).
- 61. Bridges, R. J., Natale, N. R. & Patel, S. A. System xc- cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS: System xc- cystine/glutamate antiporter. *Br. J. Pharmacol.* 165, 20–34 (2012).
- 62. McClure, E. A., Gipson, C. D., Malcolm, R. J., Kalivas, P. W. & Gray, K. M. Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. *CNS Drugs* 28, 95–106 (2014).
- 63. Brown, R. M., Kupchik, Y. M. & Kalivas, P. W. The story of glutamate in drug addiction and of N-acetylcysteine as a potential pharmacotherapy. *JAMA Psychiatry* 70, 895–897 (2013).
- 64. Duncan, N. W. *et al.* Glutamate Concentration in the Medial Prefrontal Cortex Predicts Resting-State Cortical-Subcortical Functional Connectivity in Humans. *PLoS ONE* 8, e60312 (2013).
- 65. Knackstedt, L. A. *et al.* Extinction Training after Cocaine Self-Administration Induces Glutamatergic Plasticity to Inhibit Cocaine Seeking. *J. Neurosci.* 30, 7984–7992 (2010).
- 66. Jastrzębska, J., Frankowska, M., Filip, M. & Atlas, D. N-acetylcysteine amide (AD4) reduces cocaine-induced reinstatement. *Psychopharmacology (Berl.)* 233, 3437–3448 (2016).
- 67. Wood, M. R., Hopkins, C. R., Brogan, J. T., Conn, P. J. & Lindsley, C. W. "Molecular Switches" on mGluR Allosteric Ligands That Modulate Modes of Pharmacology. *Biochemistry* 50, 2403–2410 (2011).
- 68. D'Antoni, S. et al. Dysregulation of group-I metabotropic glutamate (mGlu) receptor mediated signalling in disorders associated with Intellectual Disability and Autism. Neurosci. Biobehav. Rev. 46, 228–241 (2014).
- 69. Moussawi, K. et al. N-Acetylcysteine Reverses Cocaine Induced Metaplasticity. Nat. Neurosci. 12, 182–189 (2009).
- 70. Luscher, C. & Malenka, R. C. NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD). *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4, a005710–a005710 (2012).
- 71. Cerebral cystine uptake: a tale of two transporters. Trends Pharmacol. Sci. 23, 299–302 (2002).
- 72. Shih, A. Y. *et al.* Cystine/glutamate exchange modulates glutathione supply for neuroprotection from oxidative stress and cell proliferation. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 10514–10523 (2006).
- 73. Piechaczyk, M. & Blanchard, J.-M. c-fis proto-oncogene regulation and function.
- 74. Stefaniuk, M. *et al.* Global brain c-Fos profiling reveals major functional brain networks rearrangements after alcohol reexposure. *Neurobiol. Dis.* 178, 106006 (2023).
- 75. Mai, H. N. *et al.* Glutathione peroxidase-1 overexpressing transgenic mice are protected from cocaine-induced drug dependence. *Neurochem. Int.* 124, 264–273 (2019).
- 76. Wu, D. et al. NF-κB Expression and Outcomes in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 94, e1687 (2015).
- 77. Pham, D. T. *et al.* Glutathione peroxidase-1 gene rescues cocaine-induced conditioned place preference in mice by inhibiting σ-1 receptor expression. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 46, 791–797 (2019).
- 78. Sałaciak, K. & Pytka, K. Revisiting the sigma-1 receptor as a biological target to treat affective and cognitive disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 132, 1114–1136 (2022).
- 79. Pinar Karapinar, S. *et al.* The effect of N-acetylcysteine and calcium hydroxide on TNF-α and TGF-β1 in lipopolysaccharide-activated macrophages. *Arch. Oral Biol.* 68, 48–54 (2016).
- 80. Idriss, H. T. & Naismith, J. H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc. Res. Tech.* 50, 184–195 (2000).
- 81. Larson, C. et al. TGF-beta: a master immune regulator. Expert Opin. Ther. Targets 24, 427–438 (2020).

- 82. Tong, J. et al. Normal glutathione levels in autopsied brain of chronic users of heroin and of cocaine. Drug Alcohol Depend. 190, 20–28 (2018).
- 83. Page, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Syst. Rev. 10, 89 (2021).
- 84. Framarin, A. & Déry, V. Les revues narratives : fondements scientifiques pour soutenir l'établissement de repères institutionnels. (2021).
- 85. Schünemann, H., Brożek, J., Guyatt, G. & Oxman, A. GRADE handbook. (2013).
- 86. GRADEproGDT. (2022).
- 87. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM- $5^{TM}$ , 5th ed. (2013).
- 88. Délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018 portant homologation de la méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, des études et évaluations dans le domaine de la santé (MR-004) Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000037187498.
- 89. LaRowe, S. D. et al. Safety and tolerability of N-acetylcysteine in cocaine-dependent individuals. Am. J. Addict. 15, 105–110 (2006).
- 90. Mardikian, P. N., LaRowe, S. D., Hedden, S., Kalivas, P. W. & Malcolm, R. J. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 31, 389–394 (2007).
- 91. Amen, S. L. *et al.* Repeated N-acetyl cysteine reduces cocaine seeking in rodents and craving in cocaine-dependent humans. *Neuropsychopharmacol. 0ff. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 36, 871–878 (2011).
- 92. LaRowe, S. D. et al. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? Am. J. Psychiatry 164, 1115-1117 (2007).
- 93. LaRowe, S. D. *et al.* A double-blind placebo-controlled trial of N-acetylcysteine in the treatment of cocaine dependence. *Am. J. Addict.* 22, 443–452 (2013).
- 94. Levi Bolin, B. *et al.* N-Acetylcysteine reduces cocaine-cue attentional bias and differentially alters cocaine self-administration based on dosing order. *Drug Alcohol Depend.* 178, 452–460 (2017).
- 95. Schulte, M. H. J. et al. The effect of N-acetylcysteine and working memory training on cocaine use, craving and inhibition in regular cocaine users: correspondence of lab assessments and Ecological Momentary Assessment. Addict. Behav. 79, 24–31 (2018).
- 96. Schulte, M. H. J. et al. The effect of N-acetylcysteine and working memory training on neural mechanisms of working memory and cue reactivity in regular cocaine users. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 287, 56–59 (2019).
- 97. Woodcock, E. A., Lundahl, L. H., Khatib, D., Stanley, J. A. & Greenwald, M. K. N-acetylcysteine reduces cocaine-seeking behavior and anterior cingulate glutamate/glutamine levels among cocaine-dependent individuals. *Addict. Biol.* 26, e12900 (2021).
- 98. Kampman, K. M. et al. Reliability and validity of the cocaine selective severity assessment. Addict. Behav. 23, 449–461 (1998).
- 99. Gray, K. M., Watson, N. L., Carpenter, M. J. & LaRowe, S. D. N-Acetylcysteine (NAC) in Young Marijuana Users: An Open-Label Pilot Study. Am. J. Addict. Am. Acad. Psychiatr. Alcohol. Addict. 19, 187–189 (2010).
- 100. Gray, K. M. et al. A double-blind randomized controlled trial of N-acetylcysteine in cannabis-dependent adolescents. Am. J. Psychiatry 169, 805–812 (2012).
- 101. Roten, A. T., Baker, N. L. & Gray, K. M. Marijuana craving trajectories in an adolescent marijuana cessation pharmacotherapy trial. *Addict. Behav.* 38, 1788–1791 (2013).
- 102. Heishman, S. J., Singleton, E. G. & Liguori, A. Marijuana Craving Questionnaire: development and initial validation of a self-report instrument. *Addiction* 96, 1023–1034 (2001).
- 103. Gray, K. M. *et al.* A randomized placebo-controlled trial of N-acetylcysteine for cannabis use disorder in adults. *Drug Alcohol Depend.* 177, 249–257 (2017).
- 104. Squeglia, L. M. et al. Alcohol use during a trial of N-acetylcysteine for adolescent marijuana cessation. Addict. Behav. 63, 172–177 (2016).
- 105. Squeglia, L. M. et al. The effect of N-acetylcysteine on alcohol use during a cannabis cessation trial. *Drug Alcohol Depend.* 185, 17–22 (2018).
- 106. Mousavi, S. G. *et al.* The efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of methamphetamine dependence: a double-blind controlled, crossover study. *Arch. Iran. Med.* 18, 28–33 (2015).
- 107. McKetin, R. et al. N-acetylcysteine (NAC) for methamphetamine dependence: A randomised controlled trial. eClinicalMedicine 38, 101005 (2021).
- 108. Grant, J. E., Kim, S. W. & Odlaug, B. L. N-Acetyl Cysteine, a Glutamate-Modulating Agent, in the Treatment of Pathological Gambling: A Pilot Study. *Biol. Psychiatry* 62, 652–657 (2007).
- 109. Back, S. E. 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 77, e1439–e1446 (2016).
- 110. Pallanti, S., DeCaria, C. M., Grant, J. E., Urpe, M. & Hollander, E. Reliability and Validity of the Pathological Gambling Adaptation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (PG-YBOCS). *J. Gambl. Stud.* 21, 431–443 (2005).
- 111. Busner, J. & Targum, S. D. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry Edgmont* 4, 28–37 (2007).
- 112. Knackstedt, L. A. *et al.* The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol. Psychiatry* 65, 841–845 (2009).
- 113. Froeliger, B. *et al.* The effects of N-Acetylcysteine on frontostriatal resting-state functional connectivity, withdrawal symptoms and smoking abstinence: A double-blind, placebo-controlled fMRI pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 156, 234–242 (2015).
- 114. Schulte, M. et al. The effect of N-acetylcysteine on brain glutamate and gamma-aminobutyric acid concentrations and on smoking cessation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Psychopharmacol. Oxf. Engl. 31, 1377–1379 (2017).
- 115. Schmaal, L. et al. Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: a double-blind placebo-controlled pilot study. Eur. Addict. Res. 17, 211–216 (2011).
- 116. Prado, E. et al. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. Redox Rep. Commun. Free Radic. Res. 20, 215–222 (2015).
- 117. McClure, E. A. et al. Tobacco use during cannabis cessation: Use patterns and impact on abstinence in a National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network study. *Drug Alcohol Depend.* 192, 59–66 (2018).
- 118. Alemi, F. Tukey's Control Chart: Qual. Manag. Health Care 13, 216-221 (2004).
- 119. De Rosa, S. c. et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection. Eur. J. Clin. Invest. 30, 915–929 (2000).
- 120. Asevedo, E., Mendes, A. C., Berk, M. & Brietzke, E. Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Rev. Bras. Psiquiatr. Sao Paulo Braz. 1999* 36, 168–175 (2014).
- 121. Deepmala, null et al. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: A systematic review. Neurosci. Biobehav. Rev. 55, 294–321 (2015).
- 122. Minarini, A. et al. N -acetylcysteine in the treatment of psychiatric disorders: current status and future prospects. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 13, 279–292 (2017).
- 123. Nocito Echevarria, M. A. et al. N-acetylcysteine for treating cocaine addiction A systematic review. *Psychiatry Res.* 251, 197–203 (2017).

- 124. Duailibi, M. S. *et al.* N-acetylcysteine in the treatment of craving in substance use disorders: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Addict.* 26, 660–666 (2017).
- 125. Sharma, R., Tikka, S. K., Bhute, A. R. & Bastia, B. K. N-acetyl cysteine in the treatment of cannabis use disorder: A systematic review of clinical trials. *Addict. Behav.* 129, 107283 (2022).
- 126. Jakuszkowiak-Wojten, K., Landowski, J., Wiglusz, M. S. & Cubała, W. J. Impulsivity in anxiety disorders. A critical review. *Psychiatr. Danub.* 27 Suppl 1, S452-455 (2015).
- 127. Faraone, S. V. Interpreting Estimates of Treatment Effects.
- 128. Xu, X. et al. The efficacy of nutritional supplements for the adjunctive treatment of schizophrenia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Res.* 311, 114500 (2022).
- 129. Xu, H. et al. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of adjunctive anti-inflammatory agents on bipolar disorder: A systemic review and network meta-analysis. Asian J. Psychiatry 80, 103394 (2023).
- 130. Nery, F. G., Li, W., DelBello, M. P. & Welge, J. A. N-acetylcysteine as an adjunctive treatment for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bipolar Disord.* 23, 707–714 (2021).
- 131. Ooi, S. L., Green, R. & Pak, S. C. N-Acetylcysteine for the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of Current Evidence. *BioMed Res. Int.* 2018, 2469486 (2018).
- 132. De Leon, J. & Diaz, F. J. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr. Res.* 76, 135–157 (2005).
- 133. Stubbs, B. et al. Association between depression and smoking: A global perspective from 48 low- and middle-income countries. J. Psychiatr. Res. 103, 142–149 (2018).
- 134. OLIEVENSTEIN, C. La drogue ou la vie. (1983).
- 135. Jeppesen, R. et al. Efficacy and safety of anti-inflammatory agents in treatment of psychotic disorders A comprehensive systematic review and meta-analysis. Brain. Behav. Immun. 90, 364–380 (2020).
- 136. Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276 (1987).
- 137. Schauer, G. L., Rosenberry, Z. R. & Peters, E. N. Marijuana and tobacco co-administration in blunts, spliffs, and mulled cigarettes: A systematic literature review. *Addict. Behav.* 64, 200–211 (2017).
- 138. Perreault, G. et al. Split- versus single-dose preparation tolerability in a multiethnic population: decreased side effects but greater social barriers. Ann. Gastroenterol. 31, 356–364 (2018).
- 139. Desai, M. & Park, T. Deprescribing practices in Canada: A scoping review. Can. Pharm. J. CPJ 155, 249-257 (2022).
- 140. Mirijello, A. et al. IDENTIFICATION AND MANAGEMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME. Drugs 75, 353-365 (2015).
- 141. Pasha, A. K., Chowdhury, A., Sadiq, S., Fairbanks, J. & Sinha, S. Substance use disorders: diagnosis and management for hospitalists. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 10, 117–126.
- 142. Connor, J. P., Gullo, M. J., White, A. & Kelly, A. B. Polysubstance use: diagnostic challenges, patterns of use and health. *Curr. Opin. Psychiatry* 27, 269–275 (2014).
- 143. Arroyo-Novoa, C. M., Figueroa-Ramos, M. I., Balas, M., Rodríguez, P. & Puntillo, K. A. Opioid and Benzodiazepine Withdrawal Syndromes in Trauma ICU Patients: A Prospective Exploratory Study. *Crit. Care Explor.* 2, e0089 (2020).
- 144. Cocaine-drugfacts National Institute on Drug Abuse.pdf.
- 145. cocaine et probleme intestinaux / PsychoACTIF. https://www.psychoactif.org/forum/t10399-p1-cocaine-probleme-intestinaux.html.
- 146. Chiew, A. L., Gluud, C., Brok, J. & Buckley, N. A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, (2018).
- 147. Résumé des Caractéristiques du Produit FLUIMUCIL ACETYLCYSTEINE 200 mg glé p sol buv en sachet sans sucre expectorant. http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0363347.htm.
- 148. Fernández-Bañares, F. Carbohydrate Maldigestion and Intolerance. Nutrients 14, 1923 (2022).
- 149. Suez, J. et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. Nature 514, 181–186 (2014).
- 150. Debras, C. et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. PLoS Med. 19, e1003950 (2022).
- 151. Huvaere, K., Vandevijvere, S., Hasni, M., Vinkx, C. & Van Loco, J. Dietary intake of artificial sweeteners by the Belgian population. *Food Addit. Contam. Part A* 29, 54–65 (2012).
- 152. ICD-11. https://icd.who.int/en.
- 153. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes CRAT : N-Acétylcystéine Grossesse et allaitement. *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes CRAT* https://www.le-crat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=acetylcysteine (2023).
- 154. Résumé des caractéristiques du produit EXOMUC 200 mg, granulés pour usage oral en sachet Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68906735&typedoc=R.
- 155. Alcool Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/alcool/.
- 156. Jeux d'argent et de hasard Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/jeux-de-hasard-et-d-argent/.
- 157. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Dépistage du tabagisme et prévention des maladies liées au tabac Janvier 2015.
- 158. Tabac et cigarette électronique Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/tabac-et-cigarette-electronique/.
- 159. Cannabis Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cannabis/.
- 160. Poppers, colles et autres solvants Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/poppers-colles-et-autres-solvants/.
- 161. Cocaïne et crack Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/cocaine-et-crack/.
- 162. Hallucinogènes Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/hallucinogenes/.
- 163. MDMA/Ecstasy Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/amphetamine/.
- 164. Héroïne et autres opiacés Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/.
- 165. Médicaments psychotropes Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/medicaments-psychotropes/.
- 166. Nouveaux produits de synthèse Synthèse des connaissances OFDT. https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/nouveaux-produits-de-synthese/.

# Université de Lille FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

#### Année Universitaire 2022/2023

Nom : LORGNIER Prénom : Timothée

**Titre de la thèse :** N-Acétylcystéine en addictologie : Point de la littérature et de la pratique à l'EPSM AL, nécessité d'indications définies et protocolisées

**Mots-clefs :** Troubles liés à une substance, cocaïne, cannabis, méthamphétamine, troubles liés à l'alcool, tabac, jeux pathologiques, acétylcystéine, protocoles thérapeutiques

**Résumé**: L'addiction est un problème mondial de santé publique. En effet 5,8 % de la population mondiale a consommé un toxique durant l'année et 0,77 % avait un trouble d'usage. Pourtant aucune thérapeutique ne fait consensus pour la prise en charge des addictions à la cocaïne et au cannabis. La N-AcétylCystéine (NAC) est utilisée pour lutter contre l'envie impérieuse de consommer.

Ce travail vise à faire le point de la littérature et à le confronter à la pratique à l'Établissement Public de Santé Mentale de l'Agglomération Lilloise (EPSM-AL).

Une extraction de la littérature sur 3 bases de données a été conduite, suivie d'une cotation du risque de biais par la méthode *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. Une extraction des prescriptions de NAC sur 12 ans à l'EPSM-AL a été effectuée, approfondie d'une analyse des dossiers afin de connaître les toxiques consommés par le patient durant la période de prescription.

Dans la littérature, la prescription majoritaire de NAC de 2 400 mg/j est répartie en deux prises et semble efficace en maintien d'abstinence. Sur les 1 080 patients ayant reçu de la NAC à l'EPSM-AL, une disparité des schémas de prescription est remarquée. L'administration est usuellement répartie en 3 à 4 prises, et la durée de posologie est trop courte.

Une protocolisation et une éducation thérapeutique est donc prévue afin de promouvoir le bon usage de cette thérapeutique, intéressante en addictologie comme dans la prise en charge de la pathologie duelle, associant un terrain psychiatrique et addictologique.

#### Membres du jury :

#### Président :

Professeur Bernard GRESSIER, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien Hospitalier, CH Armentières

#### Directeur, conseiller de thèse :

Docteur Elisabeth ZAWADZKI, Praticien Hospitalier, EPSM Agglomération Lilloise, Saint-André-Lez-Lille

#### Assesseur(s):

Professeur Olivier COTTENCIN, Professeur des Universités, Faculté de Médecine, Lille, Praticien Hospitalier, CHU Lille

Docteur Élodie CUVELIER, Maître de Conférence des Universités, Faculté de Pharmacie, Lille, Praticien Hospitalier, CHU Lille