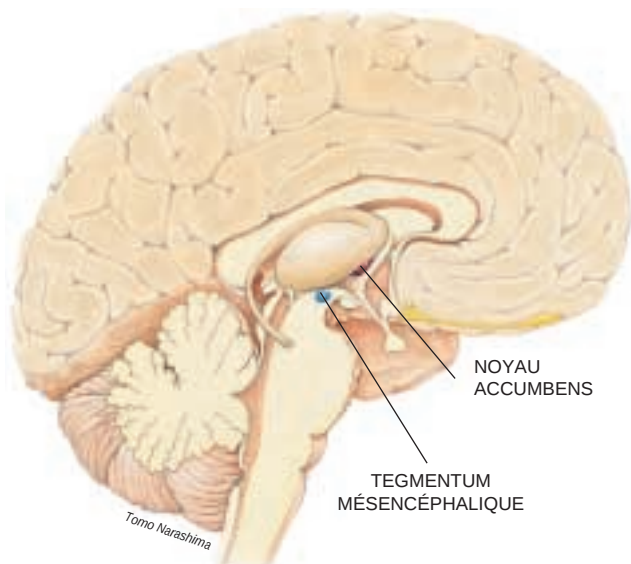
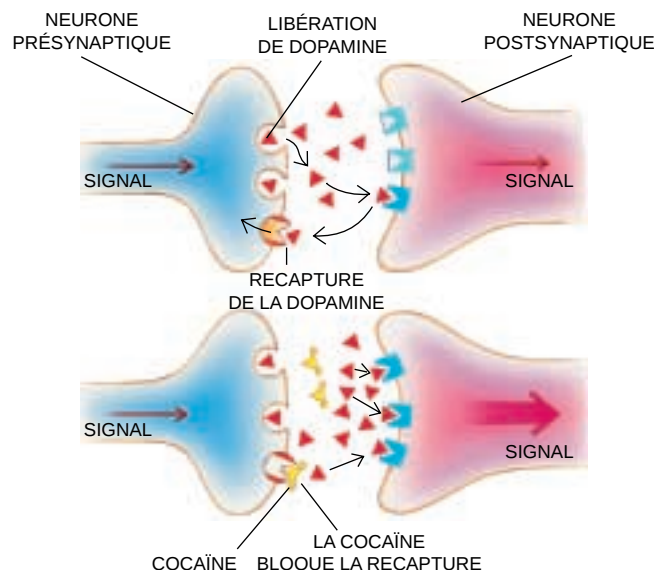




3. LA COCAÏNE provoque une dépendance en stimulant de façon excessive un circuit neuronal qui déclenche l'euphorie. Ce circuit comprend (à gauche) des neurones dont le corps cellulaire est localisé dans le tégumentum mésencéphalique, et dont les prolongements aboutissent dans le noyau accumbens. Lorsque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

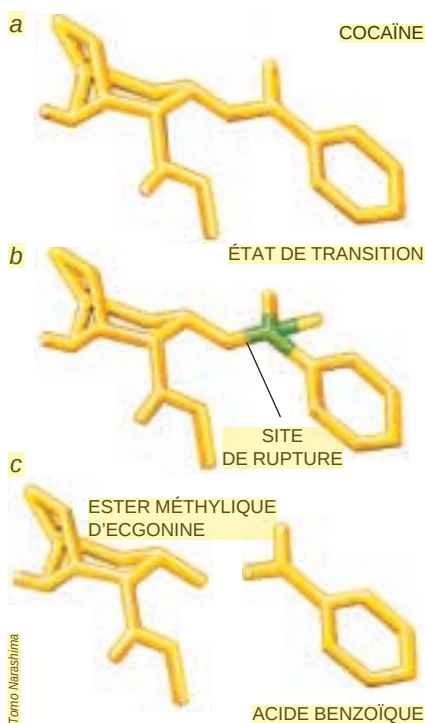
années 1980, Richard Lerner, de l'Institut de recherche Scripps, Stephen Benkovic, de l'Université de Pennsylvanie, et Peter Schultz, de l'Université de Berkeley, ont réussi à fabriquer des anticorps qui se lient spécifiquement à des molécules cibles et en facilitent la décomposition chimique. Une fois 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-

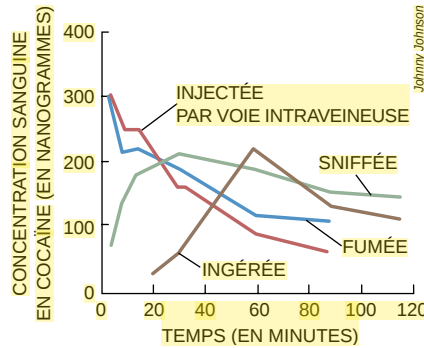
dation, à mi-chemin entre la forme initiale et la forme dégradée. Effectivement, les plis, les poches et les sites actifs d'un anticorps catalytique sont adaptés à la configuration de l'état de transition. L'anticorps aide la molécule cible à adopter cette configuration, augmentant ainsi la probabilité que la réaction de décomposition ait lieu.

Nous avons construit notre analogue de l'état de transition en remplaçant un groupe d'atomes par un autre qui stabilise l'état de transition. Nous avons dû concevoir une nouvelle méthode pour synthétiser ce composé, car aucune des méthodes connues n'avait fourni la structure voulue. Une fois l'analogue de l'état de transition de la cocaïne synthétisé, nous y avons attaché une protéine qui devait déclencher la réaction immunitaire (les petites molécules ne déclenchent généralement pas la production d'anticorps, de sorte que l'organisme ne produit pas d'anticorps contre la cocaïne ni contre l'aspirine, par exemple).

Enfin, nous avons injecté notre composé à des souris et isolé les cellules qui produisaient les anticorps contre lui. Parmi ces cellules, nous avons trouvé deux lignées qui fabriquaient des anticorps qui se lient à la cocaïne, la dégradent, libèrent des produits inactifs et recommencent leur cycle d'action : c'étaient les premières enzymes artificielles capables de dégrader la cocaïne. Depuis, nous avons synthétisé deux autres analogues de l'état de transition, et nous avons aujourd'hui neuf anticorps catalytiques anticocaïne. Chaque molécule de l'anticorps le plus puissant dégrade plus de deux molécules de cocaïne par minute. Cette activité était suffisante pour les premières études animales.

Pour que de tels anticorps soient utilisables chez l'homme, ils devront être plus actifs. Le sang d'un drogué dépendant devrait contenir plus de dix grammes de notre anticorps le plus actif pour qu'une prise de 100 milligrammes de cocaïne soit neutralisée, ce qui n'est pas envisageable. Si la vitesse de réaction atteignait deux dégradations par seconde, 500 milligrammes d'anticorps, facilement injectables à l'aide d'une seringue, limiterait notablement la quantité de cocaïne dans le cerveau. Comme certains anticorps catalytiques agissent plus de 40 fois par seconde, cet objectif semble réaliste.

Pour améliorer l'activité chimique de nos anticorps catalytiques, nous



5. LA CONCENTRATION SANGUINE en cocaïne augmente plus rapidement quand la drogue est fumée ou injectée que lorsqu'elle est sniffée ou ingérée : l'effet produit est supérieur. Le traitement par des anticorps catalytiques n'éliminerait pas totalement la drogue, mais réduirait l'intérêt pour la cocaïne en affaiblissant la puissance de son action.

avons élaboré une stratégie permettant d'obtenir d'autres analogues de l'état de transition, qui devraient déclencher la production d'anticorps catalytiques très actifs : quand ces anticorps se lient à ces nouveaux analogues, la cocaïne adopte une configuration fragile et se scinde en deux presque spontanément. Nous mettons également au point des méthodes de sélection des anticorps en fonction de leur activité catalytique, plus que de la force de liaison à un analogue de l'état de transition. Enfin, nous avons cloné nos anticorps catalytiques, de sorte que nous pourrions en modifier spécifiquement la structure.

Les anticorps au travail

Même lorsque nous disposerons d'anticorps catalytiques dégradant efficacement la cocaïne, un traitement efficace contre la drogue ne sera pas immédiatement disponible. Les médecins ne pourront pas vacciner les drogués dépendants avec un analogue de l'état de transition, car seuls quelques-uns des anticorps produits contre cet analogue seraient des anticorps catalytiques efficaces. Pour que la concentration sanguine en anticorps catalytiques soit élevée, il faudra les injecter directement ; c'est une immunisation passive. Dans ces conditions, les laboratoires pharmaceutiques devront obtenir des lignées cellulaires produisant de grandes quantités de ces anticorps ; compte tenu des évolutions actuelles, une telle fabrication est envisageable.

Trouvera-t-on un anticorps catalytique qui resterait dans le sang pen-

dant plusieurs semaines, comme les anticorps humains naturels ? Le traitement des drogués en serait facilité, dans la mesure où une seule injection inhiberait la cocaïne pendant un mois. Un tel traitement serait suffisamment long pour calmer les angoisses psychologiques les plus graves, et pour qu'un traitement classique contre la dépendance commence à agir.

La majorité des drogués qui suivent une cure de désintoxication continuent à prendre de la cocaïne, même lorsqu'ils bénéficient d'un soutien psychologique et des traitements de la dépendance. Si la cocaïne pouvait être dégradée dans le sang, les autres traitements seraient plus efficaces. Ainsi, parmi les héroïnomanes bénéficiant d'un traitement qui combine soutien psychologique et méthadone, 60 à 80 pour cent cessent de consommer la drogue ; en revanche, 10 à 30 pour cent seulement arrêtent s'ils n'ont pas de méthadone (la méthadone est une drogue qui agit sur les récepteurs morphiniques, mais dont les effets sont inférieurs à ceux de l'héroïne et qui évite le syndrome de manque au cours des cures de désintoxication).

Même si une substance bloquant la cocaïne n'empêchait pas toute la drogue d'atteindre le cerveau, elle diminuerait la dépendance en atténuant l'intensité des sensations provoquées par la drogue. Le besoin impérieux de fumer une forte dose de crack se limiterait à celui de sniffer quelques milligrammes de poudre. Cette différence serait, à elle seule, suffisante pour conduire les drogués dépendants sur la voie de la guérison.

Donald LANDRY est professeur à la Faculté de médecine de l'Université de Columbia.

Richard A. LERNER et Alfonso TRAMONTANO, *Les anticorps catalytiques*, in *Pour la Science*, mai 1988.

D.W. LANDRY, K. ZHAO, G.X.-Q. YANG, M. GLICKMAN et T.M. GEORGIAIDIS, *Antibody-Catalyzed Degradation of Cocaine*, in *Science*, vol. 259, pp. 1899-1901, 26 mars 1993.

G. YANG, J. CHUN, H. ARAKAWA-URAMOTO, X. WANG, M.A. GAWINOWICZ, K. ZHAO et D.W. LANDRY, *Anti-Cocaine Catalytic Antibodies : A Synthetic Approach to Improved Antibody Diversity*, in *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, n° 25, pp. 5881-5890, 26 juin 1996.