

protéines qui transportent le neuro-médiateur, de l'extérieur vers l'intérieur du neurone. La cocaïne bloque le fonctionnement de ces protéines, de sorte qu'une quantité excessive de dopamine reste dans la fente synaptique. Ce neuromédiateur hyperactive le circuit de la récompense et encourage l'usage de la cocaïne.

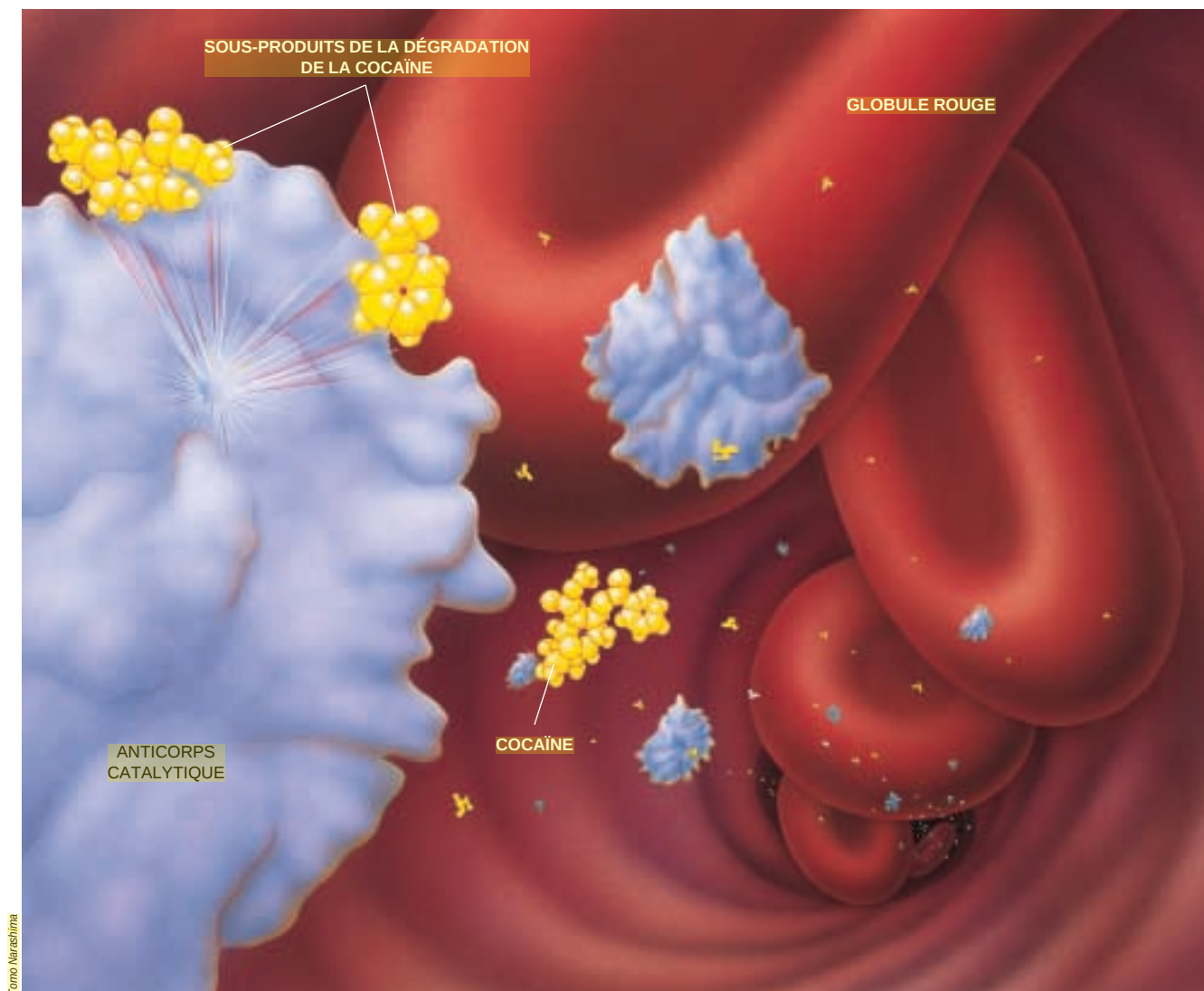
Les drogues n'ont pas toutes la même action. L'héroïne, par exemple, se lie à un récepteur qui stimule directement le circuit de la récompense, même en l'absence de dopamine. La cocaïne stimule les mêmes circuits, mais indirectement, en prolongeant l'action des neuromédiateurs libérés. On peut empêcher l'héroïne d'agir en administrant des composés inactifs, qui se lient aux récepteurs de l'héroïne, l'empêchant d'y accéder et d'agir : ces composés, telle la naltrexone, sont des leurres pharmacologiques. En

revanche, on inhibe beaucoup plus difficilement la cocaïne, parce que tout composé qui empêcherait la cocaïne d'atteindre sa cible – le transporteur de la dopamine – perturberait sans doute l'efficacité du transporteur qui doit éliminer la dopamine de la fente synaptique : autrement dit, le composé administré aurait quasiment les mêmes effets que la drogue. Bien que l'on ait récemment élucidé certains détails des interactions de la dopamine et de la cocaïne avec le transporteur, on n'a pas encore trouvé de substance inhibant les effets de la cocaïne dans le cerveau.

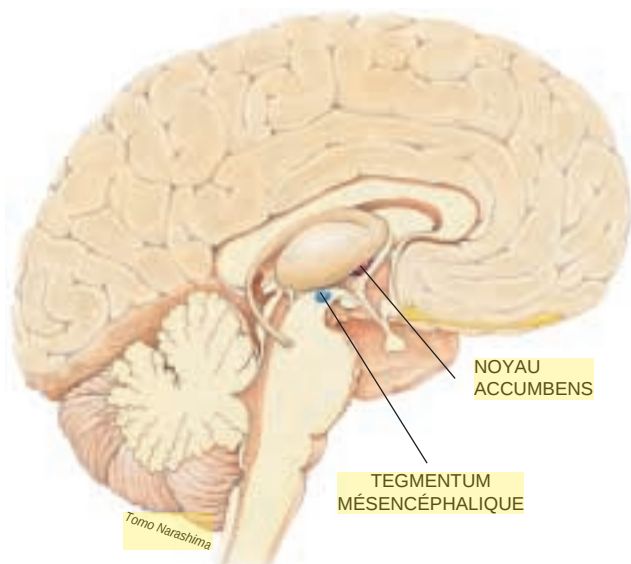
Comment empêcher alors la cocaïne d'atteindre le cerveau ? Quel que soit son mode d'administration, la cocaïne est transportée vers le cerveau par le sang. Aussi les anticorps (des molécules du système immunitaire qui se lient à des cibles spécifiques) pourraient l'intercepter dans le sang. En

1974, Charles Schuster, de l'Université de Detroit, avait découvert que l'injection à un singe d'un analogue de l'héroïne inhibe partiellement les effets de la drogue : l'analogue active le système immunitaire qui déclenche la synthèse d'anticorps dirigés contre cette molécule. Malheureusement, les anticorps circulants disparaissent rapidement du sang dès qu'ils forment des complexes avec leur cible. Comme les toxicomanes consomment la cocaïne de façon répétée, un anticorps efficace contre la drogue devrait inhiber celle-ci sans être lui-même inactivé ou éliminé. En outre, comme la cocaïne peut lier jusqu'à 250 fois son propre poids en anticorps, le sang ne contiendrait jamais assez d'anticorps pour capter une dose unique de cocaïne d'une centaine de milligrammes.

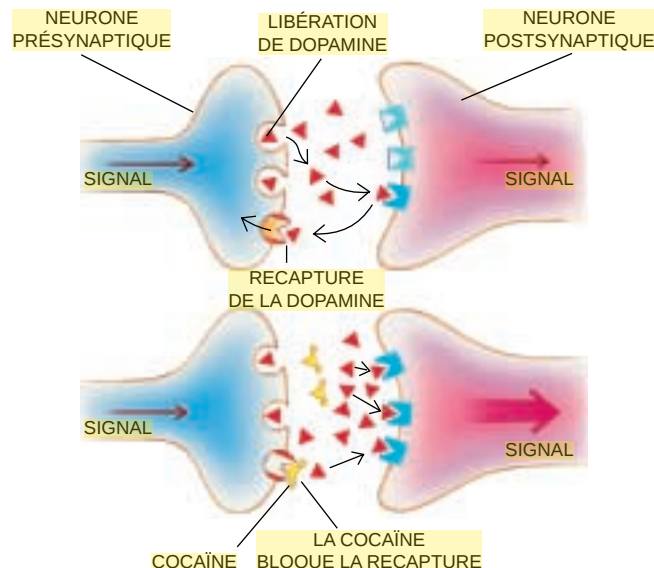
Les anticorps catalytiques résoudraient ce problème. Vers la fin des



2. POUR LUTTER CONTRE LA DÉPENDANCE À LA COCAÏNE, on pourrait injecter des molécules d'anticorps dans le sang, où elles piègeraient la drogue et la dégraderaient. Les anticorps inactiveraient la drogue avant qu'elle n'agisse dans le cerveau.



3. LA COCAÏNE provoque une dépendance en stimulant de façon excessive un circuit neuronal qui déclenche l'euphorie. Ce circuit comprend (à gauche) des neurones dont le corps cellulaire est localisé dans le tégument mésencéphalique, et dont les prolongements aboutissent dans le noyau accumbens. Lorsque la dopamine, un neuromédiateur, libérée par les neurones du tégument mésencéphalique, se lie aux



récepteurs des neurones postsynaptiques (ceux du noyau accumbens), le système est stimulé (en haut à droite). Dans les conditions normales, le signal est atténué parce que la dopamine est éliminée de la synapse : les neurones qui l'ont libérée la recaptent. Au contraire, la cocaïne bloque ce recyclage (en bas), de sorte que la dopamine s'accumule dans la synapse et active le circuit dit de la récompense.

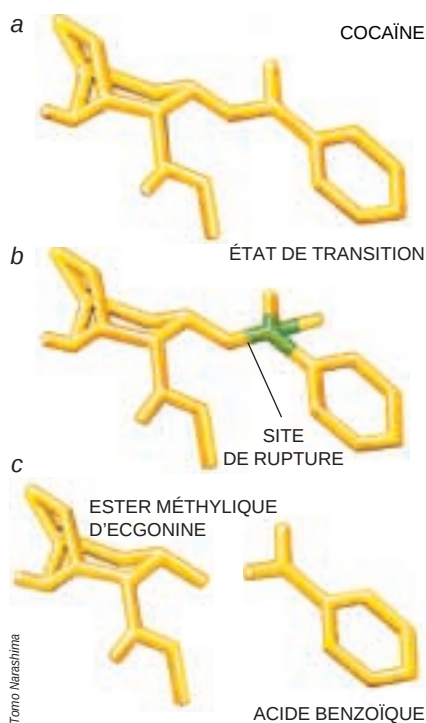
années 1980, Richard Lerner, de l'Institut de recherche Scripps, Stephen Benkovic, de l'Université de Pennsylvanie, et Peter Schultz, de l'Université de Berkeley, ont réussi à fabriquer des anticorps qui se lient spécifiquement à des molécules cibles et en facilitent la décomposition chimique. Une fois que cette dégradation s'est produite, les anticorps catalytiques libèrent les produits de la réaction et peuvent à nouveau se lier à une autre molécule. Certains anticorps catalytiques sont très actifs : ils accomplissent plusieurs dégradations par seconde ; aussi avons-nous supposé qu'une petite quantité de ces anticorps inactiverait des doses notables de cocaïne.

Une rupture facile

La méthode des anticorps catalytiques semblait applicable à la cocaïne, notamment parce que la molécule se coupe facilement en deux sous-produits inactifs. Une enzyme présente dans le sang assure cette réaction de dégradation, mais elle agit trop lentement pour prévenir la dépendance. Au contraire, la dégradation de l'héroïne libère de la morphine : une drogue est remplacée par une autre drogue.

Les anticorps catalytiques favorisent des transformations chimiques variées (plus d'une quarantaine), avec des vitesses de réactions variables, mais

souvent faibles. Toutefois, les estérases, qui dégradent les esters (la cocaïne est un ester), sont presque aussi efficaces que les enzymes naturelles : des anticorps dirigés contre la cocaïne devaient dégrader la drogue assez vite pour qu'elle n'ait pas le temps d'agir.



4. LA DÉGRADATION de la cocaïne nécessite une modification de sa structure. La forme native (a) passe par un état de transition moins stable (b). Elle est ensuite dégradée en deux substances inactives (c).

Ainsi le circuit de la récompense, responsable de la dépendance, serait interrompu.

Une expérience où l'on utilise de la cocaïne naturelle et son image biologiquement inactive, la (+)-cocaïne, semblait également indiquer que la technique des anticorps catalytiques serait inutile. Les deux molécules ont la même composition chimique, mais leurs structures sont symétriques, comme la main droite et la main gauche. Lorsqu'on injecte les deux composés à un singe, seule la cocaïne naturelle atteint le cerveau, parce que l'enzyme naturelle qui dégrade la cocaïne naturelle et son énantiomère agit 2 000 fois plus vite sur l'énantiomère : la moitié de la quantité de (+)-cocaïne injectée était dégradée en cinq secondes environ. Une enzyme qui aurait le même effet sur la cocaïne naturelle rendrait la drogue inoffensive.

Nous avons alors cherché des anticorps catalytiques capables de dégrader la cocaïne. Nous voulions créer un analogue de la cocaïne qui stimulerait le système immunitaire d'animaux de laboratoire, afin qu'ils produisent des anticorps dirigés contre la cocaïne ; on pourrait alors les purifier et les fabriquer en grande quantité. Plus précisément, nous voulions créer une molécule dont la structure ressemblerait à celle de la cocaïne dans «son état de transition», la forme qu'elle prend au milieu de la réaction de dégra-