

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 16 décembre 2021

Par Céline BENOIT

PREVENIR / TRAITER LA TOXICOMANIE PAR LA VACCINATION

Membres du jury :

Président : Monsieur Guillaume GARCON, Professeur des Universités à la Faculté de pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Christophe CARNOY, Professeur des Universités à la Faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) :

Monsieur Luc DE CHAISEMARTIN, Maître de Conférences Universitaire – Praticien Hospitalier à l'Université de Paris Saclay.

Monsieur Benjamin HENNART, Praticien Hospitalier au Centre de Biologie Pathologie Génétique, CHU de Lille.



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique

Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique

M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale

M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

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

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur Christophe CARNOY,

Professeur d'immunologie, Faculté de pharmacie, Université de Lille

Je vous remercie pour votre soutien et compréhension et pour avoir accepté de suivre mon travail d'écriture de thèse malgré vos multiples obligations.

A mon président de thèse, Monsieur Guillaume GARCON,

Professeur de toxicologie, Faculté de pharmacie et de médecine, Université de Lille

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse, pour l'intérêt que vous portez à ce travail, veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

A mes juges,

Monsieur Luc de Chaisemartin,

MCU-PH en immunologie, Université de Paris Saclay

Pour avoir accepté de juger ce travail, je vous remercie. Je suis impatiente de commencer une nouvelle étape dans ma carrière professionnelle et de travailler avec vous ces trois prochaines années.

Monsieur Benjamin Hennart,

Docteur en pharmacie, CHU de Lille

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

A mes parents,

Merci de tout cœur de m'avoir donné la possibilité de réaliser ces études. Votre soutien et vos encouragements m'ont permis d'arriver là où j'en suis aujourd'hui. Je vous en suis infiniment reconnaissante. Une page se tourne, j'espère être digne de tout ce que vous avez pu m'apporter.

A ma sœur, Hélène,

Merci pour ta présence. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite.

A Elodie, une amie qui a cru en moi et sur qui je pourrais toujours compter 😊.

Merci pour ton soutien.

A Kenza, une amie de très longue date. Merci d'être là. Comme on dit, si on dépasse les 7 ans d'amitiés, c'est pour la vie !

A la glitters team, Marie, Lauriane et celles qui seront bientôt pharmaciennes, Laura, Tiphaine et Corentine. Merci à toutes pour ces belles années étudiantes passées avec vous. A suivre...

A ma binôme de révisions, Céline Rousselle,
Pour s'être co-soutenues pour les ECs et exams, merci !

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	11
LISTE DES ABBREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	17
Comment développer un vaccin contre une drogue ?	18
PREMIERE PARTIE : LA COCAÏNE	23
I. Epidémiologie	23
II. Généralités.....	24
a) Origine	24
b) Modes de consommation	24
c) Pharmacocinétique.....	25
d) Mécanisme d'action.....	26
e) Effets.....	27
III. Prise en charge.....	28
a) Approche substitutive	28
b) Psychothérapies.....	28
c) Pharmacothérapie.....	28
IV. Conception du vaccin contre la cocaïne	30
V. Résultats des études cliniques du vaccin TA-CD.....	31
a) Phase IIa.....	31
b) Phase IIb.....	33
c) Phase III	34
DEUXIEME PARTIE : LA METHAMPHETAMINE	37
I. Epidémiologie	37
II. Généralités.....	38
a) Origine	38
b) Modes de consommation	38
c) Pharmacocinétique.....	39
d) Mécanisme d'action.....	40
e) Effets.....	40
III. Prise en charge.....	42
a) Approche substitutive	42
b) Pharmacothérapie.....	42
IV. Conception du vaccin contre la méthamphétamine et études précliniques	44
a) SMO9 – IC _{KLH}	44
b) MH6 – KLH.....	48
c) 12 – TT.....	53
d) SMA – TT.....	55
V. Avantages et limitations des vaccins anti-méthamphétamine	60
TROISIEME PARTIE : LES OPIOIDES	62
I. Epidémiologie	62
II. Généralités.....	63
a) Origine	63
b) Modes de consommation	64
c) Pharmacocinétique.....	65
d) Mécanisme d'action.....	66
e) Effets.....	67
III. Prise en charge.....	68
IV. Conception des vaccins anti-opioïdes et études pré-cliniques.....	69
a) Vaccin anti-héroïne.....	69
b) Vaccin anti-oxycodone	74

c)	Vaccin bivalent (Her-OXY).....	76
d)	Vaccin anti-fentanyl.....	77
e)	Vaccin bivalent (Her-Fent)	80
V.	Avantages et limitations des vaccins anti-opioïdes	82
	DISCUSSION	84
	BIBLIOGRAPHIE	86

LISTE DES ABBREVIATIONS

6-AM = 6-acétylmorphine	(Gly)₄tBu = ester tertbutylique de tétraglycine
6-MAM = 6-monoacétylmorphine	Gly-O-tBu = glycinate de tert-butyl.
Ac = Anticorps	GVG = γ -vinyl-GABA
AC = Adénylate cyclase	H₂O = Eau
ACE-Cl = chloroformiate- α -chloroéthyle	h-CE = carboxylestérase
ACN = acétonitrile	Her = Héroïne
ADH = aldéhyde déshydrogénase	HCl = acide chloridrique
AEME = Anhydroecgonine méthyl ester	HOAt = 1-hydroxyl-7-azabenzotriazole
AlCl₃ = chlorure d'aluminium	HOBt = hydroxybenzotriazole
AMPc = Adénosine monophosphate cyclique	HS = hémisuccinate
AUC = Aire sous la courbe	HTA = Hypertension artérielle
ASI = <i>addiction severity index</i>	IC₅₀ = concentration inhibitrice médiane
BChE = Butyrylcholinestérase	IC_{KLH} = Immunocyanine
BHE = Barrière hémato-encéphalique	Ig = Immunoglobuline
BSA = albumine de serum bovin	IM = intramusculaire
BZE = Benzoylecgonine	i.p. = Intrapéritonéale
Ca⁺⁺ = Calcium	IP3 = Inositol triphosphate
CE = cocaéthylène	IST = Infections sexuellement transmissibles
CMH = complexe majeur d'histocompatibilité	IV = intraveineuse
CPA = cellule présentatrice d'antigène	K₂CO₃ = carbonate de potassium
CpG ODN = <i>cytosine-guanine oligodeoxynucleotide</i>	KLH = keyhole limpet hemocyanin
Cys = Cystéine	LC-MS = Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse
Da = Dalton	LPS = Lipopolysaccharide
DAG = Diacylglycerol	OXY = Oxycodone
DAT = <i>Dopamine active transporter</i>	MA = méthamphétamine
DBH = dopamine β -hydroxylase	M3G = morphine-3-glucuronide
DCC = dicyclohexylcarbodiimide	M6G = morphine-6-glucuronide
DCM = Dichlorométhane	MDMA = 3,4 méthylènedioxy méthamphétamine
DE₅₀ = Dose efficace médiane	MED = Méthylecgonidine
DMF = diméthylformamide	MES = acide-2-(N-morpholino) éthanosulfonique
DMSO = Diméthyl-sulfoxyde	MOA = monoamine oxydase
DT = anatoxine diphtérique	MPL = monophosphoryl lipide A
E6020 = Agoniste des TLR-4	NAC = N-acétyl-cystéine
ED = Ecgonidine	Nac = Noyau accumbens
EDCI ou EDC = 1-éthyl-3-(3-diéthylaminopropyl) carbodiimide	NaBH (OAc)₃ = triacétoxyborohydrure de sodium
EME = Ecgonine méthylester	NaHCO₃ = bicarbonate de sodium
Et₃N = Triéthylamine	NHS = N-hydroxysuccinimide
ESCAPAD = Enquêtes sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de préparation à la Défense.	OEDT = Observatoire européen des drogues et toxicomanies
ESPAD = <i>European School project on Alcohol and other drugs</i>	OFDT = Observatoire français des drogues et toxicomanies.
EtOH = éthanol	OMS = Organisation mondiale de la santé
FDA = <i>Food and drug administration</i>	ONU DC = Office des Nations Unies contre la drogue et le crime
Fent = Fentanyl	
GABA = acide γ -aminobutyrique	

PI3K = phosphoinositide-3-kinase
PKA = protéine kinase A
PKC = Protéine kinase C
PLC = phospholipase C
PBS = *phosphate buffered saline*
Pd/C = charbon palladié
PG = propylène glycol
PPSI = Hyperpolarisation de la membrane post-synaptique
SAS = *sigma adjuvant system*
SC = sous-cutanée
SNC = Système nerveux central
SNC-rTB = succinylnorcoïcaine conjugué à la protéine dérivée de la toxine B du choléra.
SNP = Système nerveux périphérique
SMA = *succinyl methamphetamine*
TA-CD = vaccin contre la cocaïne

TCM = Lymphocytes T mémoires centraux
T_{eff} = Lymphocytes T effecteurs
TEM = Lymphocytes T mémoires effecteurs
TFA = acide trifluoroacétique
THF = tétrahydrofurane
TLR = *Toll-Like receptor*
T_N = Lymphocytes T naïfs
TRM = Lymphocytes T mémoires résidents des tissus
TT = anatoxine tétanique
UE = Union Européenne
VIH = Virus de l'immunodéficience humaine
VHB = Virus de l'hépatite B
VHC = Virus de l'hépatite C

INTRODUCTION

Le terme de toxicomanie trouve son étymologie dans les termes grecs « toxikon » et « mania » signifiant « poison » et « folie ».¹ Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la toxicomanie est définie comme « *un état psychique et quelque fois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un médicament, se caractérisant par des modifications du comportement et par d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue et périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut être accompagné ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant à plusieurs médicaments* ». ² La toxicomanie est devenue un problème majeur de santé publique dans le monde, surtout dans les pays développés où la criminalité et la violence des trafiquants de drogues règnent.

Actuellement, il existe de nombreuses approches pharmacologiques pour le traitement des dépendances de produits illicites, notamment de la cocaïne, de la méthamphétamine et des opioïdes. L'efficacité de ces traitements pour les personnes atteintes de dépendance aux drogues est cependant limitée. La disponibilité d'un vaccin thérapeutique contre ces substances pourrait offrir de l'aide aux personnes souhaitant arrêter leur addiction. Plusieurs vaccins ont fait l'objet d'essais pré-cliniques et cliniques. Cette thèse discutera principalement des succès et limites des différentes approches immunologiques.

Nous verrons ainsi trois parties correspondant aux approches vaccinales contre la cocaïne, la méthamphétamine et les opioïdes. Dans chacune d'entre elles, seront vues la partie épidémiologique, les généralités de la drogue avec la prise en charge, puis les différentes études sur les vaccins en question avec leurs résultats, avantages et limitations.

Comment développer un vaccin contre une drogue ?

Etant donné que les thérapies actuelles ne suffisent pas à traiter l'addiction à la cocaïne. Il est nécessaire de trouver une alternative plus efficace et moins toxique pour les personnes dépendantes à la cocaïne. Ainsi la vaccination thérapeutique serait une stratégie prometteuse pour aider ces personnes à arrêter leur addiction. En effet, les vaccins auraient la capacité de générer des anticorps neutralisant la dose de drogue dans la circulation sanguine et empêchant celle-ci d'agir sur les récepteurs du système nerveux central (SNC) et donc de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Figure 1). Ce type de traitement est classé comme un antagoniste pharmacocinétique.³ En effet, les anticorps générés ne permettent pas de moduler eux-mêmes les récepteurs dans le cerveau, ni d'atténuer les envies de reprendre (le *craving*).⁴ Les anticorps sont des immunoglobulines ayant une très grande masse moléculaire (≈ 150 kDa), ils ne peuvent pas facilement traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Par conséquent, toute drogue liée à la molécule d'anticorps ne pourrait pas pénétrer dans le système nerveux central.⁵

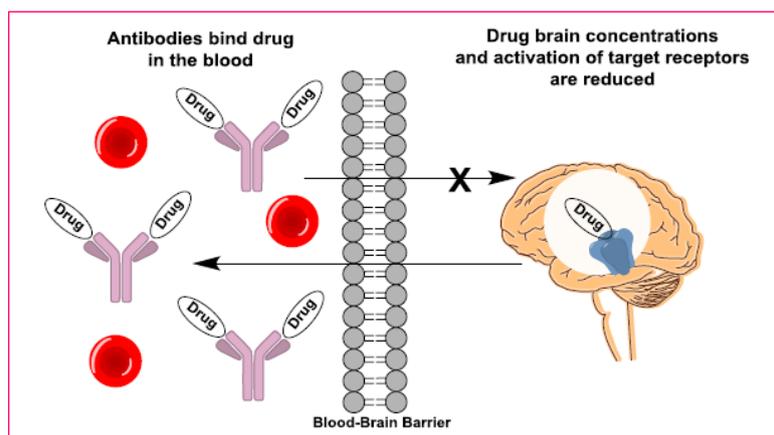


Figure 1 : Mécanisme d'action des anticorps anti-drogue ⁴

Toutefois, il est important de faire la distinction entre la vaccination prophylactique et la vaccination thérapeutique. En effet le vaccin prophylactique ou protecteur est une méthode récurrente contre les maladies infectieuses, qui a commencé avec le médecin anglais, Edward Jenner au XVIII^{ème} siècle et qui continue encore jusqu'à ce jour. Il a pour but d'empêcher l'invasion d'un organisme avant que l'individu ne soit exposé.⁶

La vaccination repose sur le fonctionnement du système immunitaire qui agit selon 3 phases : (1) identification de l'infection, (2) élimination ou neutralisation de l'agent pathogène, puis (3) mise en mémoire pour protéger des futures injections (Figure 2).⁷ En effet lors du premier contact avec un antigène vaccinal, la réponse immunitaire est lente et peu spécifique. C'est l'immunité innée qui est mise en jeu. La phase d'identification correspond alors à la

présentation des antigènes par les cellules dendritiques ou macrophages aux lymphocytes T naïfs (T_N).⁷ Afin de se préparer à une seconde exposition à l'antigène, les cellules dendritiques vont se différencier en cellules présentatrices d'antigènes (CPA) afin que la réponse immunitaire soit rapide, spécifique et adaptative. Elles vont migrer vers les ganglions lymphatiques pour présenter l'antigène.⁸ La différenciation des lymphocytes T naïfs (T_N) en lymphocytes T effecteurs (T_{eff}), les lymphocytes T $CD4^+$ et $CD8^+$, va permettre l'élimination ou la neutralisation du pathogène. La plupart des lymphocytes T $CD8^+$ meurent après avoir accompli leur action mais certains se différencient en lymphocytes T $CD8^+$ mémoires. Il existe 3 sous populations de lymphocytes T mémoires :

- Les lymphocytes T $CD8^+$ mémoires centraux (TCM) sont localisés au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Cette population ne possède pas d'activité effectrice mais peut se différencier rapidement en lymphocytes T effecteurs.
- Les lymphocytes T mémoires effecteurs (TEM) circulent entre le sang et les tissus périphériques et possèdent des fonctions effectrices plus rapides et efficaces que celles des lymphocytes T effecteurs de la première infection.
- Les lymphocytes T mémoires résidents des tissus (TRM) restent dans les tissus épithéliaux périphériques et constituent une première barrière contre les réinfections.⁷

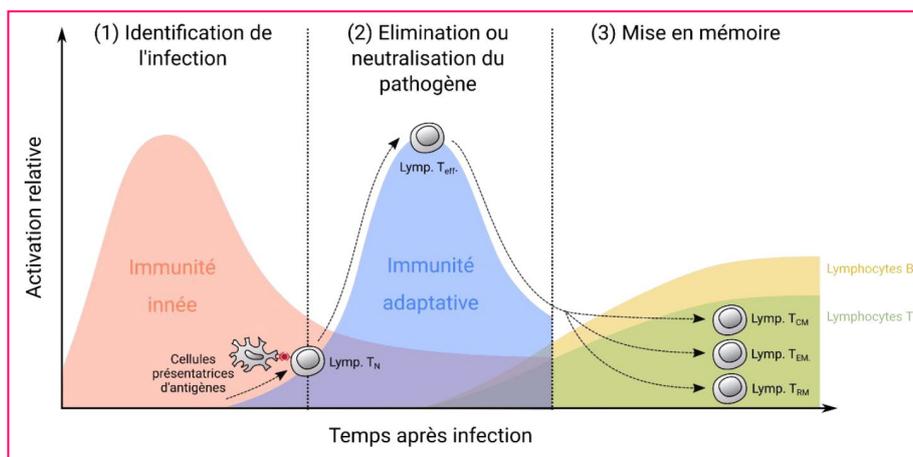


Figure 2 : Activation relative des différentes immunités en fonction du temps⁷

Dès que le vaccin est injecté soit par voie sous-cutanée soit par voie intramusculaire, les cellules dendritiques ou macrophages doivent phagocyter rapidement et efficacement des agrégats protéiques. Dans le cytoplasme des cellules phagocytaires, les agrégats protéiques sont dégradés par des protéasomes en petits fragments peptidiques de 10 à 30 résidus d'acides aminés. Certains de ces fragments sont liés de manière covalente à des molécules de drogue.⁵ C'est ainsi que les acteurs intervenant dans cette immunité innée (cellules dendritiques, macrophages, et monocytes) vont éliminer les antigènes n'appartenant pas au « soi » (Figure 3).⁸ Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) reçoit leur peptide antigénique après

transport depuis le réticulum endoplasmique. Délivré à la surface cellulaire, le CMH de type II présente les peptides antigéniques aux lymphocytes T auxiliaires CD4+. Les lymphocytes B reconnaissent les haptènes directement permettant ainsi la production d'anticorps. Plus la quantité de fragments de peptides antigéniques, générés avec les immunoconjugués et liés aux CMH de type II est élevée, meilleures seront les chances d'obtenir une forte réponse immunitaire humorale.⁵ Les lymphocytes B, étant les premiers exposés, se différencient en plasmocytes pour produire des immunoglobulines de type M (IgM). Cependant, il s'agit d'une réponse courte, rapide et peu abondante.⁹ Ensuite ce sont les lymphocytes T qui reconnaissent les antigènes via CMH. Les Lymphocytes T CD4+ reconnaissent les peptides antigéniques présentés par le CMH de classe II et les lymphocytes T CD8+ reconnaissent ceux par le CMH de classe I. Ainsi les lymphocytes T se différencient soit en cellules effectrices productrices de cytokines (LT CD4+) ou en cellules cytotoxiques (LT CD8+) soit en lymphocytes T mémoires.⁹ De plus, les lymphocytes B peuvent être co-activés par les lymphocytes T CD4+. Il y a alors formation de centres germinatifs dans lesquels les lymphocytes B se transforment en lymphocytes B mémoires. Migrant dans les régions extra-folliculaires, ils ne produisent pas d'anticorps, mais en cas de réexposition à l'antigène (soit par l'intermédiaire de rappel vaccinal soit par infection), ils sont capables de se différencier en plasmocytes producteurs d'IgG, IgA ou IgE. Cette maturation d'affinité (sous forme d'IgG ou IgA) permet une réponse secondaire plus rapide, plus efficace et plus adaptée. L'induction de ces anticorps de haute affinité permet ainsi la neutralisation de l'infection.⁸ Ainsi, les cellules B mémoires et plasmocytes produisent des anticorps IgG de haute affinité qui se lient à une dose de drogue administrée à la périphérie, atténuant ainsi les effets de celle-ci dans le cerveau.¹⁰

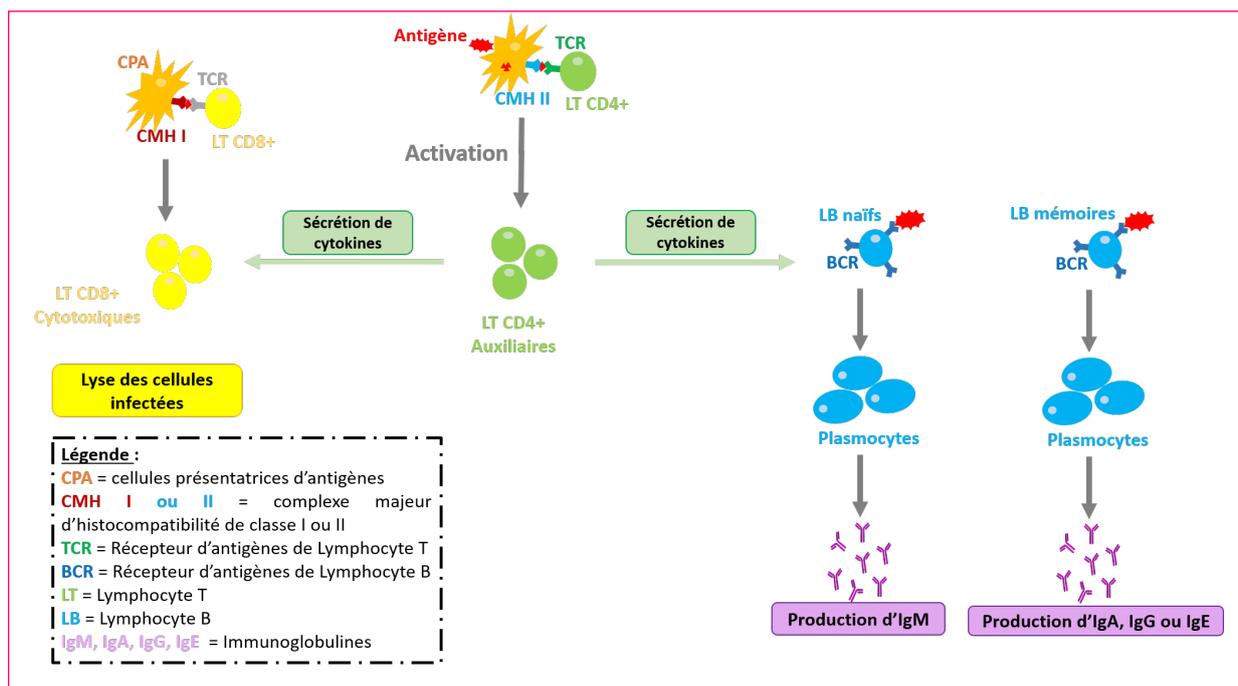


Figure 3 : Le système immunitaire

Cependant, la plupart des vaccins prophylactiques mettent en jeu principalement la réponse immunitaire à médiation humorale, c'est-à-dire l'induction d'anticorps (sécrétés par les plasmocytes). N'étant toujours pas capable d'induire une immunité protectrice efficace et de longue durée, il est nécessaire d'ajouter des adjuvants afin de stimuler la réponse immunitaire innée.⁸ Plus tard, la vaccination prophylactique contre l'abus de drogues pourrait être possible pour la prévention secondaire chez les adolescents qui risquent de consommer des drogues ou chez les femmes enceintes toxicomanes afin de protéger le fœtus et la mère de l'exposition aux drogues et de ses complications.⁶ Mais la cible prioritaire reste les personnes déjà dépendantes. C'est pourquoi la vaccination thérapeutique est intéressante dans ce cas. Elle est conçue pour traiter des patients ayant déjà contracté la maladie, comme le cancer, les pathologies auto-immunes ou infectieuses, et la toxicomanie. Cette approche permet à l'organisme de lutter plus efficacement contre une maladie que le patient a déjà.⁶ Les réponses immunitaires à médiation humorale et cellulaire sont toutes deux mises en jeu, que ce soit par l'induction d'anticorps de haute affinité (IgG), soit par l'induction de lymphocytes T cytotoxiques CD8+ (qui détruisent les cellules infectées).⁸

Les différentes drogues présentées ci-dessous sont des petites molécules et non immunogènes. Ne pouvant, à elles seules, générer suffisamment d'anticorps, il est nécessaire de les associer à une protéine porteuse et immunogène, via un agent de liaison, pour déclencher une réponse immunitaire dans la circulation sanguine (Figure 4). Le tout est ainsi mélangé avec un adjuvant tel que l'adjuvant complet de Freund chez les animaux ou l'hydroxyde d'aluminium chez l'Homme. On parle alors de vaccin conjugué.³ Ce dernier est polyvalent et peut être théoriquement conçu pour cibler n'importe quelle drogue ou combinaison de drogues. L'intérêt est donc de générer des anticorps (IgG) « anti-drogues » avec une très grande affinité et sélectivité pour la drogue ciblée afin de neutraliser la dose pharmacologiquement active de la drogue, présente dans la circulation sanguine, avant de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE).⁴ Des études sur ces vaccins conjugués ont démontré la relation entre l'efficacité et la conception appropriée du vaccin. Ainsi, la synthèse chimique employée pour attacher un lien à l'haptène concerné permet sa bioconjugaison avec une protéine porteuse. L'association du complexe immunoconjugué formé à des molécules stimulantes comme les adjuvants formeront le vaccin conjugué.⁴ Plusieurs facteurs sont à prendre en compte lors de la conception d'un vaccin: l'haptène, la protéine porteuse, l'adjuvant, la formulation et le calendrier de vaccination.¹¹

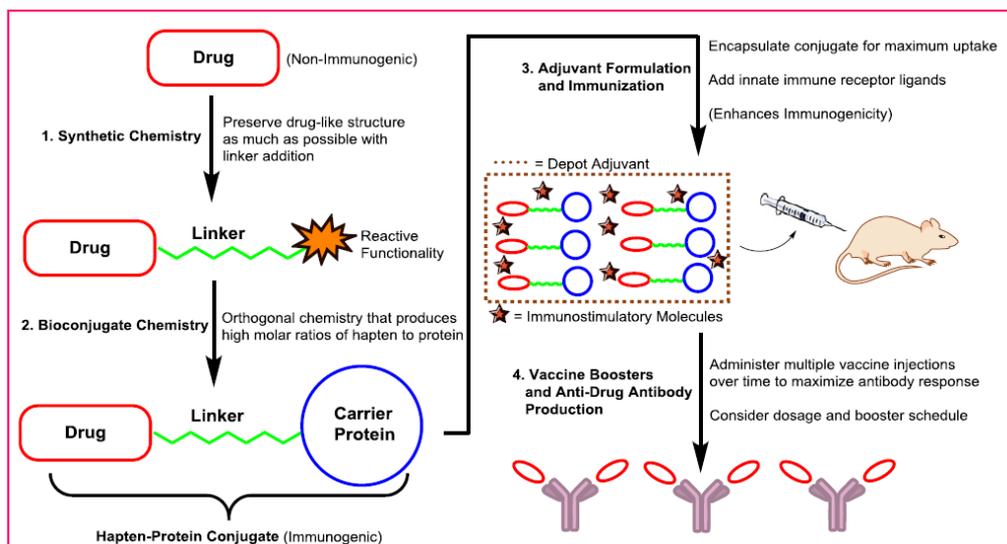


Figure 4 : Conception et développement d'un vaccin conjugué ⁴

Afin de concevoir un vaccin conjugué contre les drogues, les paramètres, notamment chimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, à prendre en compte sont :

- **La taille et la structure des opioïdes :** L'immunogénicité des molécules dépend du nombre d'atomes et de la présence d'hétéroatomes tels que l'azote et l'oxygène pour former des liaisons hydrogènes entre les petites molécules (drogues) et les anticorps. Les agonistes morphinomimétiques, comme l'héroïne et l'oxycodone ont un poids moléculaire de 369 et 315 g/mol respectivement, une structure tridimensionnelle complexe, et contiennent au moins 5 hétéroatomes. Ainsi les haptènes morphiniques pourront agir comme des épitopes immunogènes.⁴
- **La courbe dose à effet :** Elle permet de mesurer l'efficacité des molécules. Ainsi, l'efficacité du vaccin engendre le déplacement de cette courbe, grâce aux anticorps spécifiques produits. La DE50, pour dose efficace médiane, est la dose pour laquelle la moitié de l'effet maximal est atteinte. Plus la DE50 est faible, et plus la puissance d'une substance est élevée.⁴
- **La demi-vie :** Elle influence la durée pendant laquelle la drogue sera occupée par les anticorps. La liaison anticorps-drogue augmente la demi-vie de la drogue cible, en protégeant celle-ci de la dégradation enzymatique.⁴
- **L'aire sous la courbe (AUC) :** Elle permet de mesurer la concentration plasmatique de la substance psychoactive au fil du temps. Plus l'AUC est grande, plus la distribution des drogues au niveau des tissus, et notamment dans le cerveau est faible.⁴
- **La lipophilie (LogP) :** Elle joue un rôle dans la compatibilité vaccinale. Il est évident que plus la lipophilie augmente, plus la pénétration des molécules à travers les tissus et la BHE se fait aisément.⁴

PREMIERE PARTIE : LA COCAÏNE

I. Epidémiologie

Selon le dernier rapport de l'Office des Nations Unies contre la drogue et le crime (ONUDC), la cultivation du cocaïer a réduit, en 2019, de 5 % par rapport à l'année précédente (Figure 5). Quant à la production mondiale de la cocaïne, elle a atteint de nouveaux records avec 1 784 tonnes, le niveau le plus élevé jamais enregistré. La croissance de la production a tendance à se stabiliser malgré l'augmentation de la productivité (rendement par hectare). La fabrication de la cocaïne a augmenté de 50 % entre 2009 et 2019. Ainsi, la quantité mondiale de cocaïne saisie a augmenté de 9,6 % par rapport à l'année précédente pour atteindre 1 436 tonnes. Dans le monde, environ 20 millions de personnes, soit 0,4 % de la population adulte âgée de 15 à 64 ans, ont consommé de la cocaïne au cours de l'année écoulée.¹²

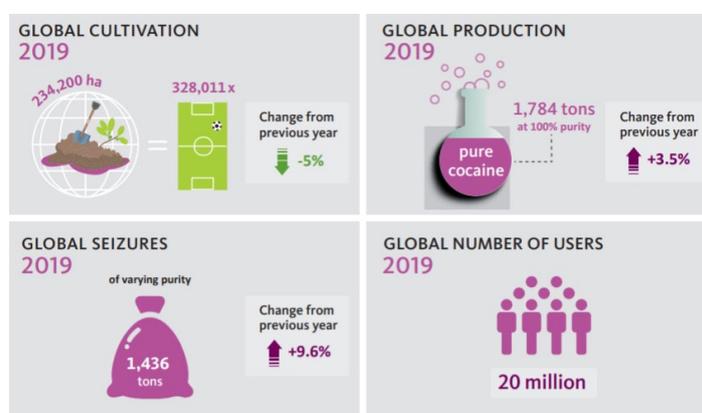


Figure 5 : Quelques chiffres sur la culture, production, saisie et le nombre de personnes consommant la cocaïne en 2019¹²

Entre 2010 et 2019, la prévalence estimée de la consommation de cocaïne au cours de l'année écoulée est restée assez stable, à environ 0,4 %. Mais la croissance démographique a entraîné une augmentation de 22 % du nombre de personnes ayant consommé de la cocaïne au cours de l'année écoulée. En Europe, 5 millions de personnes, soit 0,9 % de la population âgée de 15 à 64 ans, ont consommé de la cocaïne au cours de l'année écoulée. Cependant, la consommation de cocaïne est beaucoup plus élevée en Europe occidentale et centrale (1,4 %, soit 4.4 millions de personnes) qu'en Europe orientale et du Sud-Est (0,3 % soit 580 000 personnes). Les pays les plus touchés sont la Belgique, la France, les Pays-Bas, l'Espagne, la Suisse et le Royaume-Uni.¹²

Également, en 2018, parmi les personnes dépendantes à la cocaïne dans l'Union Européenne, plus des deux tiers (79%) ont déclaré avoir consommé de la cocaïne en association avec de l'héroïne ou d'autres opioïdes.¹²

II. Généralités

a) Origine

L'origine de la cocaïne provient de feuilles d'un arbuste, le cocaïer. Il se caractérise par des rameaux à l'écorce brun-rouge, nommé *Erythroxylum* et par des feuilles ovales appelées coca (Figure 6).¹³ Originaires du Pérou et de Bolivie, le coca est cultivé pour pallier les effets du froid, de la fatigue et de la malnutrition. La cocaïne, extraite des feuilles de coca, est utilisée légalement pour les anesthésies locales et illégalement pour les trafics de drogues clandestins.¹⁴



Figure 6 : Feuilles de coca

(https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Three_coca_leaves.jpeg#/media/File:Three_coca_leaves.jpeg)

b) Modes de consommation

Cette drogue peut être consommée sous deux formes : chlorhydrate (sel) et « base ». Le chlorhydrate de cocaïne, sous forme de sel, se présente comme une poudre blanche, floconneuse et cristalline. Elle est obtenue à partir de la « pâte de coca » en présence d'acide chlorhydrique. Cette « pâte » est produite localement en Amérique du Sud à partir des feuilles de coca en présence d'eau et de kérosène.¹³ Sous forme de sel, la cocaïne est généralement soit sniffée, soit injectée. Le sniff est la voie de consommation la plus utilisée sous cette forme. L'injection par voie intra-veineuse (IV) est principalement utilisée par des polyconsommateurs.¹³ La cocaïne sous forme de base, communément appelé le crack ou « free base », est obtenue à partir de la forme de chlorhydrate, qui est ensuite dissoute dans de l'eau ou un solvant organique tel que l'éther ou l'acétone. Puis elle est mélangée avec un agent alcalin, tel que le bicarbonate de sodium ou l'ammoniaque. Le crack est vendu sous forme de galette, friable en 4 ou 6 cailloux. Son nom vient du crépitement qu'il produit sous la flamme du briquet. Sous cette forme, la cocaïne est consommée fumée, soit dans une cigarette contenant du tabac ou du cannabis, communément appelé « clope à la coke » ou « black joint », soit à l'aide d'une pipe. Parfois, elle peut être injectée après l'avoir dissout dans de l'eau vinaigrée ou citronnée.¹³

c) Pharmacocinétique

La cocaïne est un alcaloïde naturel dont sa cinétique varie selon son mode de consommation. Sniffée, les effets cliniques apparaissent à partir de 3 minutes et persistent jusqu'à une heure dans le système veineux. Inhalée, la distribution de la cocaïne dans le système pulmonaire se fait au bout de 5 à 10 secondes et les effets ne durent que 10 minutes. Injectée par voie intraveineuse (IV), il suffit de 16 à 20 secondes pour atteindre le système veineux.¹³

Après son administration, la cocaïne ou la benzoylecgonine possédant deux fonctions esters (Figure 7), est rapidement hydrolysée dans le foie par une enzyme sérique, la butyrylcholinestérase (BChE) et hépatique, la carboxylestérase (h-CE) en des métabolites inactifs, le benzoylecgonine (BZE) et l'ecgonine-méthylester (EME).¹⁵ Ils représentent 90% de la dose de cocaïne. La demi-vie plasmatique de la cocaïne est de 45 minutes à 1h30 et ses métabolites sont encore détectables dans le sang ou les urines pendant 24 à 36 heures. Ce sont ces métabolites qui sont recherchés lors d'analyses toxicologiques car ils ont une fenêtre de détection plus longue que la cocaïne. D'autres métabolites mineurs sont formés à partir de la cocaïne. Il s'agit de la norcocaïne formé par oxydation et métabolisé par l'enzyme CYP450 3A4. Active, elle représente 5 à 6% de la dose de cocaïne.¹⁵

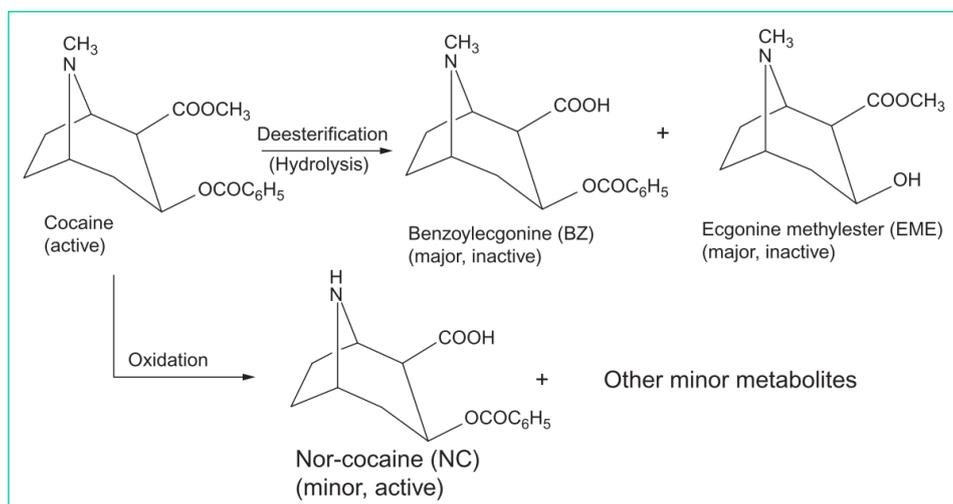


Figure 7 : Métabolisme de la cocaïne ¹⁵

Fumée, la cocaïne peut former un métabolite actif, la méthylecgonidine (MED) ou l'anhydroecgonine méthyl ester (AEME) par pyrolyse. Puis par hydrolyse, l'ecgonidine (ED), inactive, est ainsi formée (Figure 8).¹⁵

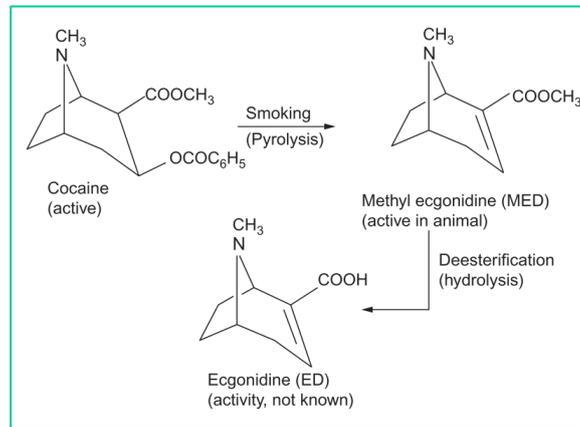


Figure 8 : Métabolisme de la cocaïne (chez un fumeur de crack)¹⁵

Quand la cocaïne et l'alcool sont co-consommés, il y a un changement dans la voie métabolique. En effet, en présence d'éthanol, la cocaïne peut se transestérifier en un métabolite actif, le cocaéthylène (CE) (Figure 9). Elle représente 2 à 10% de la dose de cocaïne. Ce métabolite reste plus longtemps dans l'organisme et a des effets néfastes sur la santé et sur le cœur. Son taux d'élimination est plus lent que la cocaïne.¹⁵

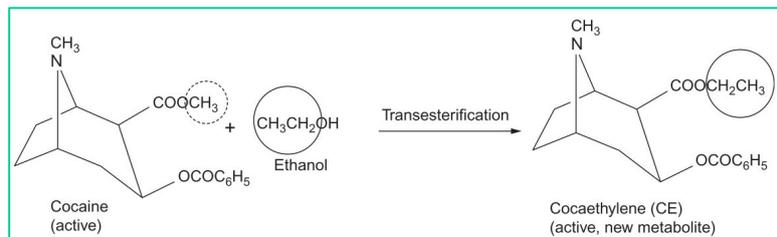


Figure 9 : Métabolisme de la cocaïne en présence d'alcool¹⁵

L'élimination de la cocaïne est principalement urinaire. 1 à 9% de la cocaïne sont éliminés sous forme inchangée dans les urines et son métabolite BZE se retrouve majoritaire et peut résider dans les urines plusieurs jours. Sa durée va dépendre de la chronicité et de la voie d'administration. Un test urinaire, salivaire ou sanguin suffit à détecter la présence de cocaïne dans l'organisme. La substance recherchée dans ces tests de dépistage est le benzoylecgonine.¹⁶

d) Mécanisme d'action

La cocaïne est un sympathomimétique indirect et puissant agissant principalement sur la transmission dopaminergique, et dans une moindre mesure sur la transmission noradrénergique et sérotoninergique. Ainsi elle entraîne une hyperstimulation des récepteurs post-synaptiques en inhibant les transporteurs de la recapture des neuromédiateurs et particulièrement celui de la dopamine, le transporteur DAT (dopamine active transporter) (Figure 10). L'activation des neurones dopaminergiques dans diverses régions du cerveau en particulier le *nucleus accumbens* joue un rôle clé dans la régulation des émotions comme la

sensation d'euphorie. La stimulation noradrénergique est responsable des effets périphériques. Et les effets anesthésiques locaux sont dus à un effet stabilisateur de membrane par blocage des canaux sodiques.¹⁶

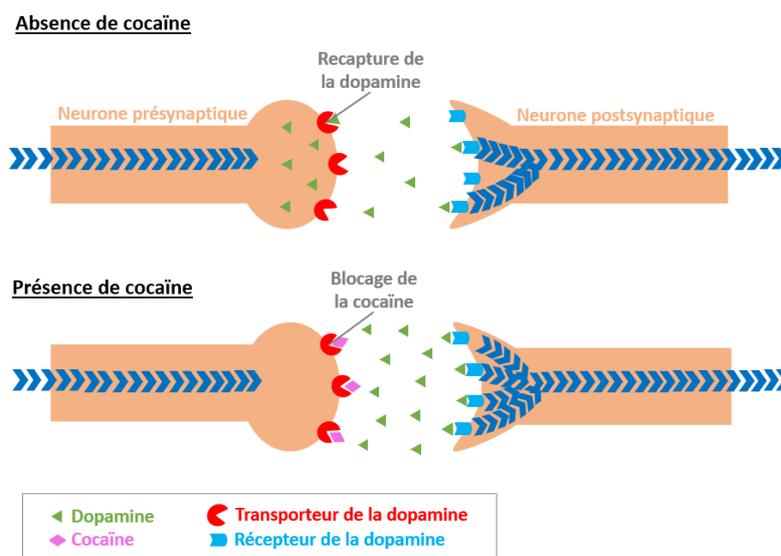


Figure 10 : Synapse dopaminergique en absence et en présence de cocaïne

e) Effets

Conduisant à l'accumulation rapide de dopamine dans le cerveau, la cocaïne entraîne une euphorie et une sensation de bien-être. Les consommateurs de cocaïne deviennent insensibles à la douleur et à la fatigue. Vient ensuite la « descente », ce qui provoque un état dépressif et un sentiment d'anxiété que certaines personnes apaiseront par une reprise de drogues ou de médicaments psychoactifs (antidépresseurs, anxiolytiques...).¹⁶ Cette envie irrésistible de consommer une nouvelle fois est appelée le *craving*. L'addiction à la cocaïne est souvent alors assimilée à une dépendance psychologique et non physique.¹⁷ Des conséquences sur la santé peuvent ainsi survenir. En effet, les signes cliniques d'une intoxication aiguë et chronique de la cocaïne peuvent aller de syndromes coronariens, de l'infarctus du myocarde et des maladies respiratoires aux complications neurologiques et psychiatriques telles que l'hémorragie cérébrale, les troubles de l'humeur et la psychose.¹⁸ Également, lorsque la cocaïne est consommée par voie nasale, la cloison nasale peut être lésée, voire perforée en cas de consommation excessive.¹⁶ Lors d'une consommation par injection ou de partage de matériel, les risques associés sont des infections bactériennes ou virales. Ainsi il peut surgir des abcès cutanés locaux, des septicémies, des endocardites ou péricardites à l'origine d'infections bactériennes, et une transmission du VIH, du VHB ou du VHC.¹⁶ Cependant, en cas de surdosage, aucun antidote spécifique existe aujourd'hui. Mais il y a plusieurs façons de prendre en charge un patient dépendant à la cocaïne.

III. Prise en charge

a) Approche substitutive

La prise en charge d'une intoxication aiguë commence par un traitement symptomatique. Une surveillance clinique est requise pour la prise en charge de ces patients. Ainsi, la réalisation d'un électrocardiogramme (ECG) et le dosage des marqueurs de nécrose myocardique, notamment la troponine, permettent le suivi du patient en cas de douleur thoracique. La réalisation de sérologies virales et la recherche d'infections sexuellement transmissibles (IST) sont recommandées en raison des risques de complications infectieuses.¹⁷ En fonction des signes cliniques du consommateur, le traitement évolue. Pour maîtriser les symptômes cardiovasculaires et neurologiques, la base du traitement de l'intoxication se repose sur les benzodiazépines, l'acide acétylsalicylique et de dérivés nitrés en cas de syndrome coronarien aigu.¹⁸ En cas d'hypertension artérielle (HTA), des β -bloquants sont généralement prescrits ; et en cas d'hyperthermie, les consommateurs ont recourt aux couvertures refroidissantes. Une décontamination digestive par un lavage gastrique peut être ensuite recommandé.¹⁷

b) Psychothérapies

Aujourd'hui, les thérapies cognitivo-comportementales sont utilisées dans le but de traiter la dépendance psychique et pour aider le patient à lutter contre le désir de consommer. Elles reposent sur le changement des schémas cognitifs qui jouent un rôle dans le processus psychopathologique.¹⁹ Le but de ces thérapies est de connaître les situations à risque dans lesquelles le patient rechute. Il nécessite alors une forte motivation des toxicodépendants. Ces thérapies sont soit individuelles, soit en groupe, structurées par un thérapeute. Chaque personne étant différente, le thérapeute s'adapte afin de trouver les méthodes appropriées pour faire face aux troubles associées à la toxicodépendance. En début de traitement, l'abstinence n'est pas le but premier mais il reste l'objectif à atteindre. Ces psychothérapies sont souvent associées à la pharmacothérapie afin d'aider à surmonter les symptômes liés au sevrage.²⁰

c) Pharmacothérapie

Actuellement, aucune pharmacothérapie n'est validée pour traiter cette addiction. Afin de prévenir des rechutes, un traitement à action pharmacologique peut être une alternative pour les intoxications chroniques. Ce type de traitement permet l'entretien et le maintien de

l'abstinence. Il peut s'agir d'agonistes avec une action similaire à la cocaïne, d'antagonistes bloquant la liaison de la cocaïne à son transporteur (DAT), des modulateurs des effets de la cocaïne en agissant sur un autre site de liaison.²¹ Etant donné que les neurotransmetteurs impliqués dans l'addiction de la cocaïne sont la dopamine, l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et le glutamate, des résultats d'essais cliniques suggèrent que des molécules agissantes sur ces neuromédiateurs pourraient améliorer des aspects cliniques de la dépendance à la cocaïne. Certains médicaments se sont avérés efficaces dans le traitement de la dépendance à la cocaïne. Il s'agit d'agents dopaminergiques servant à contrer l'accumulation de dopamine et à diminuer la liaison aux récepteurs de la dopamine.¹⁸ Etant donné que le GABA inhibe l'activité tonique des neurones dopaminergiques, les agents gabaergiques peuvent atténuer les effets de la cocaïne.¹⁸ Un agent glutaminergique peut servir pour traiter le *craving* et le syndrome de sevrage à la cocaïne.²²

Tous ces traitements pharmacologiques ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour d'autres pathologies mais n'ont pas encore été approuvés pour la dépendance à la cocaïne. Agissant sur les récepteurs du système nerveux central (SNC), de nombreux effets indésirables (EI) font leur apparition. Il est donc impératif de trouver une autre alternative pour traiter l'addiction à la cocaïne et prévenir les complications neurotoxiques d'une overdose.

IV. Conception du vaccin contre la cocaïne

Le principe de la conception des haptènes est de préserver le plus possible la structure chimique de la drogue afin d'obtenir la plus grande affinité possible pour celle-ci. La stratégie à mettre en place pour ajouter l'agent de liaison doit donc permettre de garder les pharmacophores de la drogue ciblée et de minimiser les perturbations des fonctions chimiques. La formulation des vaccins avec des adjuvants est essentielle en raison de leur capacité à former de grandes tailles de particules. En effet, une taille suffisante des particules contenant l'antigène est cruciale pour maintenir l'antigène sur le site d'injection et pour son adsorption par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les cellules dendritiques.⁴

Un vaccin contre la cocaïne est arrivé jusqu'en phase III d'études cliniques. Communément appelé TA-CD, il est constitué de la succinylnorcocaïne (SNC) conjuguée à une protéine dérivée de la toxine B du choléra (rCTB) adsorbé sur un adjuvant qu'est l'hydroxyde d'aluminium.¹⁸ La toxine cholérique a été choisie parce qu'elle a été largement testée à d'autres fins et qu'elle a un dossier de sécurité établi chez l'homme. En outre, il possède plusieurs sites chimiques au niveau des résidus de lysine exposés qui ont permis une conjugaison succinyle relativement efficace avec trois à six molécules de norcocaïne. La toxine B du choléra est liée de manière covalente à la succinylnorcocaïne, par une liaison amide. Également cette protéine porteuse a été adsorbée sur du gel d'hydroxyde d'aluminium en tant qu'adjuvant et mise dans une suspension saline pour injection intramusculaire.²³

Capable de stimuler une réponse anticorps, le vaccin produit des anticorps spécifiques de la cocaïne pouvant séquestrer des molécules de cocaïne dans la circulation sanguine. Ce sont des cholinestérases plasmatiques naturels qui permettent la dégradation de la cocaïne en des métabolites inactifs, qui sont ensuite excrétés. Bien sûr, il n'est pas attendu que le vaccin ait un effet psychoactif direct. Les effets euphoriques de la cocaïne sont connus pour être important dans la dépendance et la consommation chronique de cocaïne.²⁴

Comme beaucoup de vaccins, le vaccin TA-CD est à conserver entre 2 et 8 °C. C'est lors de l'administration que les flacons sont portés à températures ambiante et agités doucement afin d'assurer une suspension uniforme.²³

V. Résultats des études cliniques du vaccin TA-CD

Des études d'immunisation chez les animaux ont démontré une inhibition de l'auto administration de cocaïne. Chez des rats, le vaccin TA-CD a montré qu'un taux d'IgG de 0.7 mg/mL était suffisant pour se lier à une concentration de 8.7 μ M de cocaïne.²⁵ La phase I des essais cliniques a permis l'évaluation de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin. Des anticorps spécifiques de la cocaïne ont été détectés chez tous les sujets. Cependant, deux doses étaient nécessaires pour générer une réponse immunitaire adéquate.²³ La stratégie immunitaire a ainsi progressé jusqu'aux études de phase III utilisant le vaccin TA-CD.²⁴

a) Phase IIa

Cet essai clinique de phase IIa permet l'évaluation de l'immunogénicité et de l'efficacité du nouveau vaccin TA-CD. 18 personnes ont été incluses dans cette étude qui a duré 14 semaines.²⁶ Les critères d'inclusion de cette étude étaient les suivants :

- Les sujets devaient avoir entre 18 et 55 ans
- Les sujets devaient « cocher » les critères d'abus et de dépendance à une substance selon le DSM-IV qu'est le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.
- Les sujets devaient être soit des hommes soit des femmes ménopausées ou stérilisées chirurgicalement.
- Les sujets devaient être abstinentes de toute drogue illicite mais également de l'alcool et de médicaments pouvant causer une dépendance (benzodiazépines, opioïdes, barbiturates, et amphétamines)
- Les sujets devaient subir une évaluation de leur santé avec un examen physique et psychiatrique, un ECG, un test urinaire toxicologique et test de dépistage du VIH.²⁶

Selon cette étude, 10 personnes ont reçu 4 doses de 100 μ g sur 8 semaines (400 μ g au total) et les 8 autres personnes restantes ont reçu 5 doses de 400 μ g sur 12 semaines (2000 μ g au total). Sur les 18 personnes incluses dans l'essai clinique, 16 ont fini l'étude. A la fin, il a été conclu que le vaccin est bien toléré. Aucun effet indésirable sérieux lié au vaccin ni d'hospitalisation ni de décès ont été rapportés. Seule la migraine a été statistiquement significative et a été beaucoup plus fréquente dans le groupe de 400 μ g par rapport à celui de 2000 μ g. Il y a eu des réactions au site d'injection (sensibilité, œdème, prurit) dans le groupe de 2000 μ g. Les deux groupes ont indiqué des symptômes impliquant les voies respiratoires supérieures ou tractus gastro-intestinal.²⁶

Les titres d'anticorps spécifiques à la cocaïne ont été produits à la semaine 4 dans les deux groupes de vaccination et ont eu un pic aux semaines 10 et 14 pour les groupes 400 µg et 2000 µg respectivement (Figure 11). Le pic de réponse d'anticorps est plus robuste dans le groupe de 2000 µg, avec un pic deux fois plus élevé par rapport au groupe de 400 µg. Cette différence de taux d'anticorps entre les groupes à faible et forte dose permet de conclure que la dose et/ou la fréquence d'injections pourrait booster la réponse immunitaire.²⁶ Sachant qu'il existe deux sites de liaison sur chaque anticorps, 0,28 µM d'anticorps anti-cocaïne est nécessaire dans le sang, équivalent à une concentration de 43 µg/mL d'IgG spécifiques.²⁵

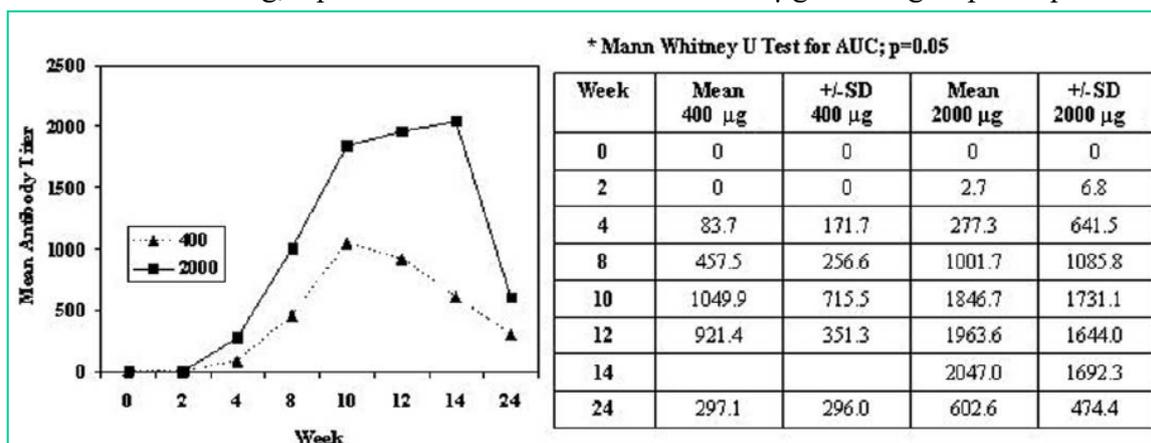


Figure 11 : Titres d'anticorps dans les deux groupes de vaccination ²⁶

Les anticorps anti-cocaïne ont persisté pendant au moins 6 mois, puis sont devenus indétectables à 12 mois. 9 à 12 mois après la première injection, un rappel a fait augmenter le titre d'anticorps spécifiques à la cocaïne. Cependant, la réponse boostée d'une seule injection répétée était en moyenne inférieure à la réponse initiale aux injections en série, ce qui suggère que plus d'une injection de rappel pourrait être nécessaire pour générer des titres d'anticorps plus élevés. Cette phase IIa de l'essai clinique a permis la conclusion d'une sécurité et d'une efficacité du vaccin TA-CD. Ces résultats permettent la poursuite de l'essai clinique.²⁶

Cependant, certaines limites sont à prendre en compte dans cette étude :

- Les sujets inclus dans cette étude n'étaient pas aveugles à l'intervention du traitement.
- Les sujets à faible dose ont terminé le traitement avant l'entrée des sujets à forte dose.

Le test de toxicologie urinaire est néanmoins une évaluation objective qui n'est pas sujette à un biais d'observation. Le résultat urinaire et le titre d'anticorps étaient indépendamment associés à la posologie du vaccin. Ainsi ces deux mesures biologiques étaient des évaluations objectives qui ont pu être introduits par manque de randomisation et de mise en aveugle. La production d'anticorps vaccinaux est retardée de plusieurs semaines, il sera alors important d'instaurer de nouvelles modalités de traitement pendant la phase initiale de la vaccination.²⁶

b) Phase IIb

Cette phase IIb de l'essai clinique du vaccin TA-CD permet la détermination de la dose thérapeutique efficace sur une plus grande échelle. Cette étude randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, a inclus 115 patients. Un traitement d'entretien à la méthadone a été instauré 2 semaines avant la première vaccination et les doses se sont stabilisées au bout de deux mois. A la semaine 21, un programme de désintoxication à la méthadone a été proposé en diminuant la dose de celle-ci sur 6 semaines (de la semaine 21 à 26). Une séance hebdomadaire de thérapie cognitivo-comportementale d'une durée de 30 à 45 minutes a été instaurée afin d'éviter des rechutes.²⁵ Sur les 12 semaines de vaccination, les sujets ont reçu 5 doses soit de placebo (0.5 mL) soit du vaccin TA-CD (360 µg) en injection intramusculaire aux semaines 0, 2, 4, 8 et 12. Le placebo est composé de l'adjuvant dans une solution saline.²⁵

Sur les 55 vaccinés, 21 ont atteints un taux supérieur à 43 µg/mL, ce qui équivaut à 38%, dont 3 avec de très fort taux d'IgG et un ayant eu un taux supérieur à 60 µg/mL (Figure 16). 2 personnes ont eu un taux suffisant après la 2^{ème} injection (semaine 4), 8 sujets après la 3^{ème} injection (semaine 8) et 8 autres ont eu besoin de 4 injections pour atteindre un taux suffisant d'anticorps. 34 patients ont eu malheureusement un taux inférieur à 43 µg/mL (62%) dont un qui n'a eu aucune réponse immunitaire. C'est à partir de la semaine 16 que les taux d'IgG ont diminué pour toutes les personnes vaccinées (Figure 12).²⁵ La détection de la drogue se fait principalement par les urines. La relation entre les urines négatives à la cocaïne et le taux d'anticorps a alors été établie (Figure 12). Le nuage de points a été divisé en quadrants avec le seuil horizontal pour le taux d'anticorps à 43 µg/mL et le seuil vertical par le taux d'urines négatives à la cocaïne à 50 %. Ceux qui ont 50 % ou plus d'urines négatives à la drogue sont plus nombreux dans le groupe des personnes ayant un titre d'anticorps supérieur à 43 µg/mL.²⁵

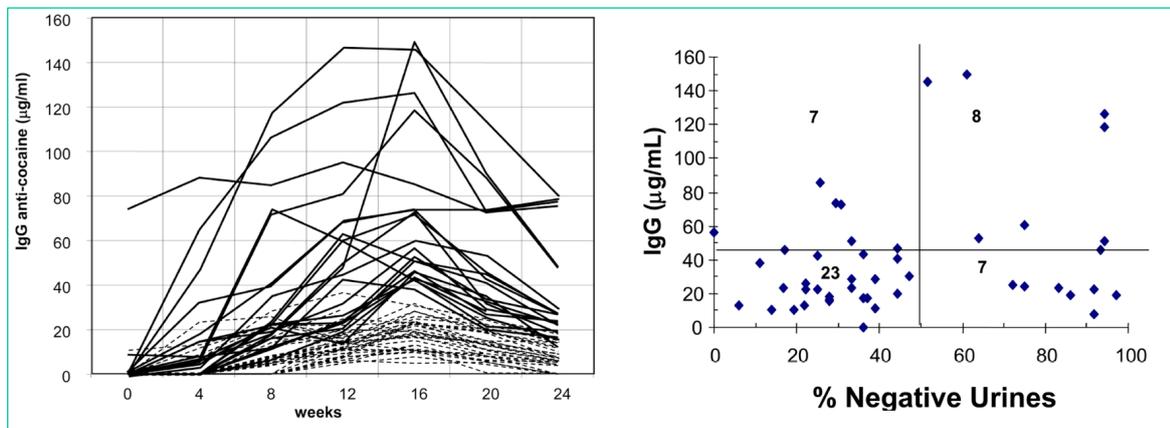


Figure 12 : Réponses d'IgG au vaccin TA-CD et titre d'anticorps (µg/mL) en fonction du taux d'urines négatives à la cocaïne (%) ²⁵

Seulement 38% des personnes vaccinées ont atteints un taux d'anticorps cible de plus de 43 µg/mL, et ce qu'à partir de la semaine 8 puis régresse de la semaine 16 à 24. Un traitement optimal nécessitera probablement des injections de rappel répétées pour maintenir des niveaux d'anticorps appropriés. Et d'autres traitements doivent être utilisés durant cette période, comme le maintien de la méthadone. Cette étude n'a pas obtenu de différence significative dans l'abstinence complète avec la vaccination, et la réduction significative de la consommation de cocaïne s'est produite chez cette minorité de patients qui ont atteint nos réponses cibles en anticorps (IgG élevées). Néanmoins, on pourrait faire valoir qu'une réduction de la consommation de cocaïne, plutôt qu'une abstinence totale, est thérapeutiquement significative.²⁵

Dans toutes les phases de cet essai clinique, des observations ont été faites. Tout d'abord, si un patient rechute, il utilisera soit une drogue structurellement différente mais avec des effets similaires à la cocaïne et des doses plus élevées soit de la cocaïne mais avec des doses croissantes qui surmonteront le taux d'anticorps. Également, ces anticorps n'empêcheront en aucun cas l'envie de reprendre. Elle peut cependant être réduite par des titres d'anticorps adéquats. Cela a été prouvé chez des rongeurs où les anticorps spécifiques à la cocaïne ont réduit la distribution précoce de la cocaïne au cerveau de 25 à 80% par rapport aux témoins.²⁶ De plus, le vaccin est en aucun cas toxique. Les effets indésirables les plus communs ont été induration au site d'injection et sensibilité à la palpation. Avec l'accompagnement de traitement, la vaccination est un support pour aider les personnes motivées à stopper leur dépendance à la cocaïne.²⁵

c) Phase III

L'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité ont été évaluées dans cette phase d'essai clinique. L'objectif de l'étude était de comparer l'effet du vaccin à un placebo par rapport à la consommation de cocaïne chez les cocaïnomanes motivés à arrêter ou à réduire leur consommation de cocaïne. Pour cela, l'effet de 5 doses du vaccin (400 µg) par rapport au placebo a été évalué sur la consommation de cocaïne pendant 2 mois. Ce sont aux semaines 1, 3, 5, 9 et 13 que les doses de vaccin ou de placebo ont été injectées chez les patients. L'innocuité et la tolérabilité de la vaccination ont été prises en compte tout au long du suivi de l'étude.²⁷ Cet essai, randomisé en double aveugle et contrôlé par placebo, a inclus 300 sujets qui fumaient de la cocaïne pendant 13 jours par mois en moyenne.²⁷ Tout d'abord, les titres d'anticorps ont été mesurés chez les sujets ayant reçu le vaccin (Figure 13). A la semaine 9, le titre d'anticorps moyen à la semaine 9 était de 46 µg/ml puis à la semaine 16 de

59 µg/mL. Les taux d'IgG ont ensuite chuté au cours des semaines 16 à 24, indiquant que l'efficacité potentielle du vaccin pour bloquer la cocaïne diminuait.²⁷

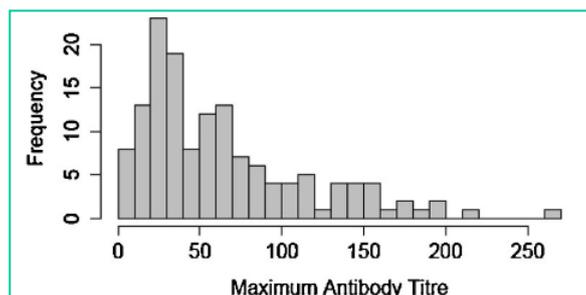


Figure 13 : Distribution des titres d'anticorps maximaux chez les sujets vaccinés.²⁷

Les résultats de toxicologie urinaire bi-hebdomadaire montrent aucune différence significative entre les groupes vaccinés et témoins (Figure 14). Sur les 16 semaines complètes, les analyses urinaires n'ont pas permis l'identification d'une différence dans le taux d'urines positives à la cocaïne en fonction du temps. L'abstinence de cocaïne pendant au moins deux semaines de traitement s'est produite plus souvent dans le groupe vaccin actif que dans le groupe placebo (24 % contre 18 %), mais pas de manière significative. Parmi les patients vaccinés, ceux ayant un titre d'anticorps élevé (> 42 µg/mL) présentaient un rapport de probabilité plus élevé d'être sans cocaïne durant leurs 2 dernières semaines de traitement par rapport au groupe ayant un titre d'IgG faible.²⁷

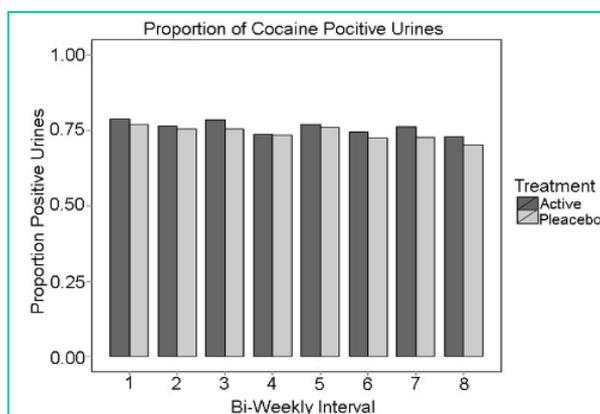


Figure 14 : Proportion d'urines positives à la cocaïne, dans le groupé vacciné et témoin, mesurée toutes les deux semaines²⁷

Contrairement à l'étude précédente (Phase IIb), aucune atténuation significative de la consommation de la cocaïne a été trouvée. Cependant, plusieurs résultats suggèrent une certaine efficacité pour le vaccin. Premièrement, l'abandon du traitement était significativement différent et presque 3 fois plus faible pour les groupes avec un taux d'IgG élevé que pour les groupes avec un taux d'IgG faible ou placebo (7 % vs 20 %). Deuxièmement, le groupe vacciné actif était plus susceptible, que le placebo, d'atteindre une abstinence soutenue au cours des deux dernières semaines de traitement, en particulier pour

ceux ayant les niveaux d'anticorps les plus élevés ($> 42 \mu\text{g/ml}$). Troisièmement, sur la base des niveaux moyens d'anticorps aux semaines 9 et 16, le vaccin a montré une immunogénicité suffisante avec deux tiers des patients atteignant des niveaux de pic supérieurs à $42 \mu\text{g/mL}$.²⁷ Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions d'induration et de sensibilité au site d'injection. Le vaccin est donc sûr, mais il ne reproduit que partiellement l'efficacité trouvée dans l'étude précédente.²⁷

Le recrutement de patients motivés à arrêter l'utilisation de la cocaïne a pris 17 mois avant de débiter l'étude clinique. Cela suggère que même un vaccin efficace n'est peut-être pas beaucoup plus attrayant pour la population que les traitements psychosociaux actuels. Etant donné les résultats de l'étude, il est possible que les sujets correctement immunisés aient augmenté leur consommation de cocaïne pour surmonter le blocage compétitif des anticorps anti-cocaïne. En effet, le taux d'IgG de $42 \mu\text{g/mL}$ est seulement suffisant pour bloquer des doses modestes de la drogue.²⁷ Dans l'ensemble, ce vaccin est conçu pour réduire les rechutes chez les patients cocaïnomanes motivés à arrêter de consommer de la cocaïne. Le taux élevé de consommation de cocaïne et le faible taux d'abstinence soutenue observés par ces patients de l'étude reflétaient clairement une population qui consommait de la cocaïne plusieurs fois par semaine et tentait rarement l'abstinence au cours de l'essai clinique.²⁷ L'essai précédent a obtenu 48% d'urines négatives à la cocaïne chez les patients avec un taux d'anticorps élevé alors que dans le présent essai clinique, il y a eu seulement la moitié par rapport à la phase IIb (25%). Cette différence peut s'expliquer par la présence de traitement sous méthadone dans la précédente étude et par la prestation d'une thérapie cognitivo-comportementale qui était obligatoire dans la phase IIb mais facultative dans la phase III. Pour les prochaines études, il serait préférable de passer d'une initiation à l'abstinence à une conception de prévention des rechutes et une intégration potentiellement plus importante de la thérapie cognitivo-comportementale pour faciliter le maintien de l'abstinence.²⁷

Des enzymes cholinestérases à haute activité métabolisent la cocaïne en métabolites inactifs.²⁸ Etant donné que ces enzymes semblent agir lentement par rapport à l'entrée rapide de la cocaïne dans le système nerveux central, la cinétique rapide des interactions anticorps-cocaïne est idéale pour être combinée avec ces enzymes. En effet, ces enzymes améliorées ont obtenu des résultats prometteurs chez des rongeurs pour produire des bloqueurs extrêmement efficaces des effets de la cocaïne sur tous les systèmes organiques, y compris le cœur et le cerveau.²⁸ De futures études pourraient alors impliquer la combinaison du vaccin et des enzymes.²⁹

DEUXIEME PARTIE : LA METHAMPHETAMINE

I. Epidémiologie

La fabrication des stimulants de type amphétamine continue d'être dominée par la méthamphétamine au niveau mondial. Au cours de la période 2015-2019, près de 24 000 laboratoires clandestins ont été détectés ou démantelés dans le monde. Plus de 95 % d'entre eux fabriquaient de la méthamphétamine. Cette dernière a représenté 72 % de la quantité totale des stimulants de type amphétamine saisie dans le monde, sur la période 2015-2019. Les quantités de méthamphétamine saisies ont augmenté au niveau mondial atteignant un nouveau record de 325 tonnes en 2019 (Figure 15). Il a été estimé qu'en 2019, 0.5 % de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans, soit 27 millions de personnes, ont consommé des amphétamines au cours de l'année écoulée. C'est l'Amérique du nord et l'Asie qui sont le plus touchés par la consommation de ces drogues.¹²

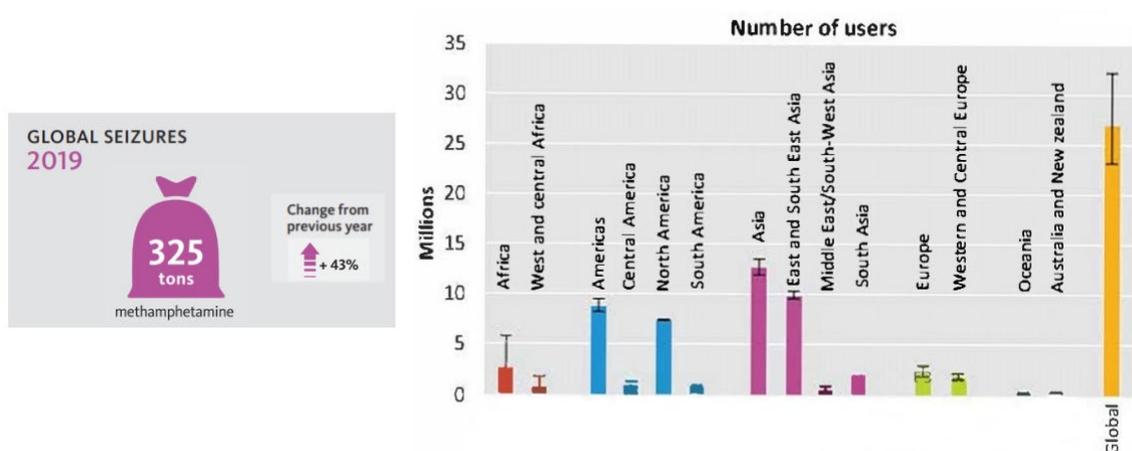


Figure 15 : Quantité saisie et nombre de consommateurs de méthamphétamine dans le monde en 2019.¹²

La quantité de méthamphétamine interceptée en Europe a quadruplé de 2018 à 2019 pour atteindre plus de 5 tonnes. Il a été estimé que 0.5 % de la population européenne, soit 2.5 millions de personnes ont consommé des amphétamines au cours de l'année écoulée (Figure 20). La prévalence de la consommation d'amphétamines est plus élevée en Europe Occidentale et centrale avec 0.6 % de la population soit près de 2 millions de consommateurs au cours de l'année précédente. La consommation d'amphétamine est plus élevée que celle de la méthamphétamine. Ce sont les jeunes, âgés de 15 à 34 ans, qui sont le plus touchés par la dépendance aux amphétamines, par rapport aux autres groupes d'âge.¹²

II. Généralités

a) Origine

La méthamphétamine est produite à partir de l'extraction de l'éphédrine, un alcaloïde issu d'une plante du genre *Ephedra*. Plusieurs espèces existent mais la plus utilisée reste *Ephedra sinica* ou *Ma Huang* car il s'agit de l'espèce la plus riche en alcaloïdes (Figure 16). C'est un arbuste originaire des déserts de Chine et de Mongolie. A l'origine, les chinois utilisaient cette plante à des fins thérapeutiques notamment pour la fièvre, les toux et les troubles respiratoires.¹⁴ Plusieurs synthèses permettant de produire de la méthamphétamine circulent sur internet, révélant ainsi la facilité des techniques de production dans les laboratoires clandestins.³⁰

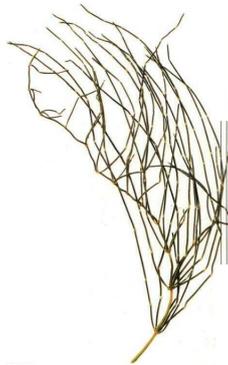


Figure 16 : Tiges fraîches de l'*Ephedra sinica* ¹⁴

b) Modes de consommation

Différentes appellations existent pour désigner cette drogue : crystal, meth, speed, ice, tina, yaabaa ou shabu.³⁰ La méthamphétamine peut être consommée sous plusieurs formes. Sous forme de « free base », la méthamphétamine, produite à base de L-éphédrine, se présente sous forme liquide à température ambiante et est très volatile. L'ajout d'acide chlorhydrique permet l'obtention du chlorure de méthamphétamine (sous forme de chlorhydrate). Ainsi elle se présente sous forme de poudre blanche, qui peut être sniffée. Soluble dans l'eau ou l'alcool, elle peut être injectée. Pour former le cristal, le chlorure de méthamphétamine est dissout doucement dans de l'eau et amené à une température légèrement inférieure à 100°C. Cette solution saturée est alors refroidie jusqu'à précipitation sous forme de cristaux de glace. Sous cette forme, le « crystal meth » peut être soit injecté soit fumé. Incolore et inodore, la forme cristallisée est souvent blanche ou transparente et représente la forme la plus courante.³¹ Cette drogue peut également se présenter sous forme de gélules ou de comprimés permettant l'administration par voie orale. C'est le cas du Yaabaa fabriqué en Thaïlande. Mais elle peut également être administrée par voie rectale afin de diminuer la sensibilité du rectum lors de rapports sexuels, souvent utilisée dans la population homosexuelle.³⁰

c) Pharmacocinétique

Après administration orale, la méthamphétamine ou N-méthylamphétamine est rapidement absorbée dans le tractus intestinal. Elle a une demi-vie plasmatique de 8 à 24 heures. Ainsi ses effets cliniques durent plus longtemps que la cocaïne dont sa demi-vie plasmatique est mesurée en minutes, et que l'amphétamine dont sa demi-vie est de 3 à 6 heures. Il existe également une autre différence entre l'amphétamine et la méthamphétamine. En effet, sur le plan strictement chimique, la fonction amine (NH_2) de l'amphétamine est remplacée par une fonction amino-méthyle (NH-CH_3). Cette différence chimique est importante car le passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est facilité pour la méthamphétamine qui gagne plus rapidement et plus efficacement le système nerveux central (SNC). La méthamphétamine est métabolisée dans le foie par le cytochrome CYP450 2D6 (Figure 17). Par N-déméthylation et hydroxylation aromatique, deux métabolites actifs se forment : l'amphétamine et la para-hydroxyméthamphétamine.³²

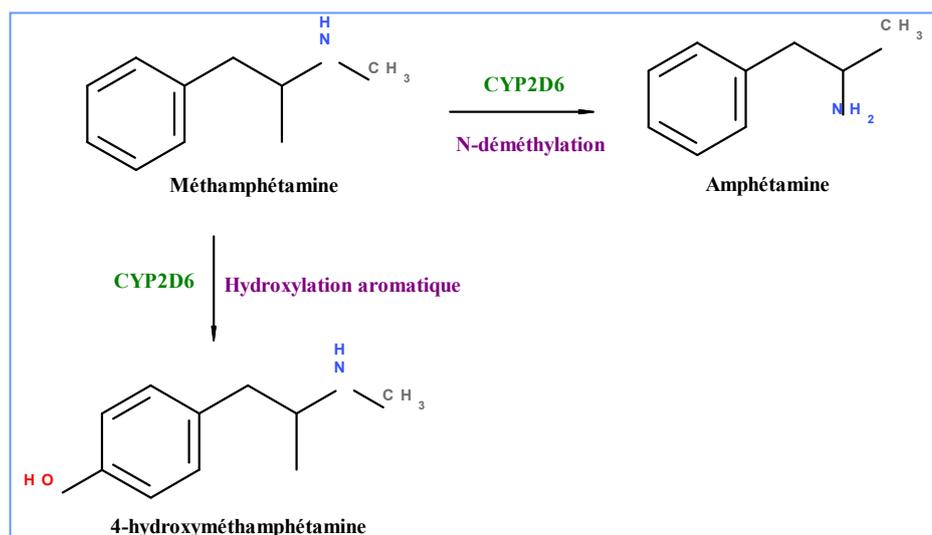


Figure 17 : Métabolisme de la méthamphétamine

D'autres métabolites mineurs sont formés à partir de la méthamphétamine : la noréphédrine, la 4-hydroxyamphétamine, la 4-hydroxynoréphédrine, la benzylméthylcétoxime et l'acide benzoïque.³³ La noréphédrine, pharmacologiquement active, est sujette à une oxydation métabolique supplémentaire. L'élimination de la drogue dépend du pH urinaire. En milieu acide (avec un $\text{pH} < 6$), la méthamphétamine est rapidement excrétée. Et en milieu basique (avec un $\text{pH} > 7.5$), son élimination est prolongée. La méthamphétamine est éliminée sous forme inchangée et le métabolite 4-hydroxyméthamphétamine se retrouve majoritaire.³⁴

d) Mécanisme d'action

La méthamphétamine est un agoniste sympathomimétique indirect. Elle cible les transporteurs présynaptiques pour libérer la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine des vésicules de stockage dans les neurones pré-synaptiques. Elle inhibe ainsi leur recapture en entrant en compétition avec les catécholamines.³⁵ La drogue peut inhiber également la monoamine oxydase (MAO) présynaptique, enzyme responsable de la dégradation des neurotransmetteurs (Figure 18).

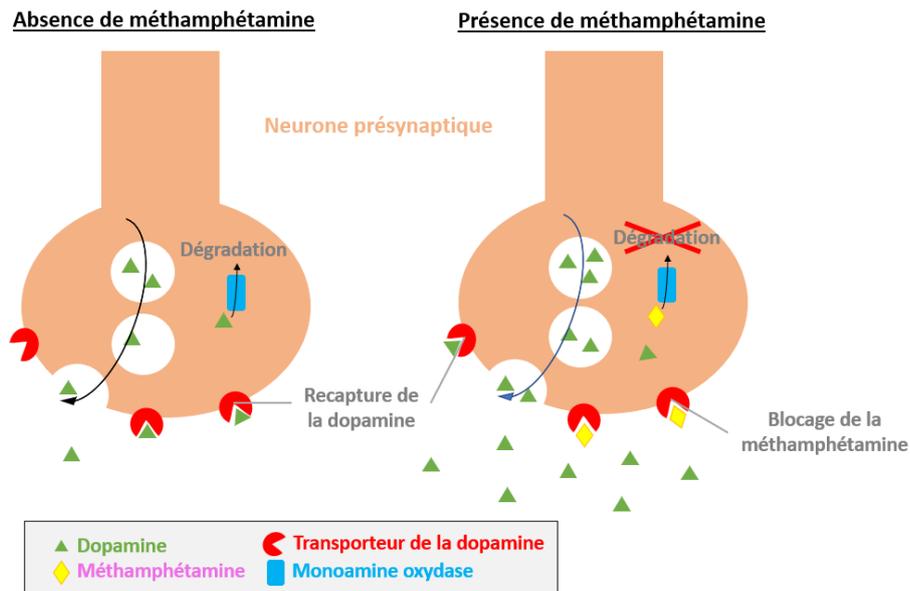


Figure 18 : Mécanisme dopaminergique en absence et présence de la méthamphétamine

La « vidange » des cellules de leur contenu en neuromédiateurs entraîne une augmentation de la concentration extracellulaire de la dopamine au niveau des « circuits de récompense » provoquant ainsi une sensation de bien-être et d'euphorie. Les effets recherchés pour le consommateur de ce psychostimulant sont notamment la suppression de la fatigue, le sentiment de puissance et la maîtrise de soi. En stimulant le système sympathique, ce mode d'action entraîne une tachycardie, une hypertension et une dépendance à la méthamphétamine.³⁰

e) Effets

La méthamphétamine est un puissant stimulant du système nerveux central qui élève à court terme l'humeur, la vigilance, les niveaux d'énergie et la concentration. Mais elle augmente également, à court terme, le rythme cardiaque, la pression artérielle, la température corporelle

et la perte d'appétit ; d'où son utilité pour traiter des conditions telles que l'obésité et le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention. Une utilisation chronique et/ou à des doses plus élevées entraîne souvent une psychose, une dépression, des délires, une malnutrition et un comportement violent. Des caries dentaires, infections et lésions rénales peuvent être causées par une consommation régulière de méthamphétamine.³⁶ Plus précisément, des effets sur la barrière hémato-encéphalique ont été observés. Sa perméabilité augmente en raison de l'altération de la structure protéique qui constitue la BHE. Les protéines modifiées sont principalement impliquées dans la mort cellulaire, l'inflammation, l'oxydation et les voies apoptotiques. Des effets neurologiques sont donc ressentis sur le long terme. La méthamphétamine cause des changements moléculaires au niveau du système de la dopamine altérant la fonction cérébrale et entraînant un déclin cognitif rapide, une anxiété accrue, des troubles psychotiques, un comportement violent, des hallucinations, des délires et une dépression. Ces dommages causés par la méthamphétamine persistent pendant plusieurs années.³⁶ Après consommation de cette drogue, une libération rapide de noradrénaline provoque une vasoconstriction artérielle, une tachycardie et une hypertension. Des effets similaires ont lieu dans les vaisseaux de l'intestin, conduisant à une ischémie intestinale aiguë. Les symptômes d'une vasoconstriction gastro-intestinale et de l'ischémie intestinale comprennent des crampes abdominales ou gastriques, une constipation sévère et/ou une diarrhée et une déshydratation des tissus.³⁶ Jouant également dans le système immunitaire, la méthamphétamine réduit le nombre de cellules immunitaires (macrophages, cellules dendritiques et monocytes), contribuant à l'augmentation de la sensibilité aux infections et à une immunodépression. Etant une base faible, cette drogue alcalinise les organites acides des macrophages altérant le processus de phagocytose et la présentation des antigènes. Ce phénomène explique l'augmentation d'infections chez les personnes dépendantes à la méthamphétamine.³⁶

III. Prise en charge

a) Approche substitutive

En cas d'intoxication aiguë, les signes vitaux sont pris afin de suivre la température du patient, le rythme cardiaque au moyen d'un électrocardiogramme (ECG), et d'éliminer la présence d'infections respiratoires grâce à une radiographie pulmonaire. Un bilan sanguin est préparé afin de vérifier certains éléments. Une imagerie cérébrale ainsi qu'une ponction lombaire peuvent être nécessaires s'il y a suspicion d'une atteinte cérébrale.³² La prise en charge se base sur les manifestations cliniques que présentent le patient. Lorsqu'une personne ayant ingérée des amphétamines se présente en centre hospitalier, il est recommandé de l'observer pour une durée de 4 heures minimum ou jusqu'à la disparition des symptômes. L'acidification des urines, quoiqu'elle puisse accélérer l'élimination rénale des amphétamines, est contre indiquée, car il y a un risque d'exacerber une atteinte rénale.³² Les benzodiazépines, comme le diazépam, sont à prioriser dans le traitement du patient intoxiqué par la méthamphétamine. Ayant un effet anticonvulsivant, ils ont leur rôle dans le traitement de l'agitation, de l'hyperthermie et des manifestations cardiovasculaires. Des antipsychotiques tels que l'halopéridol et le dropéridol sont parfois employés en raison de leur effet antagoniste dopaminergique. Mais ils ne sont pas recommandés en raison de leurs effets indésirables tels qu'une altération de la régulation de la température, une dystonie aiguë et des arythmies cardiaques. En cas d'hyperthermie, un refroidissement externe est conseillé. La glycémie est à contrôler par le moyen d'un bilan sanguin. En cas d'hypoglycémie, un soluté de dextrose est à administrer. Une hémodialyse est parfois nécessaire en cas d'insuffisance rénale grave et d'hyperkaliémie.³²

b) Pharmacothérapie

A l'heure actuelle, aucune pharmacothérapie efficace pour une utilisation dans la dépendance à la méthamphétamine n'est sur le marché. Certaines études sont en cours pour des médicaments ciblant les voies cérébrales dopaminergiques, sérotoninergiques, GABAergiques et/ou glutaminergiques ainsi que des voies opioïdes.³⁷ Des résultats positifs ont été trouvés dans des essais cliniques pour le bupropion, un antidépresseur qui inhibe la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (Figure 19). Ce médicament peut aider à la réduction de la consommation à la méthamphétamine, bien qu'il n'existe pas de preuves solides pour établir un lien direct entre ce traitement et l'abstinence de la drogue concernée.³⁷ La naltrexone, un antagoniste des opioïdes, permettrait une consommation réduite d'amphétamines et une

abstinence plus efficace. Initialement, il est utilisé dans le cadre de la l'intoxication alcoolique et de la dépendance aux opiacés. Une étude supplémentaire a validé l'utilisation de la naltrexone pour la dépendance à la drogue concernée (Figure 19). Un taux sanguin de naltrexone plus élevé chez les patients (≥ 2 ng/ml) permet une meilleure abstinence.³⁸ Il en va de même pour le topiramate avec une réduction de 25 à 50% du niveau de base de l'utilisation de méthamphétamine (Figure 19). Il aurait donc son rôle dans la prévention des rechutes.³⁷ Il s'agit d'un antiépileptique, qui augmente l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et diminue l'activité excitatrice du glutamate sur les récepteurs cérébraux. Ces quelques médicaments sont prometteurs pour le développement de traitements des troubles liés à l'utilisation de méthamphétamine.³⁷ Approuvés pour d'autres pathologies, ces pharmacothérapies comme toute molécule chimique ont des effets « hors cibles » non désirables. Il est donc important de trouver une autre alternative pour traiter l'addiction à la méthamphétamine et prévenir les complications neurotoxiques d'une consommation chronique.

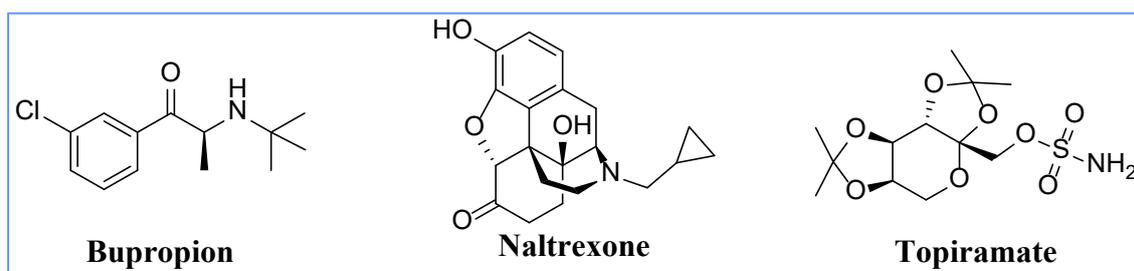


Figure 19 : Structures chimiques de pharmacothérapies contre la dépendance à la méthamphétamine

IV. Conception du vaccin contre la méthamphétamine et études précliniques

Pour prévenir de l'entrée de la drogue dans le système nerveux central, une concentration élevée d'anticorps anti-méthamphétamine est requise. La sélectivité et l'affinité des anticorps anti-méthamphétamine dépendent en grande partie d'une molécule d'haptène efficace. Cette efficacité représente un réel défi étant donné la petite taille de la molécule de méthamphétamine. Plusieurs haptènes conjugués à une protéine porteuse ont fait l'objet d'études pré-cliniques (Tableau 1).¹¹

Tableau 1 : Etudes pré-cliniques de plusieurs immunoconjugués

Haptènes	Protéine	Adjuvant(s)	Modèle	Références
SMO9	IC _{KLH}	Alun	Rats	(a) ^{39,40}
MH6	KLH	SAS	Rats	(b) ⁴¹⁻⁴³
12	TT	Alun + CpG ODN 1826 (TLR-9)	Souris Webster	(c) ⁴⁴
SMA	TT	Alun + E6020 (TLR-4)	Souris	(d) ⁴⁵⁻⁴⁹

a) *SMO9 – IC_{KLH}*

L'haptène HSMO9 a été conçu avec un espaceur de 11 atomes en position méta du cycle aromatique de la méthamphétamine.³⁹ A partir du composé **4**, la synthèse de l'haptène a été réalisée (Figure 20). En effet, la réduction du N-formyle du composé **4**, en utilisant du diborane dans le tétrahydrofurane (THF) a conduit à la formation du N-méthyle du composé **5**. Ce dernier a réagi avec du formiate d'ammonium et un catalyseur à 5% de charbon palladié dans du méthanol pour former le composé **6** par hydrogénation par transfert. La O-déméthylation de la molécule **6** en utilisant du tribromure de bore dans du dichlorométhane (DCM) a donné le phénol **7**. La protection de l'amine du composé **7** avec le dicarbonate de di-*tert*-butyle et triéthylamine dans du méthanol a permis la synthèse du composé **8**. Sa réaction avec de l'hydrure de sodium dans du diméthylformamide (DMF) et le 6-bromohexanoate de méthyle a permis l'alkylation du composé **8**. L'hydrolyse du composé **9** obtenu en utilisant de l'hydroxyde de lithium dans un mélange eau-méthanol-tétrahydrofurane a donné l'acide **10** correspondant. Le composé **11** est obtenu en 2 étapes : un couplage avec l'acide carboxylique activé et une déprotection du groupement Boc. L'activation de l'acide carboxylique se fait grâce à l'1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt). Cette activation permet le couplage de l'acide carboxylique avec la 2-(trilylmercapto) éthylamine en utilisant du 1-éthyl-3-(3-

diéthylaminopropyl) carbodiimide (EDCI) dans du DMF. La déprotection du groupement Boc se fait à l'aide d'acide trifluoroacétique (TFA) dans du DCM pour obtenir le composé **11**. La déprotection du groupement trityle se fait en 2 étapes. L'acétate de mercure avec de l'éthanol produit un dérivé d'acétate de mercure. Traité avec du sulfure d'hydrogène dans de l'éthanol, le thiol libre obtenu donne l'haptène SMO9. Le thiol libre doit être manipulé dans des conditions non oxydantes pour éviter la formation de dimères.³⁹

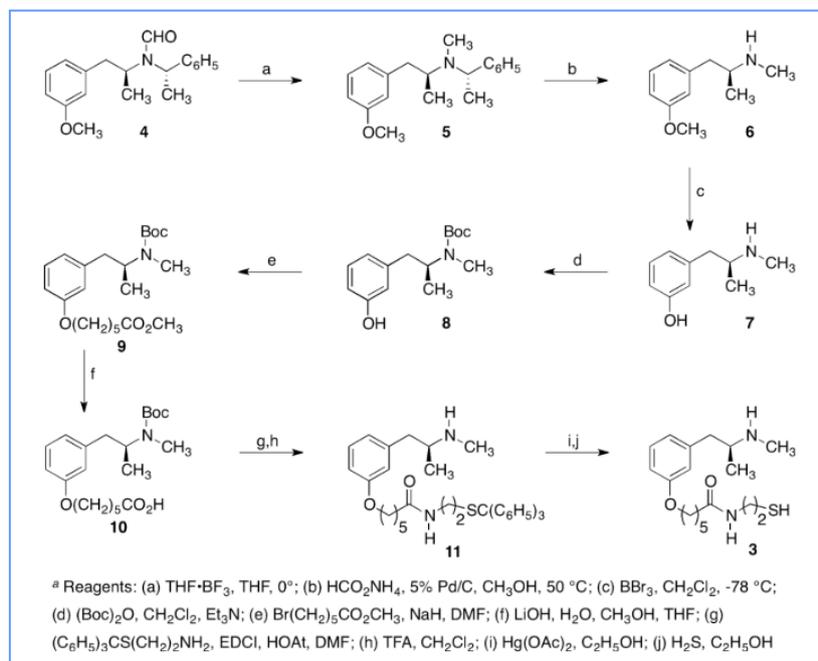


Figure 20 : Synthèse de l'haptène SMO9³⁹

La relation entre le degré d'incorporation d'haptène (*c'est-à-dire*, densité d'épitopes) et la réponse immunitaire n'est pas connue pour la plupart des haptènes. Il s'agit pourtant d'un facteur critique dans l'optimisation de la réponse immunitaire.³⁹ Une réaction de bioconjugaison des haptènes aux protéines porteuses se développe dans le cadre des vaccins. L'addition de Michael d'un thiol libre à une protéine activée par le maléimide est une réaction à haut rendement et efficace. Ce n'est que récemment que des vaccins cliniquement utiles contre de petites molécules pharmacologiques actives ont été explorés. La plupart de ces études portaient sur des molécules telles que la cocaïne et la nicotine. La conjugaison d'haptènes à des protéines, à l'aide d'une réaction de couplage d'acide carboxylique, a généré des anticorps de haute affinité chez les rongeurs. Cependant, des réponses immunitaires plus importantes et plus reproductibles seront nécessaires pour les vaccins chez l'Homme.³⁹ L'haptène HSMO9 a été alors synthétisé et lié par covalence à l'immunocyane, dérivée de l'hémocyane native de patelle (KLH), pour produire le vaccin ICKLH-SMO9 (Figure 21). C'est avec une protéine porteuse activée par le maléimide que l'haptène s'est couplé. Le vaccin témoin (ICKLH-Cys) a été synthétisé en combinant l'immunocyane activé à la L-cystéine, au lieu de l'haptène.⁴⁰

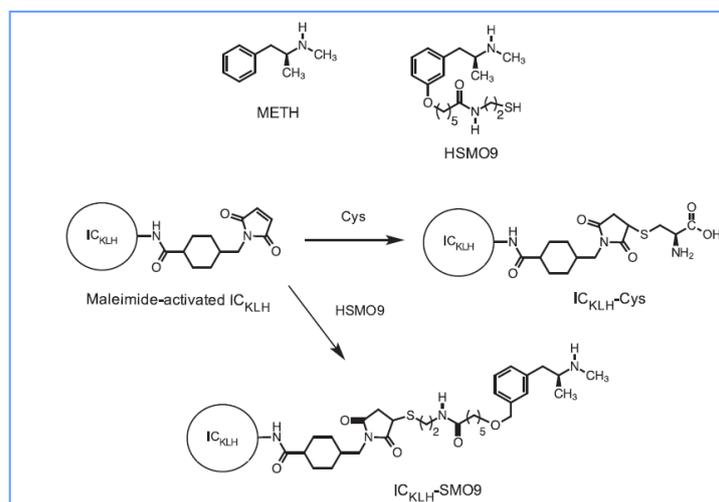


Figure 21 : Bioconjugaison de l'haptène (HSMO9) ou de la cystéine (Cys) à la protéine porteuse (IC_{KLH})³⁹

Une fois la bioconjugaison effectuée, 100 µg du témoin IC_{KLH}-Cys ou de l'immunoconjugué IC_{KLH}-SMO9 ont été formulés avec l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant. Des rats Sprague – Dawley, organisés en 2 groupes, ont fait l'objet d'une étude pré-clinique d'une durée de 16 semaines, dont le but était de prouver l'efficacité et la sécurité du vaccin IC_{KLH}-SMO9 et de tester la capacité de celui-ci à modifier la pharmacocinétique de la méthamphétamine et de son métabolite, l'amphétamine. Injectés par voie sous-cutanée, des rappels ont eu lieu aux semaines 4, 8 et 12.⁴⁰ Aucune réaction au site d'injection ni aucun effet indésirable n'ont été observés. Tout au long de l'étude, les titres d'anticorps ont été mesurés pour le groupe témoin et vacciné (Figure 22). Les flèches montrent les rappels de vaccination. Les concentrations sériques de méthamphétamine ont montré de fortes augmentations, pour les rats vaccinés, dues à la liaison des anticorps anti-méthamphétamine. Les anticorps polyclonaux générés par le vaccin IC_{KLH}-SMO9 ont montré une affinité élevée pour la méthamphétamine (K_d = 13,7 nM).⁴⁰

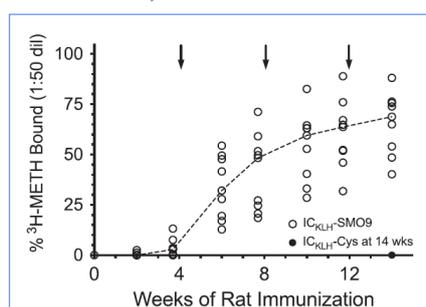


Figure 22 : Taux de liaison des anticorps à la drogue chez les rats témoins ou vaccinés⁴⁰

Concernant la consommation de la méthamphétamine, il a été décidé de donner aux rats une solution sous-cutanée suivie d'une augmentation progressive des doses de la drogue tous les 3 à 4 jours (0.3 à 3 mg/kg). Immédiatement après l'administration de la dose, des tests de comportement ont été menés sur l'alimentation (Figure 23). Même si les doses plus faibles de méthamphétamine de 0.3 à 1 mg/kg n'ont produit aucune altération du comportement de

maintien des aliments, la dose de 3 mg/kg chez les rats témoins ont montré une réduction significative des taux de réponse, ainsi qu'une consommation alimentaire réduite dans le groupe témoin par rapport au groupe vacciné. En revanche, les rats immunisés avec le vaccin IC_{KLH}-SMO9 n'ont montré aucun changement dans le comportement alimentaire maintenu quel que soit la dose de méthamphétamine reçue.⁴⁰

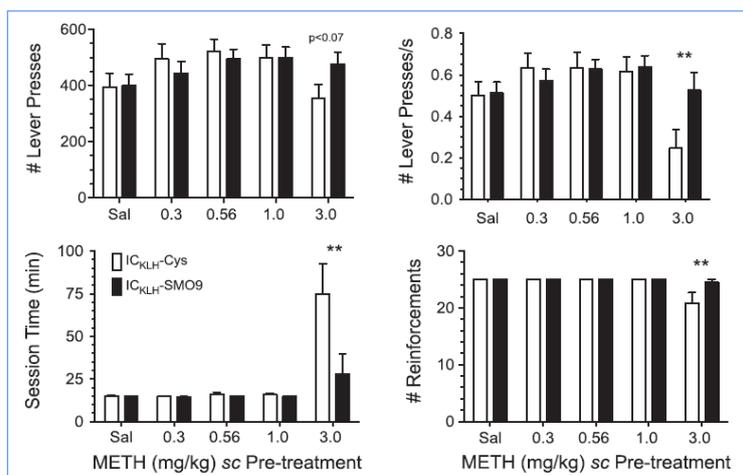


Figure 23 : Effets de IC_{KLH}-Cys (témoin) et IC_{KLH}-SMO9 sur le comportement alimentaire des rats après une dose de méthamphétamine (0.3 à 3 mg/kg) ; avec consommation alimentaire demandée (en haut à gauche), taux de réponse par seconde (en haut à droite), temps de session (en bas à gauche) et nombre de boulette alimentaire gagnée (en bas à droite).⁴⁰

Les deux groupes ont montré une augmentation, de manière dose-dépendante, des concentrations sériques de méthamphétamine (Figure 24). Mais les rats immunisés ont montré des taux sériques plus élevés que les rats témoins à toute dose donnée de méthamphétamine, à l'exception de la dose la plus faible. En ce qui concerne l'amphétamine, sa concentration a augmenté également de manière dose dépendante. Cependant à la dose de 3 mg/kg, les rats vaccinés ont montré une concentration sérique d'amphétamine significativement plus élevée.⁴⁰

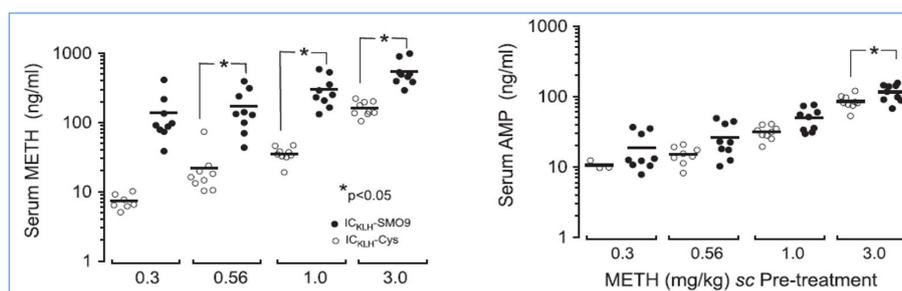


Figure 24 : Concentrations sériques de méthamphétamine et d'amphétamine chez les rats 2 heures après consommation d'une dose de la drogue (0.3 à 3 mg/kg) dans les deux groupes.⁴⁰

La capacité des animaux à maintenir un comportement alimentaire stable a été choisie comme indicateur de l'efficacité. Il s'agit d'une mesure importante car la méthamphétamine a des effets négatifs importants sur la santé, sur le comportement alimentaire et le poids corporel chez l'Homme.⁴⁰ Ainsi, les rats immunisés par le vaccin IC_{KLH}-SMO9 avaient une capacité de

liaison aux anticorps suffisante pour se protéger contre les effets pharmacologiques de la dose la plus élevée de méthamphétamine, soit 3 mg/kg.⁴⁰ Contrairement aux rats témoins, tous les rats immunisés, sauf un, ont pu accomplir la tâche comportementale à 3,0 mg/kg de dose de méthamphétamine. Le rat affecté a montré une durée de séance plus longue et n'a pas réussi à obtenir toutes les boulettes alimentaires au cours de la séance de 2 heures. La réponse immunitaire de ce rat était faible. Le fait que le rat n'était pas entièrement protégé contre la méthamphétamine semble imiter partiellement les résultats récents des essais cliniques sur le vaccin contre la cocaïne. En effet, une seule partie de la population humaine a obtenu une réponse immunitaire modeste. Cependant, tous les rats immunisés contre la méthamphétamine avaient des concentrations sériques de méthamphétamine significativement plus élevées par rapport aux témoins, et ce même pour le rat vacciné avec le titre d'anticorps le plus bas.⁴⁰

b) MH6 – KLH

Dans le cadre du développement d'un vaccin contre la méthamphétamine, des haptènes avec un linker sur le cycle aromatique ont été conçus. Or une conception appropriée de l'haptène est essentielle pour la reconnaissance immunitaire car elle affecte la présentation d'antigène et donc la qualité de la réponse. Une étude des conformations par modélisation moléculaire a été réalisée afin de trouver un haptène avec la conformation la plus faible en énergie et avec aucune perte d'activité par rapport à la molécule mère. Divers haptènes ont fait l'objet d'une étude préclinique afin d'analyser plusieurs approches.⁴¹ Des contraintes conformationnelles ont été formées pour réduire le degré de liberté de rotation interne de l'haptène minimisant la perte entropique lors de la liaison aux anticorps. En revanche, d'autres molécules n'ont pas été contraintes afin d'imiter efficacement la cible en convergeant vers la même conformation énergétique de la structure parente. La configuration a également son importance en raison d'une meilleure réponse immunitaire. En effet, les exigences stéréochimiques de l'énantiomère le plus puissant de la méthamphétamine conduisent à une meilleure génération de réponse d'anticorps. Il s'avère que ce sont les haptènes sans contrainte conformationnelle qui ont une meilleure concentration et affinité d'anticorps.⁴¹ A partir de l'(+)-amphétamine et du 6-(tritylthio)hexylmethanesulfonate, une N-alkylation a été réalisée à reflux avec de l'éthanol (EtOH) et une base, le carbonate de potassium (K₂CO₃). Suivie par une déprotection acide du groupe trityle, l'haptène MH6 a été synthétisé (Figure 25).⁴¹

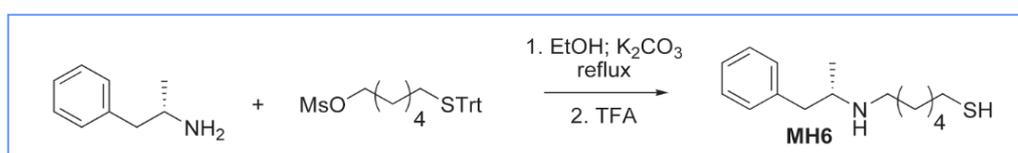


Figure 25 : Synthèse de l'haptène MH6⁴¹

Habituellement, l'activation des haptènes par carbodiimide avec les acides carboxyliques pour la fixation sur les groupes amino libres au niveau des résidus de lysine de la protéine porteuse est la plus courante. Or la méthamphétamine possède elle-même une amine secondaire. Cette approche peut alors conduire à des pertes de matières, à des réactions d'oligomérisation ainsi qu'à une conjugaison non fiable. La bioconjugaison de l'haptène MH6 et de la protéine porteuse KLH se fait donc par une technique de conjugaison orthogonale utilisant un espaceur maléimide avec une sélectivité thiol modulée en pH.⁴¹ La formulation de l'immunoconjugué a été ensuite complétée avec un adjuvant (SAS, sigma adjuvant system).⁴²

L'haptène MH6 a été ainsi conçue avec aucune contrainte conformationnelle. Ce dernier a produit des titres d'anticorps modérés et soutenus par rapport aux autres haptènes et a une bonne affinité et spécificité pour la méthamphétamine et l'amphétamine. Les propriétés de liaison de l'amphétamine sont une considération importante pour le développement d'un vaccin car l'amphétamine est un métabolite de la méthamphétamine qui produit des effets psychoactifs indépendants de la celle-ci. Le vaccin MH6-KLH a un impact sur l'activité locomotrice et la température corporelle. Cette vaccination atténue donc les effets physiologiques et comportementaux induits par la méthamphétamine.⁴² En respectant un cycle de 12 heures pour le jour et 12 heures pour la nuit et une température ambiante de 23°C, 32 rats femelles (8 rats par groupe) ont fait l'objet d'une étude préclinique. L'administration du vaccin MH6-KLH a été administré 3 fois sur 5 semaines puis un dernier rappel a été donné à la semaine 14. Les rats ont été exposés à la drogue par inhalation de vapeurs (100 mg/kg dans du propylène glycol), puis par injection intrapéritonéale (0.25 à 1 mg/kg). Une dernière inhalation de vapeurs de la drogue a été donnée après un dernier rappel de vaccin.⁴³ Les titres d'anticorps ont été mesurés tout au long de l'étude (Figure 26). Les flèches indiquent l'administration de l'immunoconjugué MH6-KLH, à la semaine 0, 2, 5 et 14. Les taux d'anticorps sont plus élevés à la semaine 4 et 20 par rapport à la semaine 1. C'est également le cas pour les semaines 20 et 30 par rapport à la semaine 14 (dernier rappel de vaccin). Les titres d'anticorps sont cependant plus faibles à la semaine 30 par rapport à la semaine 20.⁴³

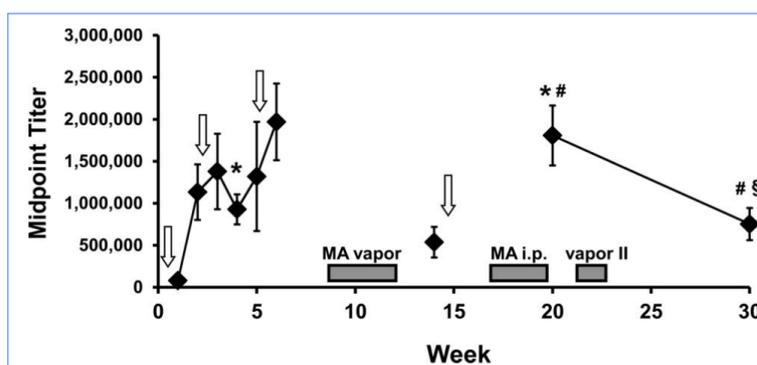


Figure 26 : Titres d'anticorps moyens des rats vaccinés avec MH6-KLH ⁴³

L'activité locomotrice et la température corporelle ont été observées lors de la première inhalation de vapeurs de méthamphétamine à la semaine 10 chez les rats, répartis en 4 groupes (Figure 27). Seize rats ont fait partie du contrôle négatif avec l'administration de l'antigène KLH seul et seize autres ont été vaccinés avec l'antigène MH6-KLH. La moitié des rats dans les deux groupes ont inhalé des vapeurs de drogue (MA), et les autres des vapeurs de propylène glycol (PG) seulement. L'activité locomotrice augmente chez les rats vaccinés 60 à 210 minutes après initiation à l'inhalation de vapeurs de méthamphétamine (MA) et chez les rats non immunisés 60 à 180 minutes. Pour le groupe non stimulé par la drogue chez les rats vaccinés, l'activité locomotrice augmente 180 minutes après l'initiation d'inhalation de vapeurs de propylène glycol. Les conditions d'inhalation de propylène glycol et de la drogue ont des conséquences différentes sur l'activité locomotrice pour les groupes vaccinés MH6-KLH (60 à 210 minutes après initiation de la vapeur) et les groupes non vaccinés KLH (60 à 120 minutes).⁴³ En ce qui concerne la température corporelle des rats, elle augmente avec la consommation de la drogue dans les deux groupes vaccinés ou non (60 à 90 minutes après initiation de vapeurs). Elle diminue cependant avec le groupe témoin chez les rats non immunisés par le vaccin (120 à 240 minutes après initiation de vapeurs de propylène glycol) et chez les rats vaccinés (150 à 240 min).⁴³

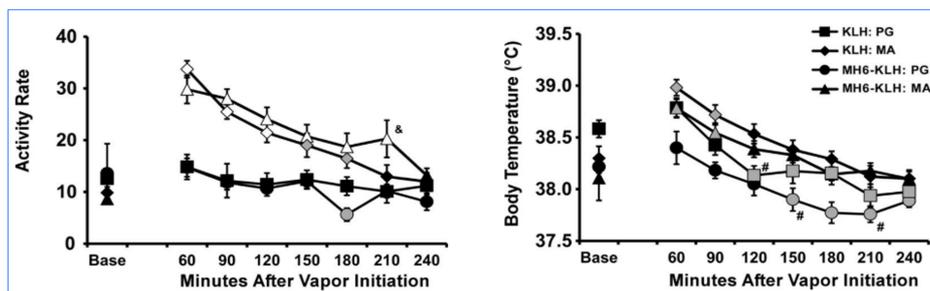


Figure 27 : Taux d'activité moyens et température corporelle chez les rats vaccinés ou non après inhalation de vapeurs de PG ou de MA.⁴³

L'injection intrapéritonéale de méthamphétamine a augmenté l'activité locomotrice dans les deux groupes (Figure 28). La drogue a augmenté de manière significative le taux d'activité chez les rats non immunisés. Le taux d'activité était d'ailleurs significativement plus élevé par rapport à l'injection de propylène glycol seul après une dose de 0.25 mg/kg, de 0.5 mg/kg (30 à 150 minutes après l'injection) et de 1 mg/kg (30 à 120 minutes). En ce qui concerne les rats vaccinés avec MH6-KLH, le taux d'activité a également augmenté après l'injection de la drogue. Et ce taux était significativement plus élevé par rapport au témoin (PG) uniquement après une dose de 0.5 mg/kg (30 à 60 minutes) et de 1 mg/kg (30 à 240 minutes), mais pas après la dose de 0.25 mg/kg.⁴³ La température corporelle des rats a également été modifiée après l'injection de méthamphétamine (Figure 28). La température chez les rats non vaccinés (KLH) était élevée par rapport au point de départ après une dose de la drogue de 0.25 mg/kg

(30 minutes post-injection), 0.5 mg/kg (30-60 minutes) et 1 mg/kg (30 minutes), mais pas après une dose du propylène glycol seul. De même, la température corporelle était élevée par rapport à une dose du véhicule PG seul chez les animaux non vaccinés après injection de la drogue de 0.5 mg/kg (30-120 minutes) et 1.0 mg/kg (90-150 minutes). Chez les rats vaccinés, la température corporelle était élevée par rapport à la ligne de base 30 min après une dose de 1,0 mg/kg et par rapport au véhicule (PG) après une dose de 0.25 mg/kg (180 minutes), 0.5 mg/kg (60-90, 180 minutes) et 1.0 mg/kg (30-210 minutes).⁴³

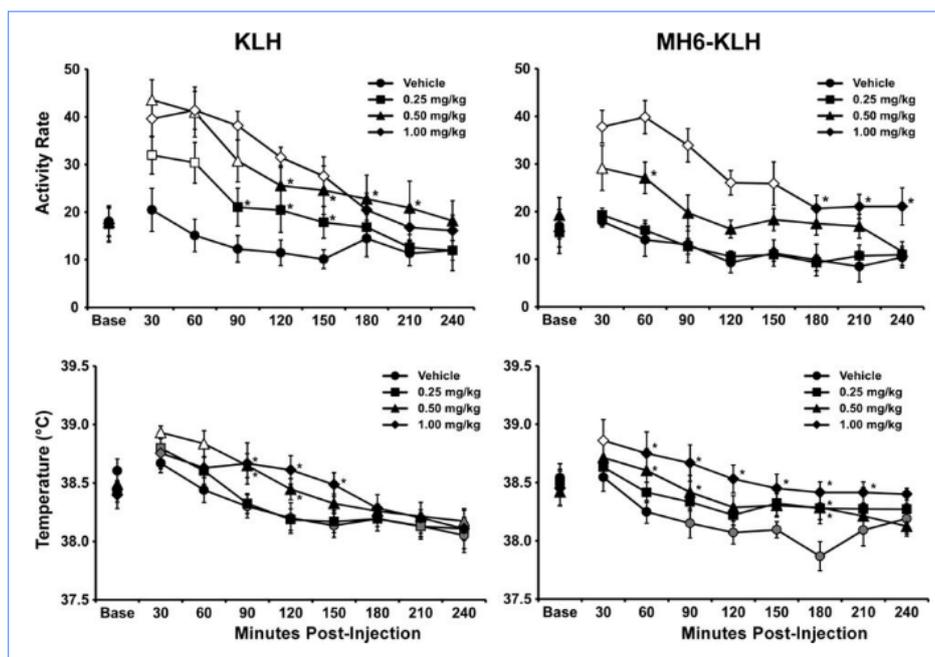


Figure 28 : Taux d'activité moyen et température corporelle chez les rats vaccinés ou non avec ou sans dose de méthamphétamine.⁴³

L'exposition à la drogue sous forme de vapeurs (100 mg/mL) pendant 40 minutes a diminué l'activité locomotrice, tandis qu'une exposition de 20 minutes a augmenté l'activité locomotrice, chez les rats vaccinés (MH6-KLH) ou non (KLH) (Figure 29). L'activité différait significativement entre l'inhalation de PG et de MA dans les groupes MH6-KLH (30 à 180 minutes après l'initiation de la vapeur) et KLH (30 à 120 minutes).⁴³ La température corporelle a également été modifiée de manière significative par l'exposition à la méthamphétamine de MA. L'inhalation durant 40 minutes a augmenté de manière significative la température corporelle dans les deux groupes. Par rapport à la ligne de base, la température était significativement plus élevée pour les groupes KLH (60-90 minutes post-initiation) et MH6-KLH (60 minutes). L'exposition à la drogue durant 20 minutes a montré une augmentation de la température 30 minutes après l'initiation de la vapeur dans les conditions de PG et MA pour les deux groupes. De plus, la température était plus élevée dans le MH6-KLH après l'inhalation de méthamphétamine par rapport à l'inhalation de propylène glycol (120 à 210 minutes après l'initiation de la vapeur).⁴³

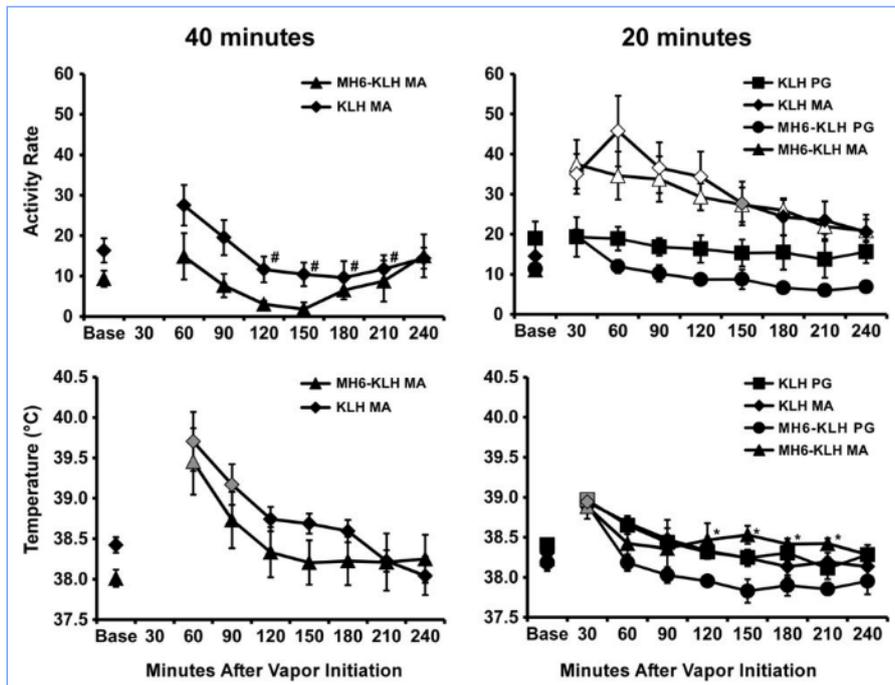


Figure 29 : Taux d'activité moyens et température corporelle chez les rats vaccinés ou non après inhalation de vapeurs de PG (pendant 20 min) et de MA (pendant 20 et 40 minutes).⁴³

Les concentrations plasmatiques de méthamphétamine ont été déterminées lors de l'inhalation de vapeurs ou lors de l'injection intrapéritonéale dans les deux groupes (Figure 30). Les taux plasmatiques moyens de la drogue dépendent de la dose, de la voie d'administration et du temps écoulé depuis l'administration. Notamment, les concentrations de méthamphétamine dans le plasma étaient plus élevées après exposition par inhalation (avec une dose de 100 mg/mL) par rapport à l'injection (avec une dose de 1,0 mg/kg). Pour les deux voies d'administration, il y a eu une diminution substantielle de la concentration plasmatique entre la première et la deuxième heure, allant d'une réduction de 50 % pour l'inhalation à une réduction de 65 % pour l'injection.⁴³

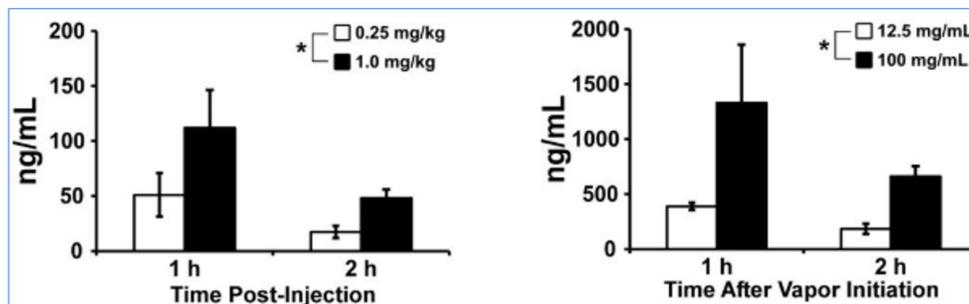


Figure 30 : Concentrations plasmatiques de méthamphétamine après 1 ou 2 heures d'injection ou d'inhalation de vapeurs.⁴³

Le vaccin MH6-KLH altère donc l'activité locomotrice et les réponses thermorégulatrices induites par la méthamphétamine que ce soit chez les rats mâles⁴² ou femelles.⁴³ Pour l'injection intrapéritonéale de la drogue, la protection est dose-dépendante. Pour l'inhalation de vapeurs, un manque de protection est dû à la forte dose de méthamphétamine (100 mg/mL)

comme indiqué par le taux de celle-ci dans le plasma. Les taux plasmatiques de la drogue concernée sont supérieurs lors de l'inhalation de vapeurs par rapport à l'injection intrapéritonéale. Les titres d'anticorps sont faibles lorsque la voie d'administration de la drogue est l'inhalation de vapeurs. Il n'est donc pas surprenant qu'aucune différence de groupe n'ait été trouvée dans les sessions d'inhalation.⁴³

c) 12 – TT

Des travaux antérieurs ont démontré que le choix de la protéine porteuse et la structure de l'haptène était crucial pour obtenir une meilleure efficacité du vaccin contre la méthamphétamine. Neuf composés utilisant des linkers alkylants ont été étudiés. L'un d'entre eux a été conçu en utilisant un lien peptidique (Boc-Gly-Gly-OH).⁴⁴ L'amine secondaire, présent dans la structure de l'haptène 12, assure une sélectivité dans la conjugaison haptène-protéine. Elle est aussi cruciale pour la production d'anticorps de haute affinité. La formation de l'amide lors de la bioconjugaison entraîne une meilleure stabilité. Les dérivés d'haptène développés ont été conjugués à la protéine TT ou DT afin d'évaluer leur efficacité à produire des réponses d'anticorps spécifiques à la méthamphétamine. Parmi tous les haptènes conjugués avec la protéine DT ou TT, l'haptène 12 conjugué avec TT (12-TT) et formulé avec de l'hydroxyde d'aluminium et un agoniste du TLR-9 (communément appelé CpG ODN1826) s'est démarqué. L'haptène **12** a été synthétisé en plusieurs étapes à partir de l'amphétamine (Figure 31). La première consiste en une alkylation avec le 3-bromopropanoate de tert-butyle. Cette réaction s'est faite à 80 °C, pendant 18 heures, en présence des réactifs et du carbonate de potassium, dans de l'acétonitrile. L'ester ainsi formé a été purifié et engagé dans la réaction suivante. Le clivage de l'ester, en milieu acide (TFA dans du dichlorométhane), a permis la formation de l'acide carboxylique **11**. La solution a été agitée pendant 2 heures à température ambiante. L'EDC sous forme de chlorhydrate et la triéthylamine ont été ajoutés préalablement avec l'haptène **11** dans du dichlorométhane, à température ambiante. Après 5 minutes d'agitation, le couplage avec le glycinate de tert-butyle (Gly-O-tBu) dans du dichlorométhane, pendant 1 heure a donné un produit brut. Ce dernier a été purifié pour obtenir l'intermédiaire sous forme d'ester. La déprotection acide qui a suivi a permis l'obtention de l'haptène **12**.⁴⁴

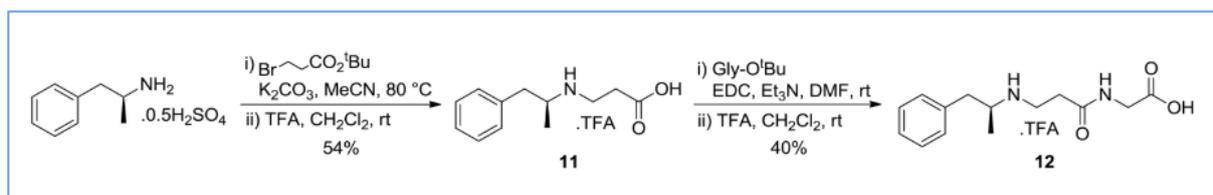


Figure 31 : Synthèse de l'haptène 12 à partir de l'amphétamine.⁴⁴

La bioconjugaison de la protéine porteuse avec les haptènes a été effectuée grâce au processus carbodiimide. L'activation de l'acide carboxylique **12**, à l'aide de sulfo-NHS et d'EDC dans du PBS a permis la formation d'un ester. Lui-même a réagi avec une amine primaire de la protéine porteuse afin d'effectuer le couplage peptidique. L'amide formé a donné une concentration finale de 3 mg/mL dans la solution de tampon phosphate à un pH de 7.4.⁴⁴

Comparé à d'autres dérivés d'haptènes, le conjugué 12-DT a suscité des anticorps d'affinité significativement plus élevés, suggérant une identification d'une conception d'haptène supérieure. Malheureusement, une concentration d'anticorps plus faible a été obtenue. Cette variable peut être améliorée grâce à l'optimisation de la formulation des adjuvants.⁴⁴ L'utilisation de CpG ODN 1826 s'est avérée très efficace pour augmenter la réponse immunitaire obtenue pour un vaccin contre l'héroïne par rapport à l'utilisation d'alun seul. Lors de la comparaison des protéines porteuses, l'anatoxine tétanique (TT) a été préférée par rapport à l'anatoxine diphtérique (DT) en raison de la densité supérieure des haptènes, et du nombre de résidus de lysine plus élevé à la surface protéique.⁴⁴ Le vaccin correspondant avec l'anatoxine tétanique (TT) non conjugué a été utilisé comme contrôle négatif pour l'analyse comportementale. L'analyse ELISA résultante (Figure 32) a montré des titres exceptionnellement élevés, suggérant que cette formulation de vaccin était extrêmement efficace pour déclencher une réponse immunitaire. Une bonne affinité des anticorps a été démontrée et les concentrations d'anticorps étaient plus élevées. Cependant, le véritable test du vaccin était la capacité du vaccin à réduire une réponse *in vivo* après l'administration de méthamphétamine.⁴⁴

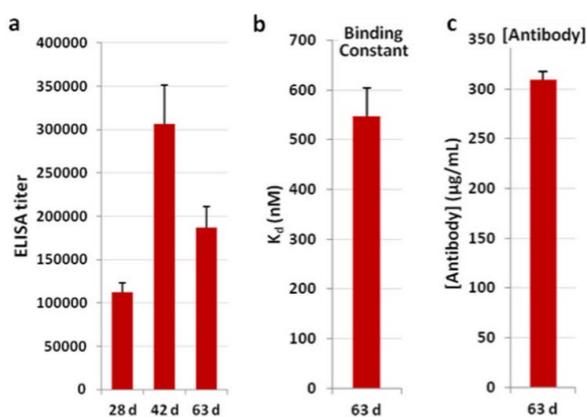


Figure 32 : Titres (a), affinité (b) et concentration d'anticorps (c) pour le vaccin 12-TT formulé avec alun et CpG ODN 1826 chez des souris (n = 6).⁴⁴

Les effets du vaccin ont été examinés dans un modèle comportemental standard (Figure 33). Puisque la méthamphétamine est un stimulant, elle produit une augmentation quantifiable de l'activité locomotrice des rongeurs. L'activité locomotrice induite par cette drogue a été mesurée chez les souris vaccinées et témoins (n = 6). Dans le groupe témoin, une courbe

dose-réponse claire a été observée à une large gamme de doses de méthamphétamine (0.5, 1, 2 et 4 mg/kg de poids corporel). Le dosage de méthamphétamine variait directement avec l'activité locomotrice et inversement avec le temps que passait les souris immobiles. De manière satisfaisante, le 12-TT a montré un changement significatif dans la courbe dose-réponse à la fois pour l'activité locomotrice et le temps d'immobilité. A la dose de 2 mg/kg, une atténuation vaccinale marquée des effets de la drogue a été démontrée.⁴⁴

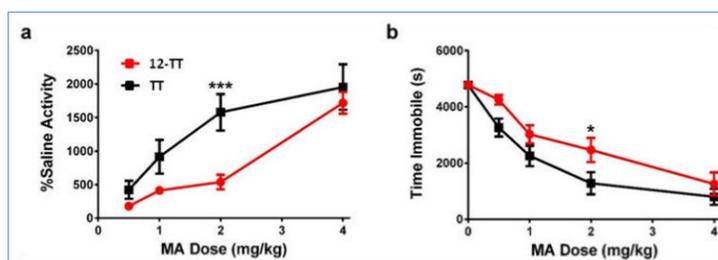


Figure 33 : Activité locomotrice induite par la méthamphétamine chez les souris vaccinées et témoins. (a) Activité-dose dépendante (b) temps passé immobile pendant les sessions locomotrices.⁴⁴

Dans cette étude, il a été conclu que l'amine secondaire dans l'haptène est cruciale pour la production d'anticorps de haute affinité. La préférence des lieurs peptidiques plutôt qu'alkyle pour la conjugaison aux protéines porteuses a été davantage étayée. Le choix de la protéine porteuse et de la formulation du vaccin a été essentiel pour obtenir un vaccin efficace *in vivo*, avec 12-TT/alun+CpG atténuant la locomotion induite par la méthamphétamine chez la souris. Ce vaccin est donc un candidat très prometteur pour un développement ultérieur, dans le but ultime d'essais cliniques.⁴⁴

d) SMA – TT

Plusieurs critères permettent la conception du vaccin contre la méthamphétamine, notamment la synthèse de l'haptène, la sélection de la protéine porteuse, le positionnement chimique d'un lieur entre l'antigène cible et la protéine porteuse et le choix de l'adjuvant. L'haptène, la méthamphétamine avec un groupe succinyle (SMA) a été préparé en faisant réagir du chlorhydrate de méthamphétamine, l'anhydride succinique et la triéthylamine dans une solution de dichlorométhane (DCM) pendant plusieurs heures (Figure 34).⁴⁵

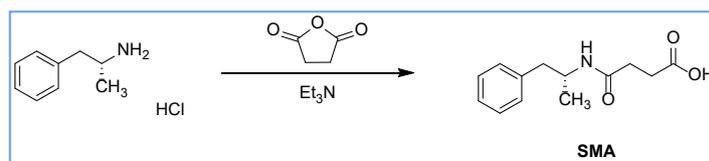


Figure 34 : Synthèse de l'haptène SMA à partir du chlorhydrate de méthamphétamine

Dans un premier temps, cet haptène a été conjugué à l'hémocyanine de patelle (KLH) et formulé avec le lipide A monophosphorylé (MPL for monophosphoryl lipid A). Administré

par voie sous-cutanée, ce vaccin a généré des anticorps anti-méthamphétamine chez les souris. Des résultats promoteurs ont été montrés sur les effets comportementaux induits par la drogue, notamment sur la locomotion et l'auto-administration de la méthamphétamine.⁴⁵ L'amélioration de ce vaccin peut se faire par l'optimisation de la protéine porteuse ou l'adjuvant. Bien que l'hémocyanine de patelle (KLH) soit un vecteur efficace, cette protéine est volumineuse rendant le contrôle de la qualité du processus d'hapténation difficile. De plus petites molécules, telles que l'anatoxine tétanique (TT), l'anatoxine diphtérique (DT), et la toxine cholérique inactivée, pourraient être plus adaptées pour la conception du vaccin chez l'Homme. Bien que leurs immunogénicités soient plus faibles, l'adjuvant pourrait compenser. Le choix de l'adjuvant ne peut être que l'alun car il est le seul à être approuvé pour un usage général au sein de la population.⁴⁵ En second lieu, une étude a été réalisée pour ce même haptène, bioconjugué avec l'anatoxine tétanique et formulé avec l'hydroxyde d'aluminium. Les concentrations cérébrales de la méthamphétamine ont diminué chez les souris vaccinées par rapport aux témoins.⁴⁶ Récemment, un adjuvant, communément nommé E6020 (Figure 35), a fait l'objet d'une étude préclinique.⁴⁷ Cet agoniste du récepteur Toll-like 4 (TLR-4) a été combiné au vaccin SMA-TT-alun afin de l'administrer chez des souris aux semaines 0, 3 et 6. L'objectif de cet essai était la mesure de l'efficacité de la formulation de ce vaccin, par la quantification du taux et de l'affinité des anticorps produits, sa capacité à atténuer l'activité motrice induite par la méthamphétamine et la réduction des concentrations cérébrales de celle-ci.⁴⁷ L'utilisation d'une combinaison de plusieurs adjuvants, agissant sur plusieurs cibles, pourrait davantage renforcer la réponse immunitaire.⁴⁷ L'adjuvant E6020 est un dimère de phospholipide synthétique qui imite les propriétés physico-chimiques du lipide A, constituant de lipopolysaccharides (LPS). Ces derniers sont des composants de la membrane externe des bactéries à Gram-négatifs. Stimulant la libération de certains médiateurs pro-inflammatoires, la partie lipidique imite les activités biologiques de l'ensemble du LPS. Provoquant une réponse immunostimulante propice à l'utilisation comme adjuvant, cette molécule stimule le récepteur Toll-like de type 4 (TLR-4).⁴⁸ Le déclenchement de TLR-4 favorise la réponse Th1 (T-helper type-1) tandis que le sel d'aluminium induit une réponse Th2 (T-helper type-2). Une réponse mixte Th1/Th2 permet alors l'optimisation du vaccin contre la méthamphétamine.⁴⁷

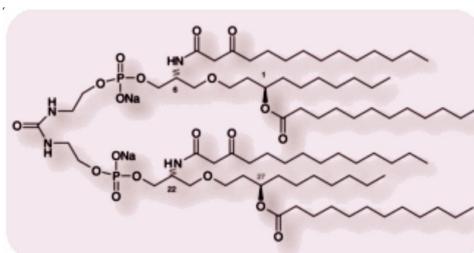


Figure 35 : Structure de l'adjuvant E6020. ⁴⁸

Pour préparer la bioconjugaison de l'haptène à l'anatoxine tétanique, le SMA (9 mg) a été dissous dans un volume de 20 mL de DMSO (diméthyl-sulfoxyde). Ajouté à une solution de sulfo-NHS et d'EDC dans 0.5 mL d'une solution saline tamponnée au phosphate (PBS), la réaction a duré une heure à température ambiante. Cette première étape du couplage carbodiimide permet l'activation de l'acide carboxylique et la formation d'un ester. Vient ensuite l'ajout de cette solution à une quantité de 22 mg d'anatoxine tétanique dans du PBS (1 mL), en ajustant le pH à 7.5, sous agitation pendant une nuit. Cette réaction nucléophile entre l'ester formé et l'amine primaire de la protéine porteuse permet la bioconjugaison de l'haptène à la protéine porteuse (Figure 36). La purification de la solution du bioconjugué a donné une concentration finale de 9.8 mg/mL.⁴⁷

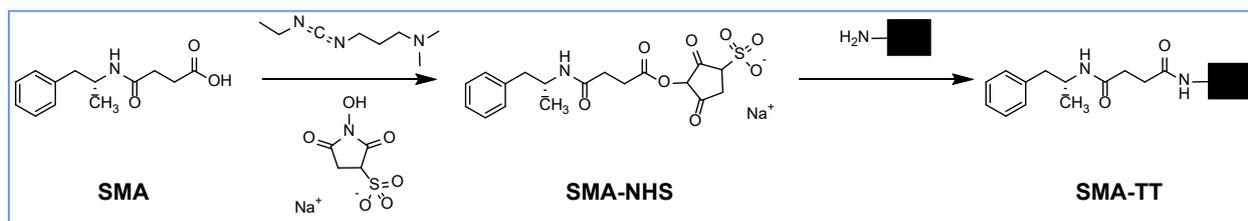


Figure 36 : Bioconjugaison de l'haptène (SMA) à la protéine porteuse (TT)

La formulation avec l'adjuvant E6020 s'est effectuée avec diverses quantités (0, 1, 3 ou 10 μg), ajouté à 32 μg du bioconjugué et 1500 μg d'alun. L'administration du vaccin s'est faite en sous-cutanée.⁴⁷ Dans des conditions optimales, l'immunisation active peut entraîner des réponses immunitaires à titre élevé et à forte affinité, diminuer l'activité locomotrice induite par la méthamphétamine, empêcher la réintégration induite par celle-ci et altérer l'auto-administration de drogues dans les études animales. Il est important de noter que des études chez le rongeur montrent que l'utilisation de la méthamphétamine pendant la période d'immunisation n'affecte pas l'affinité ou le titre de la réponse immunitaire à un vaccin conjugué. Ceci est cliniquement important car de nombreux patients sont susceptibles d'utiliser des drogues pendant le développement d'une réponse immunitaire.⁴⁰ Pour respecter le mode de vie des personnes dépendantes à la méthamphétamine, une dose de 2 mg/kg de celle-ci a été administrée chez les souris par voie sous-cutanée.⁴⁷ Étant donné qu'une forte réponse en anticorps est la clé d'un vaccin réussi où la qualité et la quantité d'anticorps contribuent à l'efficacité, l'évaluation de la combinaison de différents adjuvants a été réalisée afin de générer une réponse immunitaire plus forte. La détermination de la dose optimale de l'adjuvant E6020 a alors son importance. Ainsi, plusieurs doses de l'adjuvant E6020 (0, 1, 3 ou 10 μg) ont été ajoutées au vaccin SMA-TT-alun. Les taux d'anticorps anti-méthamphétamine ont été collectés toutes les deux semaines après l'injection initiale du vaccin ou non. Puis des rappels de celui-ci ont été effectués à la semaine 3 et 6. C'est la dose

de 3 μg d'E6020 qui a montré une augmentation d'IgG anti-méthamphétamine 2 à 3 fois supérieure par rapport aux autres doses (0, 1 et 10 μg). Les niveaux d'anticorps ont atteint leur maximum entre les semaines 6 et 10, pour tous les groupes confondus à l'exception des souris témoins. Bien qu'une chute du taux d'anticorps se fait ressentir à partir de la semaine 10 jusqu'à la semaine 16, il est néanmoins plus important dans le groupe des souris vaccinées avec une dose de 3 μg de E6020 (Figure 37).⁴⁷

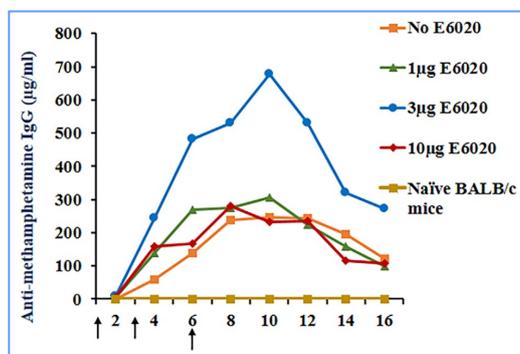


Figure 37 : Courbe dose-réponse de E6020 en présence du vaccin SMA-TT-alun, sur une période de 16 semaines.⁴⁷

L'activité locomotrice induite par la méthamphétamine a été évaluée chez des souris femelles adultes activement immunisées à la semaine 7 après l'injection initiale du vaccin (Figure 38). Ces souris ont été réparties en plusieurs groupes. Vaccinées (VAX) ou non (CONTROL), une dose de 0 ou de 2 mg/mL de méthamphétamine a été administrée par voie sous-cutanée.⁴⁷ Le jour de l'accoutumance, il n'y a eu aucun effet des souris vaccinées avec ou sans dose de méthamphétamine sur l'activité. Le test permettait de calculer le nombre moyen de comptages ambulatoires indiqués dans des blocs de temps de 12 minutes. Cependant, le jour du test, des effets significatifs de la dose, du temps et de leur interaction (temps x dose x vaccin) ont été relevés. L'activité locomotrice était largement atténuée chez les rongeurs vaccinés ayant reçu une dose de 2 mg/mL de drogue comparée au groupe contrôle ayant reçu la même dose de méthamphétamine. L'activité locomotrice réduite corrèle donc avec les taux élevés d'anticorps anti-drogue présents dans le sérum.⁴⁷ Les tests locomoteurs ont été effectués sur des souris femelles, car ces vaccins induisent des réponses en anticorps plus élevées chez les femelles que chez les mâles, permettant une démonstration optimale des réponses en anticorps.⁴⁷

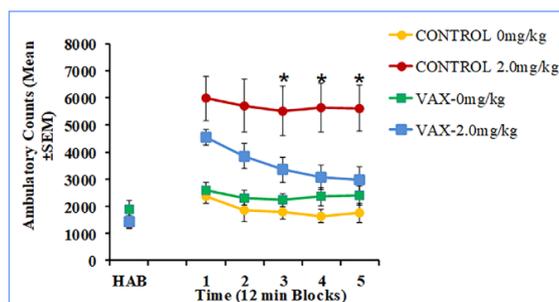


Figure 38 : Activité locomotrice chez des souris vaccinées ou non, ayant reçues une dose de 0 ou 2 mg/kg de méthamphétamine.⁴⁷

La capacité des anticorps à retenir la méthamphétamine dans le sang et à réduire son entrée dans le système nerveux central (SNC) a été déterminée 30 minutes après l'administration d'une dose de 2 mg/kg de méthamphétamine, 10 semaines après la première injection du vaccin ou du témoin (Figure 39). Les taux sanguins de méthamphétamine étaient alors 35% plus élevés dans le groupe vacciné que dans le groupe témoin (92 ng/mL). Les taux cérébraux de méthamphétamine étaient, quant à eux, diminués dans le groupe immunisé (152 +/- 13 ng/mL) par rapport au groupe contrôle (865 +/- 111 ng/mL).⁴⁷ Les anticorps anti-méthamphétamine du vaccin SMA-TT-alun avec E6020 ont donc montré le blocage attendu de l'entrée de la drogue dans le cerveau avec des taux cérébraux de celle-ci réduits de 82 % après l'administration de 2 mg/kg de méthamphétamine en contraste à environ 57 % de réduction observée avec le vaccin SMA-TT-alun seul. Accompagnant cette diminution de taux cérébraux, une augmentation des taux sanguins de méthamphétamine a été également observée.⁴⁷

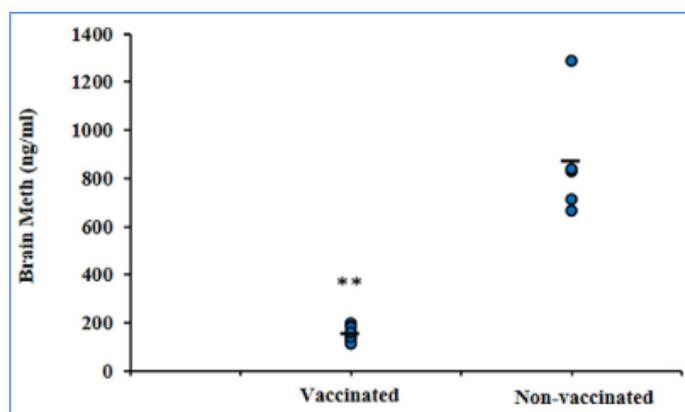


Figure 39 : Taux cérébraux de méthamphétamine (ng/mL) chez les souris vaccinées ou non.⁴⁷

La combinaison du bioconjugué SMA-TT avec les deux adjuvants, alun et E6020, a produit une réponse d'anticorps anti-méthamphétamine robuste avec des affinités suffisantes pour atténuer l'activité locomotrice induite par la drogue et réduire les niveaux de celle-ci dans le cerveau. De plus, l'ajout d'E6020 a amélioré l'efficacité du vaccin par rapport à l'utilisation d'alun seul. Par conséquent, le choix de la protéine porteuse et des adjuvants dans la formulation du vaccin est crucial pour l'efficacité du vaccin. Et les combinaisons d'adjuvants peuvent être un outil précieux pour concevoir des vaccins contre la dépendance à la méthamphétamine chez l'Homme.⁴⁷ En effet, ce vaccin a été approuvé par la FDA pour son passage en phase I des études cliniques.⁴⁹

V. Avantages et limitations des vaccins anti-méthamphétamine

Les études pré-cliniques ci-dessus ont toutes incluses la consommation de la méthamphétamine en raison de la population ciblée de la vaccination. C'est pour cette raison qu'une dose de 2 à 3 mg/kg a été administrée chez les rongeurs. Pour ces animaux, cette dose représente une utilisation excessive de la drogue chez l'Homme. La patientèle ciblée est une population dépendante à la méthamphétamine qui souhaite néanmoins arrêter la consommation de drogue avec l'aide d'un régime médical complet.⁵⁰

Plusieurs données permettent le développement du vaccin vers les phases cliniques. Il s'agit notamment :

- De développer une mémoire immunologique
- D'obtenir une réponse plus rapide aux futures injections de rappel
- D'un coût faible
- De prévenir des rechutes (fréquentes)
- De réduire la consommation de la méthamphétamine pendant que le vaccin confère une protection.⁵⁰

De plus, le titre et l'affinité des anticorps du vaccin sont à la fois critiques et ajustables. Le schéma posologique peut augmenter la qualité des niveaux d'anticorps générés. Une affinité plus faible et un titre élevé peuvent tous deux être un moyen de dissuasion efficace contre les rechutes et bloquer les effets de la méthamphétamine.⁴⁷ Également, le vaccin n'a révélé aucune toxicité évidente autre qu'une induration cutanée locale au site d'injection qui a disparu dans un délai relativement court. Cependant, une étude toxicologique approfondie de sécurité est justifiée avant que le vaccin entre en phases cliniques. La population de patients inclus dans les essais est également à définir pour que ce nouvel agent devienne cliniquement utile pour les patients humains.⁴⁷

Également, les souris femelles ont été sélectionnées en raison des réponses immunitaires plus élevées que les souris mâles. Le développement d'un vaccin futur devrait prendre en compte ces différences de réponse d'anticorps basées sur le sexe et définir des stratégies vaccinales spécifiques au sexe pour améliorer l'efficacité translationnelle chez l'Homme.⁴⁷

Il est à noter que les haptènes conjugués à la protéine porteuse KLH ont permis le blocage de l'activité locomotrice stéréotypée mais pas à toutes les doses de méthamphétamine. Cette

information suggère que les vaccins peuvent être efficaces pour les réponses comportementales uniquement dans certaines plages de doses de méthamphétamine. Une atténuation marquée des effets de la drogue à 2 mg/kg a été signalée par le vaccin lorsque l'haptène a été conjugué à l'anatoxine tétanique, ce qui suggère que les vaccins anti-méthamphétamine liés à cette protéine peuvent être plus efficaces pour bloquer les réponses comportementales de la méthamphétamine.⁴⁷

Cependant le temps de générer un titre significatif d'anticorps est situé entre 3 et 8 semaines après la première injection. Il s'agit d'une durée trop longue pour un surdosage aigu de méthamphétamine. Ce type de vaccination ne peut convenir qu'à des personnes disposées et motivées à rester abstinent durant la période initiale d'immunisation et à renforcer immunologiquement la réponse immunitaire. Il a été estimé qu'une durée de 6 à 24 mois soit nécessaire pour surmonter les rechutes possibles à la consommation de la méthamphétamine.⁵⁰

Une autre alternative est également en cours de développement. En effet, une immunisation passive avec des anticorps monoclonaux générés contre la méthamphétamine s'est montrée efficace et sûre contre la dépendance de la drogue concernée.⁵¹ Légèrement plus avancé, la conception d'un vaccin basé sur l'immunisation passive est entré en phases cliniques.⁵⁰ Etant donné que l'envie de reprendre peut être spontanée et extrêmement forte, l'approche de traitement la plus prometteuse pour prévenir les rechutes est une combinaison d'immunisation active et passive avec une intervention comportementale cognitive.⁵⁰

TROISIEME PARTIE : LES OPIOIDES

I. Epidémiologie

Entre 2010 et 2019, le nombre de consommateurs d'opioïdes a presque doublé. En 2019, près de 62 millions de personnes consommaient des opioïdes. Cela correspond à 1,2 % de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans (Figure 40). Parmi les consommateurs d'opioïdes, environ la moitié (31 millions) consommaient des opiacés (héroïne et opium), soit 0,6 % de la population mondiale âgée de 15 à 64 ans.⁵² Le pays dans lequel la plus grande quantité d'opium est produite reste l'Afghanistan. Représentant environ 83 % de la production mondiale d'opium sur la période 2015-2020. En termes de poids, l'opium est resté l'opiacé le plus intercepté en 2019 (726 tonnes), suivi de l'héroïne (96 tonnes) et de la morphine (26 tonnes). La baisse de la quantité d'opiacés interceptés en 2019 était principalement due à de plus petites quantités de morphine saisies (41 % de moins qu'un an plus tôt). Les quantités d'opium et d'héroïne saisies sont en revanche restées assez stables.⁵² L'héroïne reste l'opioïde le plus préoccupant pour la grande majorité des pays. Mais l'usage d'autres opioïdes a déclenché de nouvelles menaces pour la santé. En Amérique du Nord, le taux alarmant de décès par surdose d'opioïdes est attribué aux fentanyl. Alors qu'en Afrique, c'est le tramadol qui est préoccupant. Par rapport à l'année précédente, les quantités mondiales de fentanyl saisies ont augmenté de plus de 60 % en 2019, et se concentrent en Amérique du Nord. Les quantités de mélanges de fentanyl saisies suggèrent que le marché pourrait se diversifier de plus en plus en terme de produits à base de fentanyl.⁵²

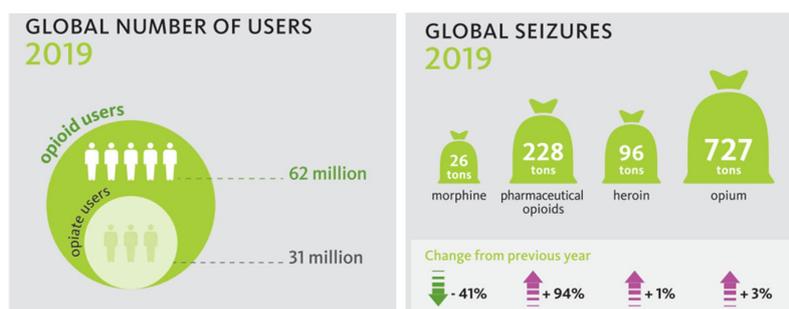


Figure 40 : Nombre de consommateurs d'opioïdes et quantité saisie en 2019. ⁵²

En Europe, en 2019, la prévalence de la consommation d'opioïdes est estimée à 0,7 % de la population âgée de 15 à 64 ans, soit 3,6 millions de personnes. Quant aux opiacés, la prévalence reste élevée avec 0,8% de la population, soit 1,7 millions de personnes. Les plus grandes quantités d'héroïne et de morphine saisies, en dehors de l'Asie, ont été signalées en Europe. Ces quantités ont triplé de 2016 à 2019 pour atteindre un record de 32 tonnes.⁵²

II. Généralités

a) Origine

Le terme « opioïde » fait référence aux alcaloïdes contenus dans l'opium, latex extrait d'une variété de pavot, le *Papaver somniferum* (Figure 41). Cette plante fait partie de la famille des *Papaveraceae*.⁵³ Originnaire d'Asie mineure, elle est caractérisée par une tige épaisse, des feuilles nombreuses et des fleurs isolées rosées, violettes ou blanches à capsule globulaire.¹⁴



Figure 41 : *Papaver somniferum*¹⁴

Le pavot est aujourd'hui cultivé dans le monde entier, pour la fabrication licite de morphine et de codéine mais aussi pour la production illicite d'opium et d'héroïne. L'opium (latex séché) a des propriétés narcotiques, analgésiques et antispasmodiques, soulageant tous types de douleurs.¹⁴ Le terme « opioïde » fait aussi référence aux opioïdes semi-synthétiques comme l'héroïne ou diacéylmorphine. Cette dernière est obtenue par acétylation de morphine, constituant naturel de l'opium. Il existe aussi les opioïdes synthétiques qui sont des produits ayant un effet de type morphinique mais qui ne dérivent pas de la morphine.⁵⁴ Utilisés principalement pour le traitement des douleurs modérées à intenses, les opioïdes ont différents statuts (Tableau 2). En effet, ils sont considérés aussi bien comme une drogue que comme un médicament légal. Selon l'indication, il existe deux types d'opioïdes, les analgésiques opioïdes faibles et forts. Des facteurs d'équianalgésie correspondent à la puissance antalgique par rapport à la morphine. Ainsi, l'héroïne est deux à trois fois plus puissante que la morphine, et les dérivés du fentanyl sont jusqu'à 1000 fois plus puissants que la morphine.⁵⁴

Tableau 2 : Les différentes catégories des substances opioïdes⁵⁴

Opioïdes pharmaceutiques		Substances illicites
Analgésiques opioïdes faibles ¹	Codéine ² (1/6) ³ Poudre d'opium Tramadol (1/5) ³	Opium* et rachacha*
Analgésiques opioïdes forts ¹	Morphine et sulfate de morphine* Oxycodone* (x 2) ³ Fentanyl* (x 160 minimum) ³	Héroïne* (x 2 à 3) ³ NPS opioïdes* dont dérivés du fentanyl (jusqu'à x 1000) ³
Médicaments de substitution aux opioïdes	Méthadone* (x 10) ³ Buprénorphine haut dosage (BHD) (x 30) ³	

Opioïdes naturels, opioïdes semi-synthétiques, opioïdes synthétiques

* Opioïdes classés comme stupéfiants

1. Selon la classification OMS

2. La codéine est également utilisée comme antitussif.

3. Les mentions (1/a) et (x b) concernent la puissance antalgique par rapport à la morphine. Elles signifient que la substance est environ a fois moins puissante que la morphine ou b fois plus puissante.

Sources : OFDT, EMCDDA et Fédération nationale de lutte contre le cancer

b) Modes de consommation

Plusieurs appellations existent pour désigner l'héroïne : héro, came, poudre, meca, smack.⁵⁵ Elle est produite à partir de la morphine par l'anhydride acétique à une température de 85°C (Figure 42). Cette diacétylation forme la 3,6-diacétylmorphine ou héroïne impure contenant également d'autres alcaloïdes. L'ajout des 2 groupements acétyles (CO-CH₃), étant moins hydrophile que les groupements hydroxyles (OH), rend l'héroïne plus lipophile. Cette propriété explique les effets plus intenses par rapport à la morphine.⁵⁶

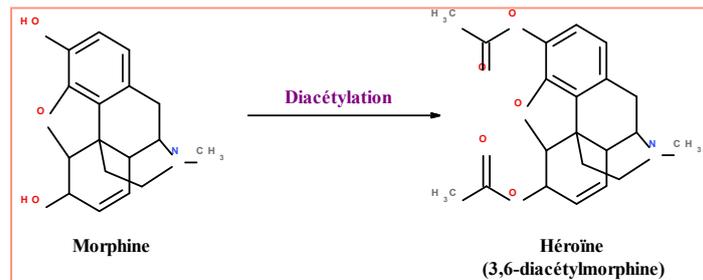


Figure 42 : Synthèse de l'héroïne

L'héroïne peut être consommée sous diverses formes : le sel (chlorhydrate) et la base. Une fois le carbonate de sodium ajouté, un précipité d'héroïne de couleur brune se forme (Figure 43). Insoluble dans l'eau, cette forme basique de l'héroïne ne peut être injectée mais est destinée essentiellement à être fumée. Il s'agit d'une forme plus adaptée à sa consommation intra-pulmonaire. L'ajout d'un acide faible (comme l'acide acétique, ascorbique ou citrique) permet d'obtenir un sel hydrosoluble. Son traitement par de l'acide chlorhydrique permet de transformer l'héroïne sous forme de base en chlorhydrate d'héroïne. Cette forme, caractérisée par une poudre blanche, est favorisée par les consommateurs car elle peut être injectée par voie intraveineuse, une fois diluée. Etant plus liposoluble que la morphine, l'héroïne traverse plus rapidement la BHE et agit plus vite.⁵⁷

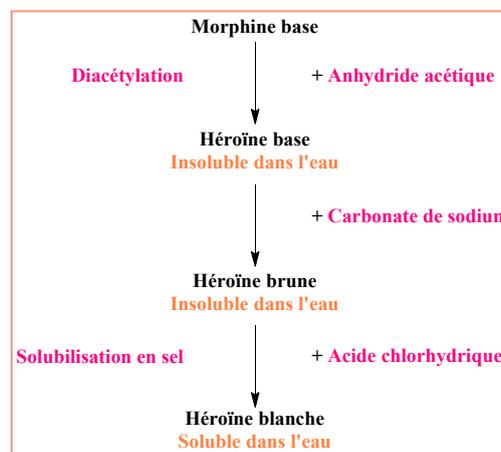


Figure 43 : Production de l'héroïne

L'héroïne peut être consommée de diverses façons : injection en intraveineuse, insufflation à l'aide d'une paille, inhalation des vapeurs d'héroïne chauffées sur une feuille d'aluminium (dont sa technique est appelée « la chasse au dragon ») ou inhalation à l'aide d'une pipe.⁵⁷

Le fentanyl et d'autres dérivés pharmaceutiques comme alfentanil, sufentanil, et remifentanil sont des médicaments prescrits pour atténuer les douleurs intenses ou chroniques. Il existe cependant d'autres analogues non pharmaceutiques du fentanyl comme les énantiomères du 3-méthylfentanyl ou l'alpha-méthylfentanyl, connus sous le nom de China white ou héroïne de synthèse.⁵⁷ Le fentanyl utilisé de manière illicite est consommé en injection, par ingestion de comprimés, en mâchant des patchs transdermiques, en fumant ou en inhalant sous forme de poudre.

c) Pharmacocinétique

Selon les facteurs d'équianalgésie, la dose létale minimale diffère. En effet, l'héroïne, étant 2 à 3 fois plus puissante que la morphine, possède une dose létale minimale à 200 mg alors que celle du fentanyl, 1000 fois plus puissant que la morphine, est estimée 2 mg. Liposoluble, l'héroïne traverse rapidement la BHE (en 20 secondes) pour atteindre le système nerveux central (SNC).⁵⁷ La demi-vie plasmatique de l'héroïne est de 3 à 6 minutes alors que celle de la morphine est de 3 à 6 heures. Le métabolisme des opioïdes se fait principalement par voie hépatique et leur élimination se fait par voie rénale en majorité. L'héroïne est métabolisée par des enzymes présentes dans le sang (Figure 44), les carboxylestérases alors que le fentanyl est métabolisé par des enzymes hépatiques, les cytochromes CYP 3A4.⁵⁸ Les métabolites actifs de l'héroïne sont principalement le 6-monoacétylmorphine (6-MAM), la morphine, et la morphine-6-glucuronide (M6G). La demi-vie du 6-MAM, métabolite majeur de l'héroïne est de 30 à 45 minutes. La morphine subit des voies majeures de métabolisme donnant l'hydromorphone, la morphine-6-glucuronide (M6G) et la morphine-3-glucuronide (M3G). Le métabolite inactif de l'héroïne et de la morphine est la normorphine. Seulement des métabolites inactifs (norfentanyl) sont formés pour le fentanyl.⁵⁸

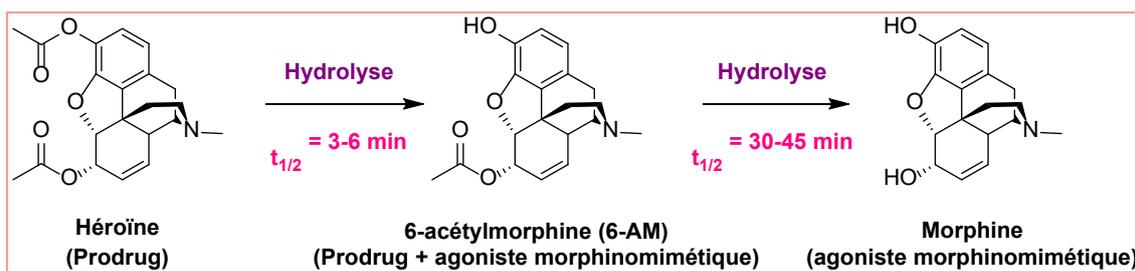


Figure 44 : Métabolisme de l'héroïne

d) Mécanisme d'action

Par une action agoniste ou antagoniste aux récepteurs des opioïdes, ces derniers activent une protéine G couplée aux récepteurs μ , κ et δ (Figure 45). Ce sont des récepteurs métabotropiques à 7 hélices transmembranaires ayant respectivement pour ligands endogènes naturels les endorphines, les dynorphines et les enképhalines. L'activation de ces récepteurs provoque une inhibition d'adényl cyclase. La quantité intracellulaire en AMP cyclique diminue et celle-ci a pour effet une inactivation de la protéine kinase A (PKA). Le résultat de cette cascade de réaction est une ouverture des canaux potassiques et une inhibition indirecte des canaux calciques voltage dépendants. Tous ces mécanismes aboutissent à une diminution de libération des neuromédiateurs par les neurones pré-synaptiques et une hyperpolarisation de la membrane post-synaptique (PPSI). Ensuite la baisse de l'excitabilité neuronale permet l'analgésie recherchée par les opioïdes. Les opioïdes induisent également une inhibition de la transmission GABAergique entraînant une levée de l'inhibition du système dopaminergique, responsable de la libération de dopamine dans le noyau accumbens (Nac) à l'origine de l'euphorie. Exprimés au niveau du système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP), les récepteurs μ , κ et δ entraînent des effets centraux et périphériques. En effet, l'activation du récepteur μ a pour conséquence une analgésie centrale et spinale, une dépression respiratoire, un myosis, de la constipation et de l'euphorie. L'activation du récepteur κ a pour effet une analgésie spinale, et celle du récepteur δ une analgésie, une dépression respiratoire modérée, un myosis et de la dysphorie.⁵⁹

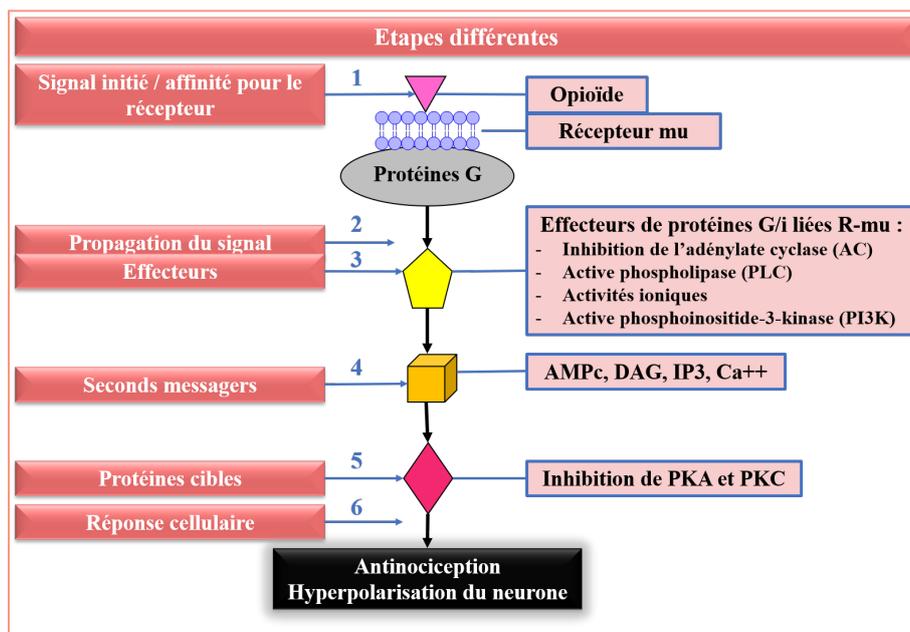


Figure 45 : Mécanisme d'action des opioïdes

e) Effets

Une analgésie et une euphorie apparaissent une fois les récepteurs opioïdes activés. Les effets indésirables à court terme comprennent un myosis, une dysphorie, une fréquence respiratoire diminuée, des nausées et des vomissements. La constipation est le symptôme le plus récurrent, en raison d'une motilité gastro-intestinale réduite. Par la libération d'histamine, des démangeaisons peuvent s'en ressentir. Une hypothermie, une sécheresse de la bouche et de la transpiration sont typiques d'une personne souffrant d'intoxication aux drogues. Les fréquences respiratoires et cardiaques diminuent progressivement. La gravité de ces symptômes est fonction de la dose et de la tolérance du sujet.⁶⁰ Une consommation chronique d'opioïdes entraîne des phénomènes de tolérance et de dépendance physiologique. Les personnes dépendantes à ces drogues deviennent tolérantes aux effets agréables comme aux effets indésirables, sauf pour l'effet constipant et au myosis. Quelques jours d'abstinence suffisent à réduire cette tolérance. N'en ayant pas conscience, les consommateurs réguliers décèdent d'une overdose souvent après une durée déterminée d'abstinence. A plus long terme, les consommateurs d'opiacés présentent un problème de faible masse osseuse et parfois d'ostéoporose. Un effet délétère sur les cellules cardiaques et un problème de dentition sont provoqués par la consommation d'héroïne. Cependant, l'analgésie, effet des opioïdes, cache les douleurs dentaires, entraînant un retard au recours aux soins.⁶⁰

III. Prise en charge

Pour les héroïnomanes, le traitement de substitution efficace encore à l'heure actuelle est un traitement à base d'opioïdes. Malgré les fréquentes rechutes, la méthadone et la buprénorphine sont des opioïdes analgésiques, considérés comme le traitement de première ligne pour la dépendance aux opiacés (Figure 46).⁶¹ Introduite pour la première fois dans les années 1960, la méthadone est recommandée pour une durée minimum de traitement de 12 mois. La buprénorphine, un analgésique, a été approuvée en tant qu'implants par voie sous-cutanée. Ce traitement permet le maintien d'un taux constant pendant 6 mois pour les patients ayant besoin d'une dose quotidienne. La naltrexone est également efficace pour bloquer l'euphorie et renforcer les effets des opioïdes. L'utilisation de celle-ci est limitée en raison de sa faible observance médicamenteuse. D'autres produits de substitution tels que morphine ou diacétylmorphine, permettent la stabilisation de la dépendance. Les traitements de ces opioïdes ou opiacés de substitution sont à prescrire afin d'éliminer les symptômes de sevrage ce qui aide les patients à se stabiliser. Une psychothérapie est souvent conseillée pour aider, au mieux, à obtenir une abstinence plus longue.⁶⁰

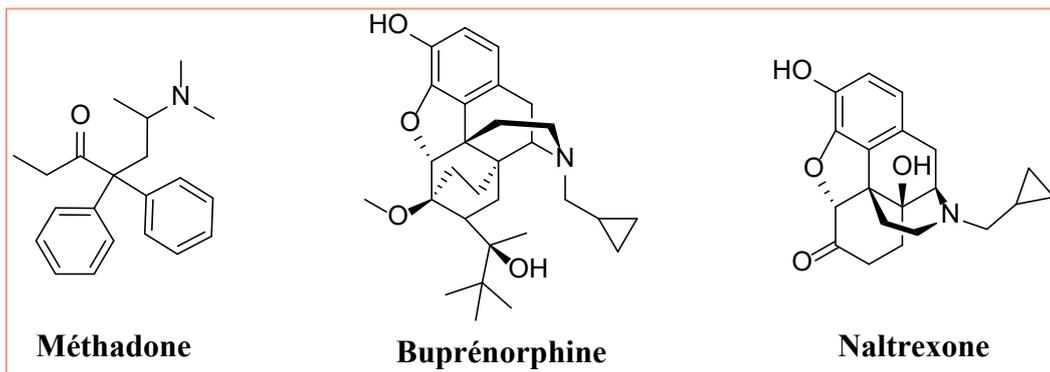


Figure 46 : Structures chimiques de pharmacothérapies pour la dépendance aux opioïdes

IV. Conception des vaccins anti-opioïdes et études pré-cliniques

Plusieurs vaccins candidats ont montré une efficacité contre l'héroïne, la 6-acétyl-morphine, la morphine, l'oxycodone, l'hydrocodone, le fentanyl et les composés apparentés au fentanyl chez la souris, le rat et les primates non humains.⁶²

a) Vaccin anti-héroïne

Plusieurs candidats ont montré une efficacité préclinique contre l'héroïne et ses métabolites. Le concept de créer un vaccin anti-héroïne capable de neutraliser immédiatement les molécules en quelques minutes nécessite un anticorps à action rapide et très puissant. Le métabolisme rapide de l'héroïne en 6-acétylmorphine (6-AM) et en morphine nécessite une solution créative pour créer un vaccin avec des anticorps non seulement contre la cible mais aussi contre ses métabolites. Un modèle réussi est une conception d'haptène avec une affinité plus de 10 fois plus élevée pour le 6-AM que l'héroïne sans affinité pour la morphine puisque la morphine ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique.⁶³ Pour arriver à cette conclusion, plusieurs haptènes ont été synthétisés et couplés à divers protéines porteuses.¹⁰ Lors de la comparaison de l'efficacité des haptènes et des protéines (KLH, DT et TT), ce sont l'haptène HerCOOH et l'anatoxine tétanique qui en sont sortis. Cet haptène d'acide carboxylique a été couplé à une lysine de surface d'une protéine par le biais de couplage amide.¹⁰ Ces immunoconjugués ont fait l'objet d'études d'optimisation chez des rats. Ces études ont permis l'identification d'une formulation du vaccin HerCOOH-TT avec les adjuvants CpG ODN et alun.¹⁰ La forte activation des cellules B via TLR9 pour produire une réponse humorale anti-héroïne contribue au succès des CpG ODN 1826 en tant qu'adjuvants. Ces effets étaient synergiques avec l'induction de l'immunité humorale médiée par l'alun.¹⁰ Le vaccin HerCOOH-TT a été étudié sur des souris et des singes démontrant une puissance réduite de l'héroïne de plus de 15 fois, générant des titres significatifs d'IgG anti-héroïne et empêchant la réactivité croisée avec d'autres opioïdes cliniquement significatifs.⁶³ En effet, d'après une étude préclinique chez les rats, le vaccin cible l'héroïne et l'un de ses métabolites actifs, la 6-acétylmorphine, et s'avère être sélectif vis-à-vis de la morphine et des autres opioïdes.⁶⁴ Ainsi, de très bons résultats obtenus concernant l'immunoconjugué HerCOOH-TT formulé avec les adjuvants alun et CpG ODN 1826 ont permis une évolution vers une étude préclinique chez des singes (Figure 47). Deux d'entre eux ont reçu la formulation vaccinale par voie intramusculaire, et un troisième singe a servi de témoin (a reçu uniquement la protéine porteuse TT non modifiée). Après trois injections, une réponse

d'anticorps IgG significative et cohérente a été observée chez les singes vaccinés alors que des anticorps n'ont pas été observés chez le singe témoin.¹⁰

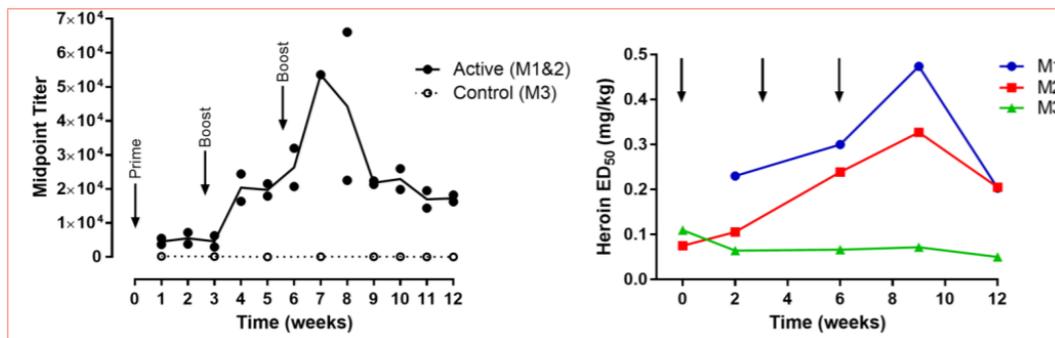


Figure 47 : Mesure des titres d'anticorps et de l'efficacité chez les singes vaccinés (M1 ou M2) ou témoins (M3).¹⁰

Pour être représentatif, il est important que le vaccin obtienne des résultats similaires chez la souris et le singe. En ce qui concerne l'affinité de la formulation vaccinale, elle était comparable pour l'héroïne et 6-acétylmorphine (Figure 48). Quant à la sélectivité du vaccin par rapport à d'autres opioïdes, l'affinité des anticorps produits pour la morphine, l'oxycodone et la méthadone était 1000 fois plus faible.¹⁰

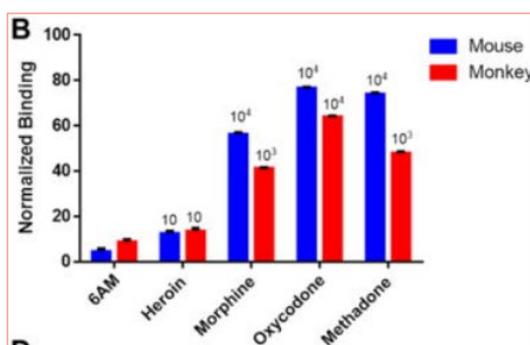


Figure 48 : Affinité de liaison aux anticorps par rapport à plusieurs opioïdes chez la souris et le singe.¹⁰

La formulation de vaccin optimisée identifiée à partir des études sur la souris s'est bien traduite chez les singes, bien qu'avec des changements de puissance d'héroïne plus faibles, probablement en raison de différences immunologiques entre les espèces, les doses de vaccin ou des voies d'administration du vaccin (i.p. chez la souris et IM chez le singe).¹⁰ Les résultats prometteurs obtenus chez les rongeurs et les singes franchissent une étape importante dans le processus de développement jusqu'aux essais cliniques. Étant donné que le vaccin réduit la puissance de l'héroïne, celui-ci a le potentiel d'être cliniquement utile. Il peut donc servir de « cran de sécurité » pour prévenir les épisodes de rechute chez d'anciens héroïnomanes tentant de maintenir l'abstinence de drogue, ou il peut aider les héroïnomanes actuels à parvenir à l'abstinence. Cependant, d'autres études doivent être menées pour élucider la véritable utilité thérapeutique de ce vaccin ainsi que d'autres vaccins anti-opioïdes.¹⁰

La formulation vaccinale contenant l'haptène HerCOOH a démontré qu'elle ciblait l'héroïne et l'un de ses métabolites actifs, la 6-acétylmorphine. Cependant, un autre type de vaccin cible un autre de ses métabolites, la morphine. L'haptène de la morphine M(Gly)₄ avec la position du lieu en position C6 a été synthétisé. Cette position a été choisie en raison de l'efficacité des immunoconjugués rapportés précédemment pour déclencher des anticorps contre l'héroïne et ses métabolites. La fonction hydroxyle en position C3 subit une étape de protection (Figure 49). Ainsi le couplage de la morphine en position C6 peut se faire avec le bromoacétate de tert-butyle. Vient ensuite une étape de déprotection en condition acide avec l'acide trifluoroacétique (TFA) afin d'obtenir une fonction hydroxyle en position C3 et un acide carboxylique en position C6. La réaction peptidique avec les réactifs DCC et HOBT permet l'activation de l'acide carboxylique de l'haptène. Le couplage de celui-ci avec le lieu (Gly)₄tBu permet la formation de l'haptène M(Gly)₄tBu protégé par le groupement tert-butyle. Ce groupement sera déprotégé en condition acide pour obtenir l'haptène souhaité M(Gly)₄.⁶⁵

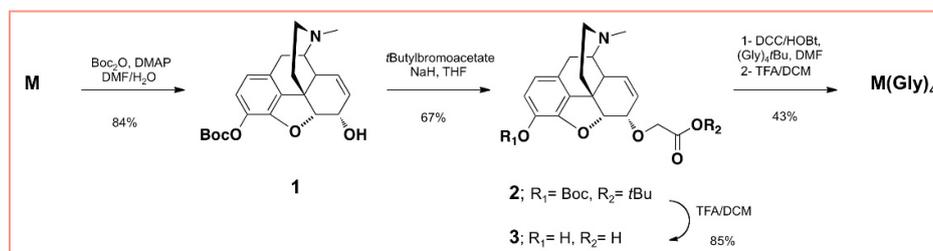


Figure 49 : Synthèse de l'haptène M(Gly)₄.⁶⁵

Cet haptène a été ensuite conjugué à plusieurs protéines porteuses dont KLH. Une étude a été ensuite menée chez les rats avec deux groupes, l'un avec l'immunoconjugué M(Gly)₄ et l'autre avec juste la protéine porteuse à une dose variant entre 25 et 100 µg. Ajouté soit à l'adjuvant de Freund par voie intrapéritonéale soit à l'hydroxyde d'aluminium d'une dose de 2.5 mg/mL, le vaccin a été administré aux jours 0, 21, 42, 64 et 86.⁶⁶ Tout au long de l'étude, les titres d'anticorps ont été mesurés (Figure 50). Ils étaient plus élevés avec l'administration de l'immunoconjugué avec l'adjuvant de Freund. Une chute des taux d'anticorps se fait ressentir à partir de la 4^{ème} dose de rappel.⁶⁶

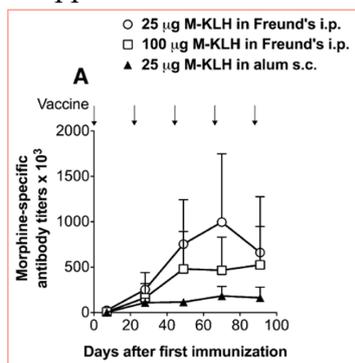


Figure 50 : Titres d'anticorps avec différentes formulations vaccinales à partir de l'immunoconjugué M-KLH.⁶⁶

La spécificité du vaccin a été évaluée par le biais d'un test ELISA (Tableau 3). La vaccination a donné lieu à des anticorps spécifiques contre l'héroïne, la 6-acétylmorphine (6-MAM), la morphine et la morphine-6-glucuronide (M-6G). L'immunoconjugué ne produit pas d'anticorps contre d'autres opioïdes comme la méthadone, la buprénorphine, la naloxone, la naltrexone, l'oxycodone et l'enképhaline opioïde endogène. Les valeurs d'IC50 étaient de deux à trois ordres de grandeur plus élevées.⁶⁶

Tableau 3 : Sélectivité du vaccin M-KLH.⁶⁶
Competitive binding ELISA IC₅₀ values

Drug	IC ₅₀
	μM
Target	
Heroin	0.03
6-MAM	0.04
Morphine	0.05
M-6-G	0.10
Off-target	
Methadone	177.50
Buprenorphine	574.00
Naloxone	38.70
Naltrexone	41.90
Oxycodone	8.98
Enkephalin	16.07

ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay.

Pour prouver l'efficacité du vaccin, une autre étude préclinique a été réalisée.⁶⁷ Ainsi, des groupes de 8 rats ont été vaccinés par voie intramusculaire (IM) avec 25 mg de M-KLH (groupes 1 à 3) ou de la protéine porteuse seule (groupes 4 à 6) avec 0.5 mg d'hydroxyde d'aluminium dans un volume de 0.3 mL aux jours 0, 21, 42 (Tableau 4). Les anticorps produits par l'immunoconjugué M-KLH ne se lient pas à la naloxone. Alors pour prévenir la dépression respiratoire induite par l'héroïne, les groupes 2, 3, 5 et 6 ont reçu 0.1 mg/kg/de naloxone par voie intraveineuse et 1 minute plus tard, les groupes 3 et 6 ont reçu 2.6 mg/kg d'héroïne par voie intraveineuse. Les groupes 1 et 4 ont été prétraités avec de la solution saline avant d'administrer la dose de 2.6 mg/kg d'héroïne.⁶⁷

Tableau 4 : Traitements des différents groupes des rats.⁶⁷

Group	Vaccine	Pretreatment	Heroin Dose
			mg/kg
1	M-KLH	Saline	0.26
2	M-KLH	0.1 mg/kg naloxone	0.26
3	M-KLH	0.1 mg/kg naloxone	2.6
4	KLH	Saline	0.26
5	KLH	0.1 mg/kg naloxone	0.26
6	KLH	0.1 mg/kg naloxone	2.6

Aucune différence n'a été constatée pour le pré-traitement à la naloxone ou solution saline sur les mesures des concentrations plasmatiques ou cérébrales d'opioïdes (Figure 51). Les titres d'anticorps spécifiques de la morphine étaient comparables entre les groupes recevant une dose faible et élevée d'héroïne. Les rats vaccinés des groupes à faible et forte dose d'héroïne présentaient des concentrations plasmatiques d'héroïne et de métabolites actifs significativement plus élevées que les témoins. Les rats vaccinés ayant reçu la faible dose d'héroïne avaient des concentrations cérébrales de 6-acétylmorphine significativement plus faibles, mais pas d'héroïne ou de morphine, par rapport aux témoins. Concernant les rats ayant

reçu la dose élevée d'héroïne, la vaccination n'a pas modifié les concentrations cérébrales d'héroïne ou de métabolites par rapport aux témoins.⁶⁷

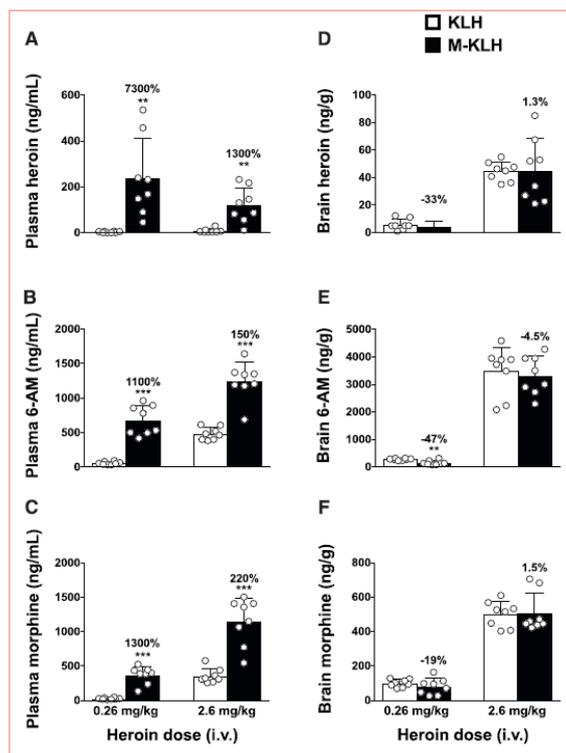


Figure 51 : Effet de la vaccination sur les concentrations plasmatiques (A-C) et cérébrales (D-F) d'héroïne, de 6-AM et de morphine après administration d'une faible ou forte dose d'héroïne par voie IV.⁶⁷

Les concentrations plasmatiques totales d'opioïdes étaient significativement augmentées chez les rats vaccinés après les doses d'héroïne faibles ou élevées par rapport aux témoins (Figure 52). La concentration totale d'opioïdes dans le cerveau était significativement diminuée chez les rats vaccinés après la faible dose d'héroïne par rapport aux témoins KLH. Mais elle ne différait pas significativement des témoins après la dose élevée d'héroïne.⁶⁷

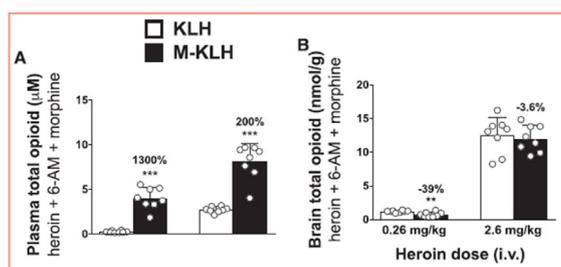


Figure 52 : Effet de la vaccination sur les concentrations totales plasmatiques ou cérébrales des opioïdes après une administration par voie intraveineuse d'une dose faible ou élevée d'héroïne.⁶⁷

La formulation vaccinale contenant HerCOOH-TT + alun + CpG ODN 1826 ciblait l'héroïne et son métabolite actif majoritaire, la 6-acétylmorphine. Et la formulation vaccinale contenant M(Gly)₄-KLH + alun ou adjuvant de Freund ciblait l'héroïne et ses deux métabolites, 6-acétylmorphine et morphine. Au final, les études cliniques des différentes formulations vaccinales ciblant principalement l'héroïne fourniront un retour sur les métabolites de l'héroïne à cibler.

b) Vaccin anti-oxycodone

Les vaccins conjugués aux opioïdes se sont révélés prometteurs pour atténuer les effets comportementaux de l'héroïne ou de la morphine chez les animaux. Il est alors possible d'étendre cette approche à l'oxycodone, un opioïde d'ordonnance dont on abuse couramment. Plusieurs haptènes ont alors été synthétisés afin de concevoir un vaccin contre cet opioïde. La position 6 de l'oxycodone, en ajoutant un lieu tétraglycine, a été choisie en raison du succès qu'il a eu avec le vaccin conçu contre l'héroïne.⁶⁸ En ce qui concerne la synthèse de cet haptène, la première étape consiste en une condensation de l'oxycodone avec un dérivé chloré, en utilisant la pyridine comme base, dans du méthanol à reflux (Figure 53). L'acide carboxylique formé a été activé par les réactifs de dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et hydroxybenzotriazole (HOBT) pour permettre le couplage avec l'ester tertbutylique de tétraglycine, (Gly)₄tBu. L'hydrolyse acide permet la déprotection du lieu et la formation de l'haptène OXY-(Gly)₄.⁶⁹

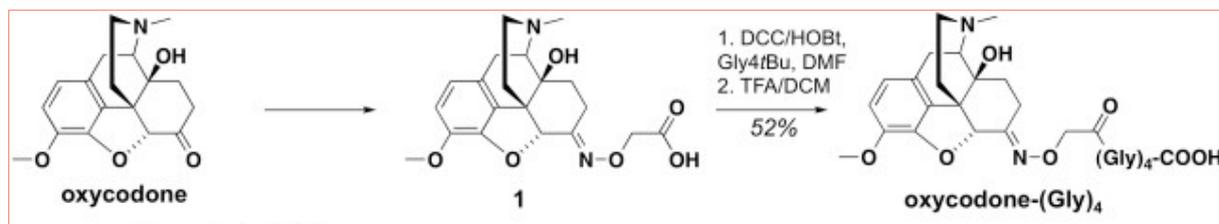


Figure 53 : Synthèse de l'haptène de l'oxycodone avec le lieu de tétraglycine.⁶⁹

L'haptène a été conjugué à l'hémocyanine de patelle pour immuniser les rats. Par le processus de carbodiimide, l'haptène et l'agent de réticulation EDC ont été dissout dans un tampon MES (acide-2-(N-morpholino) éthanosulfonique) à un pH de 4.5. Après 10 minutes d'agitation, la protéine porteuse a été ajoutée à une concentration finale de 2.8 mg/mL. L'agitation durant 3 heures à température ambiante a été suivie d'une dialyse dans une solution saline tamponnée au phosphate pendant 6 heures à une température de 4°C, et d'une filtration.⁶⁹ L'immunoconjugué a été injecté par voie intrapéritonéale dans un volume de 0.4 mL, à des doses de 25 à 100 µg en utilisant l'adjuvant complet de Freund pour la première injection et l'adjuvant incomplet pour les deux rappels à 3 et 6 semaines.⁶⁹

Pour s'assurer de l'efficacité du vaccin OXY(Gly)₄-KLH avec les adjuvants complet ou incomplet de Freund, des tests ont été réalisés chez des rats. Une affinité élevée a été rapportée pour l'haptène de l'oxycodone et l'oxycodone seul. Les anticorps anti-oxycodone présentaient une réactivité croisée de 63 % avec l'oxymorphone, un métabolite mineur mais actif de l'oxycodone chez le rat et l'Homme. Les affinités pour la morphine, l'hydrocodone, l'hydromorphone, la naloxone et la naltrexone étaient considérablement plus faibles.⁶⁹ Il en va

de même pour la méthadone et la buprénorphine. En ce qui concerne la distribution plasmatique et cérébrale de l'oxycodone après l'immunisation, la rétention de l'opioïde dans le sérum a augmenté entraînant moins de drogue dans le cerveau (Figure 54). Aucune différence significative d'efficacité n'a été trouvée pour les doses de 25 ou 100 µg. Cependant la dose de 100 µg a produit une réduction de plus de 50 % des concentrations d'oxycodone dans le cerveau, qui différaient significativement des témoins, contrairement à la dose de 25 µg. Les doses d'immunoconjugués plus élevées permettraient alors une plus grande efficacité. Les concentrations cérébrales de l'opioïdes étaient nettement supérieures à celles dans le sérum pour les rats naïfs non vaccinés.⁶⁹

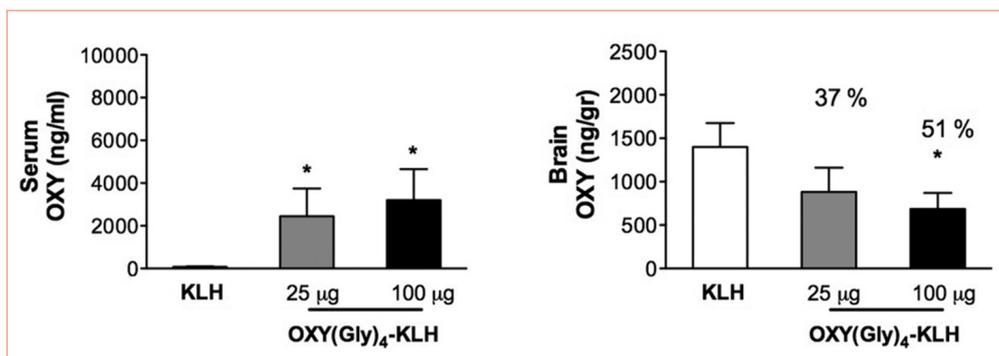


Figure 54 : Effets de deux doses de vaccin sur la distribution sérique et cérébrale d'oxycodone.⁶⁹

Le vaccin a suscité des titres d'anticorps élevés qui étaient sélectifs pour l'oxycodone et son métabolite actif, l'oxymorphone. Les anticorps générés avaient des affinités plus faibles pour une variété d'opioïdes non ciblés. Il est peu probable que la liaison de l'oxymorphone soit nécessaire pour un vaccin efficace, car elle est largement non détectée dans le plasma chez l'Homme. Cependant, l'oxymorphone est commercialisée comme analgésique et son abus a été signalé. Ce vaccin pourrait donc y présenter un intérêt.⁶⁹ Également, la formulation vaccinale à partir de l'haptène OXY-(Gly)₄-KLH a réduit l'analgésie induite par l'oxycodone dans un test de nociception thermique, un effet à médiation centrale des opioïdes.⁶⁹ Ces données soutiennent une étude plus approfondie de cet immunoconjugué en tant qu'agent thérapeutique potentiel pour la dépendance aux opioïdes. Il sera alors utilisé comme thérapie d'appoint ou en combinaison avec d'autres traitements, comme la naltrexone, la méthadone ou encore la buprénorphine.⁶⁹ Il est bien sûr possible qu'une personne toxicomane passe d'un opioïde à un autre. La combinaison de plusieurs vaccins dirigés contre divers opioïdes aiderait à minimiser cette possibilité. Cette stratégie est largement utilisée pour les maladies infectieuses comme la rougeole, les oreillons et la rubéole. Les composants vaccinaux individuels conservent leur immunogénicité individuelle lorsqu'ils sont combinés.⁶⁹

c) Vaccin bivalent (Her-OXY)

Les vaccins conjugués aux opioïdes se sont révélés prometteurs dans les modèles animaux en tant que traitement potentiel de la dépendance aux opioïdes. Les vaccins individuels sont assez spécifiques et chacun ne cible qu'un nombre limité d'opioïdes structurellement similaires. Étant donné que les utilisateurs d'opioïdes peuvent changer ou passer d'un opioïde à l'autre, une stratégie de vaccination bivalente consistant à combiner 2 vaccins pourrait cibler plusieurs des opioïdes les plus couramment consommés ; l'héroïne, l'oxycodone et leurs métabolites actifs.⁶⁵ Les haptènes de morphine (M(Gly)₄) et d'oxycodone (OXY-(Gly)₄) ont été conjugués à l'hémocyanine de patelle (KLH) via la tétraglycine en position C6. Ces immunoconjugués ont été formulés avec l'adjuvant complet de Freund pour la première injection et l'adjuvant incomplet de Freund pour les deux rappels à 3 et 6 semaines. Les rats témoins étaient immunisés avec une dose de 50 µG de la protéine porteuse (KLH) afin de comparer avec les autres groupes. Un groupe de rongeurs a été vacciné avec le monovalent M(Gly)₄-KLH, un autre avec le monovalent OXY-(Gly)₄-KLH, et un autre avec le bivalent M(Gly)₄-KLH et OXY(Gly)₄-KLH.⁶⁵

L'immunisation avec le vaccin bivalent a produit des titres d'anticorps constamment élevés contre les deux immunogènes. Les titres d'anticorps du vaccin bivalent contre les immunogènes individuels étaient plus élevés qu'avec les vaccins monovalents seuls en raison, au moins en partie, de la réactivité croisée des anticorps.⁶⁵ Pour le monovalent M(Gly)₄-KLH, la vaccination a considérablement augmenté la rétention de 6-acétylmorphine et de morphine dans le sérum (Figure 55). La distribution de 6-acétylmorphine au cerveau a été réduite de 69 % par rapport aux témoins. Cette formulation vaccinale a également produit une diminution faible (33 %) mais significative de la distribution de l'oxycodone au cerveau. Pour le vaccin OXY-(Gly)₄-KLH, la vaccination a augmenté la rétention d'oxycodone dans le sérum et réduit la distribution d'oxycodone au cerveau de 66%. Une légère augmentation de la rétention sérique de la morphine a été observée pour ce vaccin, mais aucun effet significatif n'a été rapporté sur les concentrations sériques ou cérébrales de 6-acétylmorphine. L'administration d'une dose intraveineuse simultanée unique de 6-acétylmorphine et d'oxycodone à des rats immunisés avec le vaccin bivalent a augmenté la rétention de 6-acétylmorphine, de morphine et d'oxycodone dans le sérum et a réduit la distribution de 6-acétylmorphine et d'oxycodone dans le cerveau.⁶⁵

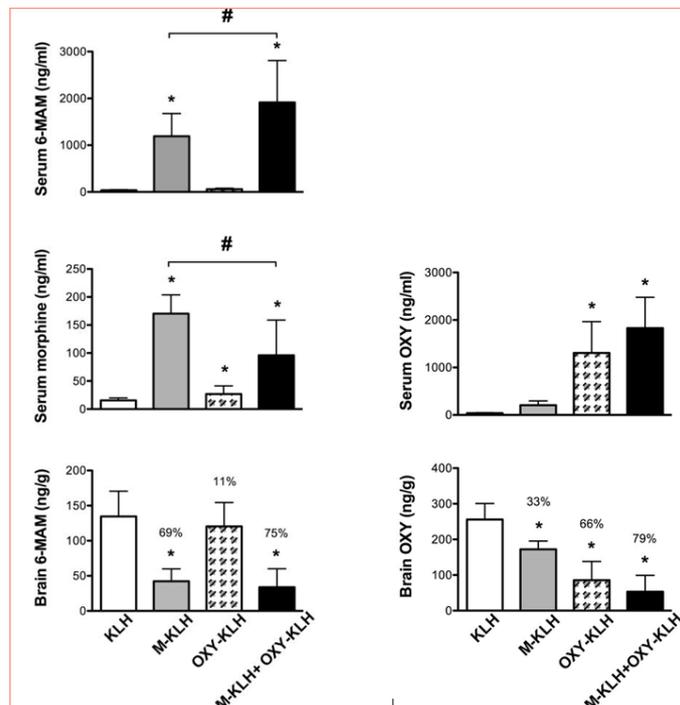


Figure 55 : Effets du vaccin sur la rétention sérique du 6-acétylmorphine (6-MAM), de la morphine et de l'oxycodone (OXY) et la distribution cérébrale de 6-acétylmorphine et de l'oxycodone.⁶⁵

L'efficacité du vaccin était corrélée aux titres d'anticorps sériques pour les deux vaccins monovalents, seuls ou en association. L'efficacité des vaccins individuels n'a pas été compromise par leur utilisation combinée. Conformément aux titres accrus dans le groupe bivalent, une tendance vers une efficacité pharmacocinétique accrue avec le vaccin bivalent a été observée. Ces données appuient la possibilité de co-administrer deux vaccins opioïdes ou plus simultanément pour cibler plusieurs opioïdes pouvant être abusés sans compromettre l'immunogénicité ou l'efficacité des composants individuels.⁶⁵

d) *Vaccin anti-fentanyl*

Les petites molécules haptènes doivent conserver fidèlement la structure naturelle de la molécule cible pour réussir un immunoconjugué. Confronté non seulement au fentanyl, mais aussi à des analogues de conception, l'haptène du fentanyl a été synthétisé pour obtenir une large spécificité immunitaire pour pratiquement tous les dérivés du fentanyl. Dans cet état d'esprit, le groupe propanoyle du fentanyl a été choisi comme point de fixation du lieu car il n'encombrerait pas la structure centrale (Figure 56). Ainsi, le groupe propanoyle a été remplacée par une fraction d'acide glutarique. Le groupe carboxyle ajouté a permis la formation d'esters de N-hydroxysuccinimide (NHS) pour la bioconjugaison de l'haptène à une protéine porteuse. Cette réaction de couplage amide fiable est une méthode standard pour générer des conjugués haptène-protéine facilitant une charge élevée de fentanyl sur les protéines d'anatoxine tétanique (TT) via les résidus de lysine de surface. Pour la formulation

du vaccin, Fent-TT a été combiné avec l'hydroxyde d'aluminium et CpG oligodésoxynucléotide (ODN) 1826. Ces adjuvants se sont avérés efficaces dans la stimulation des réponses d'anticorps IgG à un vaccin conjugué héroïne.⁷⁰

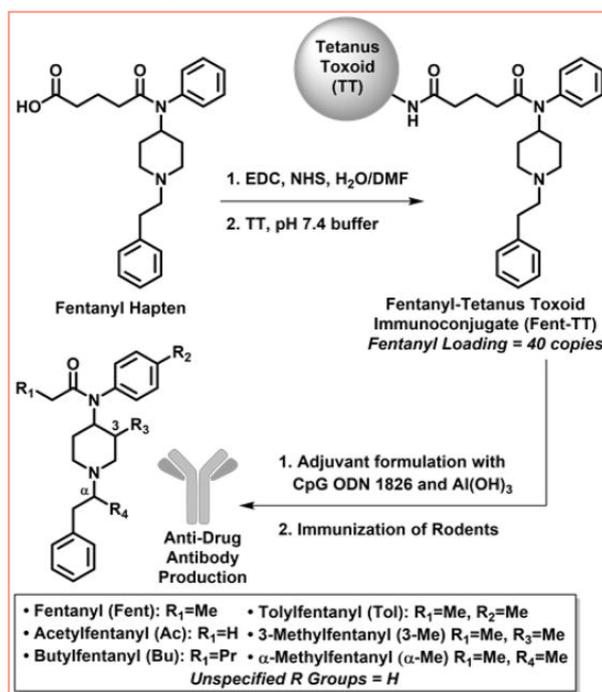


Figure 56 : Conception d'un vaccin qui génère des anticorps contre le fentanyl et ses analogues.⁷⁰

Cette formulation vaccinale est administrée chez les souris par voie intra-péritonéale. La première injection se fait au jour 0, et les deux doses de rappels sont administrés à la semaine 2 et 4. Le vaccin a induit des titres d'anticorps élevés offrant une grande capacité de neutralisation *in vivo* pour une variété de fentanyls (Figure 57).⁷⁰

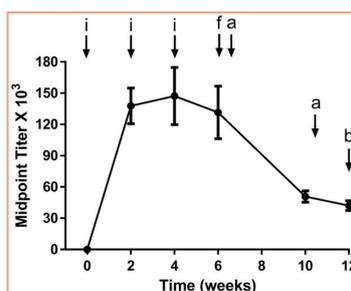


Figure 57 : Titres d'anticorps anti-fentanyl déterminés par ELISA. i = injection du vaccin; a = test d'antinociception; f = détermination de l'affinité; b = étude de biodistribution sanguine et cérébrale.⁷⁰

Des tests d'antinociception ont permis la mesure du potentiel analgésique des opioïdes chez les rongeurs (Figure 58). Les opioïdes, tels que le fentanyl, augmentent les seuils de douleur de manière dose-dépendante. Ces seuils sont quantifiés en mesurant la latence animale à la nociception induite par une plaque chaude. Le vaccin doit atténuer l'action pharmacologique de l'opioïde cible via un immunoantagonisme médié par les anticorps sériques. Par conséquent, la comparaison des doses de DE₅₀ chez les souris vaccinées ou non sert de mesure pour l'efficacité du vaccin. Des changements ont été observés pour le vaccin anti-

fentanyl, de plus de 30 fois. Aux deux doses les plus élevées (2.2 et 4.4 mg/kg), les souris non vaccinées ont connu un taux de mortalité de 18 à 55 % respectivement, démontrant ainsi la capacité du vaccin à bloquer les doses mortelles du fentanyl.⁷⁰

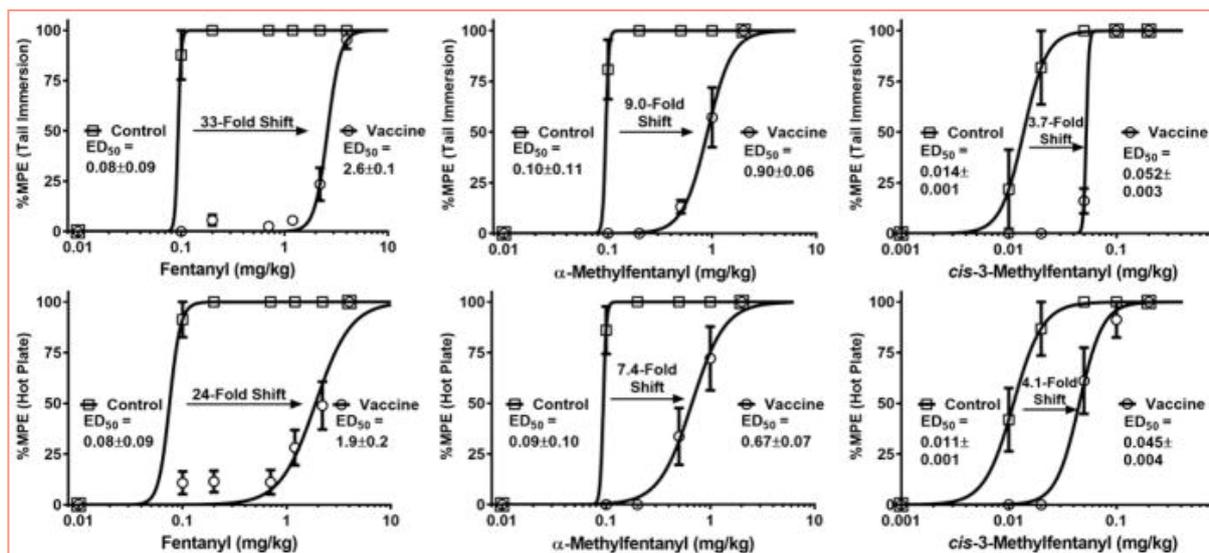


Figure 58 : Courbes dose-réponse du fentanyl et ses analogues et valeurs de DE₅₀ dans les tests d'antinociception (en haut : tests d'immersion de la queue ; en bas : plaque chauffante). MPE = effet médicamenteux maximum possible.⁷⁰

Également, le vaccin Fent-TT a montré une protection contre deux des dérivés illégaux du fentanyl. En effet, le vaccin a décalé la DE₅₀ de 8 fois pour le méthylfentanyl, alias « China White », et de 4 fois pour le 3-méthylfentanyl. Ces résultats comportementaux indiquent que ce vaccin a fourni une atténuation suffisante de fortes doses du fentanyl *in vivo*, avec une réactivité croisée aux analogues de fentanyl.⁷⁰ D'un point de vue pharmacocinétique, l'effet du vaccin sur la biodistribution d'une dose de fentanyl a été étudié (Figure 59). Une dose de 0.2 mg/kg de fentanyl a été alors injectée chez les souris vaccinées et témoins. Les concentrations sanguines et cérébrales du fentanyl ont été mesurées par LC-MS. Les anticorps sériques, chez les souris vaccinées, ont lié 45 fois la quantité de fentanyl par rapport aux protéines sériques chez les témoins. Cela s'est traduit par une réduction significative des concentrations cérébrales de fentanyl chez les souris vaccinées. Le vaccin atténue donc la psycho-activité du fentanyl.⁷⁰

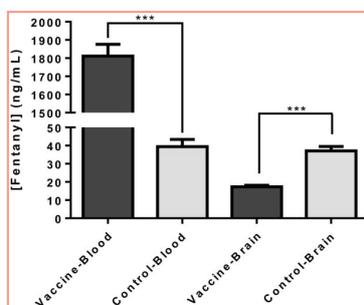


Figure 59 : Biodistribution sanguine et cérébrale du fentanyl chez des souris vaccinées et témoins.⁷⁰

Cliniquement, ces résultats impliquent le vaccin Fent-TT comme un traitement efficace de la toxicomanie pour freiner la dépendance au fentanyl et la létalité induite par une surdose.

e) Vaccin bivalent (Her-Fent)

Un vaccin bivalent a déjà émergé, ciblant l'héroïne, l'oxycodone et leurs métabolites actifs. La conception d'un autre vaccin bivalent ciblant cette fois l'héroïne et le fentanyl a fait ses preuves chez les rongeurs (Figure 60). L'extension d'une approche d'immunopharmacothérapie de l'héroïne à la classe de médicaments du fentanyl était une transition nécessaire sur les vaccins compte tenu de l'augmentation des surdoses d'opioïdes provenant de nouvelles substances synthétiques.⁷¹

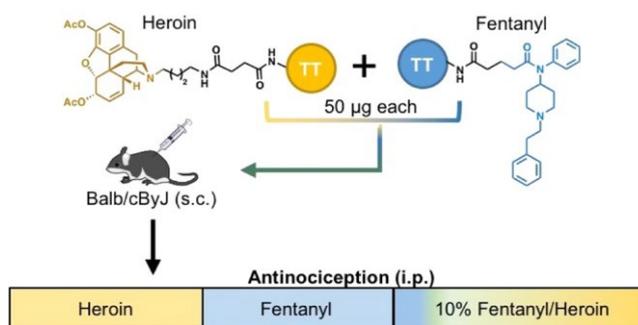


Figure 60 : Stratégie de vaccination bivalente.⁷¹

Les deux haptènes individuels ont été bioconjugués avec l'anatoxine tétanique. La quantité de cette protéine porteuse immunogène a été maintenue constante pour stimuler une réponse immunitaire équivalente. En raison du coût de cette protéine, le groupe témoin a été immunisé avec l'hémocyanine de patelle (KLH), en tant que protéine porteuse. L'hydroxyde d'aluminium et CpG ODN 1826 sont des adjuvants qui ont fait leurs preuves dans d'autres études. Ainsi la mise en place de plusieurs groupes a permis la comparaison de l'efficacité des vaccins individuels, du vaccin bivalent, sans compter le groupe témoin (Tableau 5).⁷¹ Administrées par voie sous-cutanée, les différentes formulations vaccinales ont été injectées aux semaines 0, 2 et 4. La réponse en anticorps polyclonaux s'est améliorée au fil du temps avec les rappels. C'est à la semaine 6 que des tests d'antinociception ont été réalisés.⁷¹ La voie intrapéritonéale était utilisée dans ces tests pour l'administration du mélange de fentanyl et d'héroïne, au lieu de la voie intraveineuse. Cette contrainte était inévitable car dans un modèle murin, le dosage cumulatif des drogues ne peut se faire par voie IV.⁷¹

Tableau 5 : Paramètres des différentes formulations vaccinales.⁷¹

Vaccination Group	Immunoconjugate (µg/dose)	Antinoc. Drug (n=6 per group)
Fent (n=12)	50 µg Fent-TT +50 µg TT	Fentanyl 10% Fentanyl/ Heroin
Her (n=12)	50 µg Her-TT +50 µg TT	Heroin 10% Fentanyl/ Heroin
Fent + Her (n=18)	50 µg Fent-TT + 50 µg Her-TT	Fentanyl Heroin 10% Fentanyl/ Heroin
Control (n=18)	100 µg KLH	Fentanyl Heroin 10% Fentanyl/ Heroin

Un modèle comportemental supraspinal (plaque chauffante) et rachidien (immersion de la queue) ont été choisis comme indicateur d'efficacité *in vivo* de chaque vaccin (Figure 61).⁷¹ Tous deux utilisés comme substitut à la récompense médicamenteuse, ces tests d'antinociception étaient réglés à 54°C. Le test de la plaque chauffante a été mesuré en plaçant la souris dans un cylindre en acrylique et en chronométrant la latence pour effectuer l'une des réponses nociceptives suivantes : lécher la patte arrière, secouer la patte arrière ou sauter. Les souris ont été retirées de la surface immédiatement après la réponse, avec une latence de base typique entre 8 et 15 secondes, et une coupure de 35 secondes pour éviter d'endommager les tissus.⁷² Le test d'immersion de la queue consiste à faire tremper 1 cm du bout de la queue de la souris dans un bain d'eau chauffée et à chronométrer le temps de retrait. La réponse de base typique était de 1 à 2 secondes, et un seuil de 10 secondes a été imposé pour éviter les lésions tissulaires. Une fois les tests effectués, une drogue a été administrée. Après un temps déterminé, les tests d'antinociception ont été répétés.⁷² Ainsi, de l'héroïne, du fentanyl et un mélange de 10 % de fentanyl et d'héroïne ont été utilisés. Le ratio de 10% de fentanyl par rapport à l'héroïne a été choisi en raison de la composition similaire à « l'héroïne de rue ». Pour cela, le dosage du fentanyl est resté constant et les doses d'héroïnes ont été modifiées afin qu'elles soient 10 fois supérieures à la dose du fentanyl.⁷¹ Lorsque de l'héroïne a été administrée dans le test d'antinociception, le vaccin monovalent anti-héroïne et bivalent ont protégé les souris de manière significative par rapport aux témoins. Cependant, le groupe immunisé, avec le vaccin monovalent anti-héroïne, n'était significativement différent du groupe témoin que dans le test de la plaque chauffante. Avec l'administration du fentanyl, le vaccin monovalent anti-fentanyl et bivalent ont également atténué les effets de la drogue par rapport aux témoins. Lorsque le mélange de fentanyl et d'héroïne a été administré, seul le vaccin bivalent était efficace dans les deux tests.⁷¹

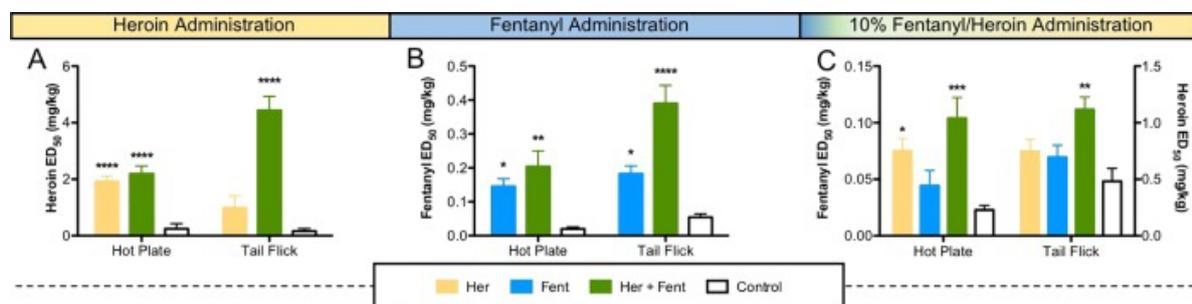


Figure 61 : Test de l'efficacité des vaccins contre (A) l'héroïne, (B) le fentanyl et (C) le mélange de 10% de fentanyl dans de l'héroïne.⁷¹

Ainsi, le vaccin bivalent a semblé séquestrer les drogues ciblées et s'est exceptionnellement bien comporté dans les modèles animaux par rapport aux vaccins monovalents. A l'avenir, cette stratégie de combinaison pourrait être étendue à d'autres drogues non opioïdes, telles que la cocaïne.⁷¹

V. Avantages et limitations des vaccins anti-opioides

Les vaccins devraient offrir une protection plus durable et nécessiteront des doses moins fréquentes que les petites molécules utilisées en pharmacothérapie. Une fois que les anticorps ont atteint leur pic après un schéma d'immunisation primaire, des rappels de 6 mois ou annuels devraient maintenir des taux d'anticorps efficaces. En comparaison, la naltrexone ou la buprénorphine à libération prolongée est administrée mensuellement. Le coût d'un nouveau produit sera déterminé par de nombreux facteurs, notamment le fabricant, la stratégie de remboursement et la taille du marché.⁶²

Les données précliniques ont constamment montré que l'efficacité du vaccin dépend de la quantité et de la qualité de la réponse en anticorps. Les fondements immunologiques des vaccins contre la dépendance aux opioïdes sont encore mal compris par rapport aux vaccins contre les maladies infectieuses. Des études précliniques ont montré que d'autres caractéristiques des anticorps polyclonaux sont importantes pour atteindre l'efficacité du vaccin, telles que la sélectivité et l'affinité pour la cible. Par conséquent, la variabilité individuelle des réponses en anticorps polyclonaux post-vaccination joue un rôle essentiel dans la détermination de l'efficacité du vaccin. Cette efficacité repose sur plusieurs variables :

- La conception, composition et schéma de vaccination du vaccin
- La variabilité individuelle de l'état pré- et post-immunisation du système immunitaire de l'hôte
- Le sexe et l'âge
- La constitution génétique du système immunitaire de l'hôte
- La fréquence de consommation de drogues.

De plus, les toxicomanes peuvent soit consommer qu'un seul opioïde soit en consommer plusieurs simultanément. Ce sont des facteurs critiques pour l'efficacité du vaccin.⁶²

Les principaux avantages évidents de la vaccination par rapport aux antagonistes pharmacologiques sont la possibilité d'une durée d'action accrue et d'une diminution des effets secondaires. L'administration concomitante d'agonistes opioïdes, de méthadone ou de buprénorphine, au besoin, avec le vaccin améliorerait probablement l'efficacité thérapeutique en soulageant les symptômes de sevrage. En ce qui concerne la formulation vaccinale HerCOOH-TT avec les adjuvants alun et CpG ODN 1826, une telle thérapie combinée serait possible en raison de la séquestration sélective de 6-acétyl-morphine par le vaccin par rapport aux autres opioïdes. De plus, les analgésiques sur ordonnance, par exemple l'oxycodone,

n'interagiraient pas non plus avec le vaccin contre l'héroïne.¹⁰ Cette formulation vaccinale a été testée chez des rats femelles et mâles et aucune différence entre les sexes dans l'efficacité du vaccin n'a été observée.⁶⁴

Le fentanyl et ses analogues présentent un scénario clinique unique car ces composés sont plus puissants que l'héroïne et l'oxycodone, et donc des doses plus faibles sont suffisantes pour induire une surdose mortelle. Cela suggère que l'efficacité clinique des vaccins au fentanyl bénéficiera d'une stœchiométrie favorable des anticorps disponibles par rapport aux faibles doses molaires de la drogue. Étant donné que l'efficacité du vaccin peut être limitée par une mauvaise utilisation des polyopioïdes, les stratégies de vaccination multivalentes impliquant la co-administration de plusieurs vaccins peuvent offrir une protection plus large contre plusieurs opioïdes.⁷⁰ Également, les vaccins offriront probablement une intervention sûre, polyvalente et rentable qui peut être coadministrée en combinaison avec d'autres traitements approuvés par la FDA. En raison de la variabilité individuelle et d'autres facteurs affectant l'efficacité du vaccin, la mise en œuvre clinique des immunopharmacothérapies bénéficiera de l'identification des patients les plus susceptibles de répondre aux vaccins, peut-être grâce à l'utilisation de tests de diagnostic ou de biomarqueurs prédictifs.⁶²

DISCUSSION

Les vaccins peuvent offrir une alternative durable, sûre et rentable pour traiter la dépendance aux différentes drogues et pour réduire le risque de surdosage. Compte tenu de la demi-vie des anticorps polyclonaux, les vaccins devraient offrir une protection plus durable que les pharmacothérapies. Une désintoxication avant d'initier le protocole de vaccination n'est pas nécessaire. En effet, l'immunogénicité du vaccin ne devrait pas être affectée par l'utilisation continue de cocaïne, de méthamphétamine ou d'opioïdes. Il est possible de combiner la vaccination thérapeutique avec une pharmacothérapie et une thérapie cognitive comportementale.⁶²

Bien que ces études approfondissent notre compréhension des mécanismes immunologiques qui sous-tendent l'efficacité du vaccin, leurs implications doivent être évaluées avec soin étant donné que la majorité des études ont été menées sur des rongeurs. En fin de compte, seule l'immunisation des sujets humains fournira des informations sur les réponses immunologiques aux vaccins. Le vaccin TA-CD dirigé contre la cocaïne a, en effet, obtenu des résultats prometteurs chez l'Homme. Alternativement, il sera possible d'isoler un anticorps monoclonal spécifique à la cocaïne, à la méthamphétamine ou aux opioïdes.⁶²

Par définition, le vaccin anti-drogue empêche le consommateur de jouir de son produit puisque celui-ci n'atteint pas ou partiellement le cerveau. L'action du vaccin est de courte durée et des injections répétées seront nécessaires pour maintenir le taux d'anticorps dans le sang. Une fois autorisé sur le marché, cette vaccination sera présentée comme « la » solution à tous les problèmes. Cependant, il n'y aura pas d'effet direct sur la réduction de l'envie irrésistible de reprendre la drogue ciblée (*craving*). Il est tout à fait possible qu'un usager augmente la dose afin de neutraliser les anticorps ou de recourir à d'autres stimulants.⁷³

La stratégie de vaccination devra alors être mûrement réfléchie. Étant donné que la consommation de drogues a un lien avec la criminalité et la violence des trafiquants de drogue, une instance judiciaire pourrait dès lors être tentée d'obliger une personne ayant commis une infraction à se soumettre à une vaccination thérapeutique anti-drogue afin de prévenir toute consommation ultérieure. La consommation de drogue illicite est par définition interdite, ainsi la vaccination pourrait devenir une alternative à la « sanction » pour les criminels.⁷³ Plusieurs choix pourraient s'offrir aux toxicomanes ayant commis une infraction.

Ils pourraient alors soit refuser le traitement et seront traités comme n'importe quelle personne ayant commis une infraction par le système de justice pénale, soit accepter le traitement et seront traités comme des patients. La vaccination thérapeutique deviendrait une sanction de substitution. Cependant, un manque de motivation pourrait conduire à l'échec de la thérapie vaccinale.⁷⁴

Pour traiter les personnes volontaires, il est important de s'assurer du consentement libre et clair des personnes dépendantes aux drogues, tout en ayant connaissance des effets et risques du vaccin. Également, les anticorps seront détectés chez des personnes traitées. Étant donné que la société désapprouve la dépendance aux drogues, des problèmes de discrimination et d'intimité de ces personnes pourraient survenir. Si une problématique liée à la discrimination apparaît, l'immunisation passive sera préférée plutôt que l'immunisation active. Le coût de la prise en charge devra être également discuté car les personnes n'ayant pas les moyens de se payer le traitement vaccinal se refuseront l'accès à celui-ci.⁷⁴ Pour toutes raisons éthiques, il est déconseillé de mettre en place la vaccination chez les adolescents. Il serait plus judicieux de cibler les adultes volontaires et consentants afin d'observer les tentatives effectuées pour échapper à la neutralisation de la drogue par les anticorps générés. Pour pallier au manque de sécurité de ce traitement vaccinal, l'association à une pharmacothérapie et/ou une thérapie cognitive et comportementale serait favorable.⁷⁴

La vaccination est donc une voie originale pour contrôler les addictions aux drogues mais des aspects immunologiques, pharmacologiques, et éthiques restent à étudier avant la mise à disposition de cette nouvelle approche aux toxicomanes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Richard, D., Senon, J.-L. & Valleur, M. *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. (Larousse, 1999). ISBN :978-2-03-584537-5.
2. WHO Expert Committee on Drug Dependence. *Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance [réuni à Genève du 1er au 7 octobre 1968]*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37950> (1969).
3. BM, K., DC, J. & FM, O. Anti-drug vaccines to treat substance abuse. *Immunol. Cell Biol.* **87**, 309–314 (2009) DOI : 10.1038/ICB.2009.17.
4. Bremer, P. T. & Janda, K. D. Conjugate Vaccine Immunotherapy for Substance Use Disorder. *Pharmacol. Rev.* **69**, 298 (2017) DOI : 10.1124/PR.117.013904.
5. Anton, B. *et al.* Vaccines against morphine/heroin and its use as effective medication for preventing relapse to opiate addictive behaviors. *Hum. Vaccin.* **5**, 214–229 (2009) DOI : 10.4161/hv.5.4.7556.
6. Kosten, T. & Owens, S. M. Immunotherapy for the treatment of drug abuse. *Pharmacol. & Ther.* **108**, 76–85 (2005) DOI : 10.1016/j.pharmthera.2005.06.009.
7. Khader, S. A. *et al.* Targeting innate immunity for tuberculosis vaccination. *J. Clin. Invest.* **129**, 3482 (2019) DOI : 10.1172/JCI128877.
8. Carcelain, G. *et al.* *Immunologie fondamentale et immunopathologie : enseignements thématique et intégré : tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention*. vol. 1 (2018). ISBN :978-2-294-75658-0.
9. Pravetoni, M. Biologics to treat substance use disorders: Current status and new directions. *Hum. Vaccines & Immunother.* **12**, 3005–3019 (2016) DOI : 10.1080/21645515.2016.1212785.
10. Bremer, P. T. *et al.* Development of a Clinically Viable Heroin Vaccine. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 8601–8611 (2017) DOI : 10.1021/jacs.7b03334.
11. Hossain, M. K., Hassanzadeganroudsari, M., Nurgali, K. & Apostolopoulos, V. Vaccine development against methamphetamine drug addiction. *Expert Rev. Vaccines* **19**, 1105–1114 (2020) DOI : 10.1080/14760584.2020.1857738.
12. United Nations Office on Drugs and Crime. *Drug market trends : Cocaine Amphetamine-type stimulants*. www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html (2021) ISBN :9789211483611.
13. Observatoire français des drogues et des toxicomanies & Pousset, M. *Cocaïne, données essentielles*. (OFDT, 2012). ISBN :978-2-11-128265-0.
14. Chevallier, A. *Encyclopédie des plantes médicinales*. (Larousse, 2001). ISBN :978-2-03-560252-7.
15. Shimomura, E. T., Jackson, G. F. & Paul, B. D. *Cocaine, crack cocaine, and ethanol: A deadly mix. Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing* (Elsevier Inc., 2019). DOI : 10.1016/B978-0-12-815607-0.00017-4.

16. Landie, A. Drogues illicites et overdose. 17.
17. Fatséas, M., Phan, O., Cadet-Taïrou, A. & Kitio, B. *Prise en charge des consommateurs de cocaïne*. (2010).
18. Shorter, D. & Kosten, T. R. Novel pharmacotherapeutic treatments for cocaine addiction. *BMC Med* **9**, 119 (2011) DOI : 10.1186/1741-7015-9-119.
19. Rector, N. A. *La thérapie cognitivo-comportementale : Guide d'information*. (2010) ISBN :9781770522985.
20. Cottraux, J. *Les psychothérapies comportementales et cognitives*. (Elsevier Masson, 2011). ISBN :9782294717161.
21. Herman, B. H., Elkashef, A. & Vocci, F. Medications for the treatment of cocaine addiction: Emerging candidates. *Drug Discov. Today Ther. Strateg.* **2**, 87–92 (2005) DOI : 10.1016/j.ddstr.2005.05.014.
22. 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) DOI : 10.1007/s40263-014-0142-x.
23. Kosten, T. R. *et al.* Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine* **20**, 1196–1204 (2002) DOI : 10.1016/S0264-410X(01)00425-X.
24. Orson, F. M., Kinsey, B. M., Singh, R. A. K., Wu, Y. & Kosten, T. R. Vaccines for cocaine abuse. *Hum. Vaccin.* **5**, 194–199 (2009) DOI : 10.4161/hv.5.4.7457.
25. Frances, R. J. Cocaine Vaccine for the Treatment of Cocaine Dependence in Methadone-Maintained Patients : A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Efficacy Trial. *Yearb. Psychiatry Appl. Ment. Heal.* **2011**, 119–121 (2011) DOI : 10.1016/S0084-3970(09)79271-0.
26. Martell, B. A., Mitchell, E., Poling, J., Gonsai, K. & Kosten, T. R. Vaccine Pharmacotherapy for the Treatment of Cocaine Dependence. *Biol. Psychiatry* **58**, 158–164 (2005) DOI : 10.1016/j.biopsych.2005.04.032.
27. Kosten, T. R. *et al.* Vaccine for cocaine dependence: A randomized double-blind placebo-controlled efficacy trial. *Drug Alcohol Depend.* **140**, 42–47 (2014) DOI : 10.1016/j.drugalcdep.2014.04.003.
28. Carroll, M. E. *et al.* Combined Cocaine Hydrolase Gene Transfer and Anti-Cocaine Vaccine Synergistically Block Cocaine-Induced Locomotion. DOI : 10.1371/journal.pone.0043536.
29. Gao, Y., Orson, F. M., Kinsey, B., Kosten, T. & Brimijoin, S. The Concept of Pharmacologic Cocaine Interception as a Treatment for Drug Abuse. *Chem. Biol. Interact.* **187**, 421 (2010) DOI : 10.1016/J.CBI.2010.02.036.
30. Chouvy, P.-A. & Meissonnier, J. *Yaa Baa : Production, trafic et consommation de méthamphetamine en Asie du Sud-Est continentale*. (Institut de recherche sur l'Asie du Sud-Est contemporaine, 2002). DOI : 10.4000/books.irasec.1331.
31. Chiadmi, F. & Schlatter, J. Crystal meth : une forme de méthamphétamine. *Presse Med.* **38**, 63–67 (2009) DOI : 10.1016/j.lpm.2008.07.017.

32. Vermette-Marcotte, A.-E. Traitement de l'intoxication par les amphétamines, les cathinones et leurs analogues synthétiques. *Bull. d'information Toxicol.* **32**, 13–18 (2016).
33. Salamanca, S. A., Sorrentino, E. E., Nosanchuk, J. D. & Martinez, L. R. Impact of methamphetamine on infection and immunity. *Front. Neurosci.* **8**, (2015) DOI : 10.3389/fnins.2014.00445.
34. Markowitz, J. S. & Patrick, K. S. The Clinical Pharmacokinetics of Amphetamines Utilized in the Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **27**, 678–689 (2017) DOI : 10.1089/cap.2017.0071.
35. (Inserm), I. national de la santé et de la recherche médicale. *Ecstasy : Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage*. vol. VIII (Les éditions Inserm, 1997). ISBN :2-85598-732-6.
36. Prakash, M. D. *et al.* Methamphetamine: Effects on the brain, gut and immune system. *Pharmacol. Res.* **120**, 60–67 (2017) DOI : 10.1016/j.phrs.2017.03.009.
37. Courtney, K. E. & Ray, L. A. Methamphetamine: An Update on Epidemiology, Pharmacology, Clinical Phenomenology, and Treatment Literature. *Drug Alcohol Depend.* **0**, 11 (2014) DOI : 10.1016/J.DRUGALCDEP.2014.08.003.
38. JE, G., BL, O. & SW, K. A double-blind, placebo-controlled study of N-acetyl cysteine plus naltrexone for methamphetamine dependence. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **20**, 823–828 (2010) DOI : 10.1016/J.EURONEURO.2010.06.018.
39. Carroll, F. I. *et al.* Synthesis of Mercapto (+) methamphetamine Haptens and Their Use for Obtaining Improved Epitope Density on (+) Methamphetamine Conjugate Vaccines. *J. Med. Chem.* **54**, 5221 (2011) DOI : 10.1021/JM2004943.
40. Rüedi-Bettschen, D. *et al.* Vaccination protects rats from methamphetamine-induced impairment of behavioral responding for food. *Vaccine* **31**, 4596–4602 (2013) DOI : 10.1016/j.vaccine.2013.07.038.
41. Moreno, A. Y., Mayorov, A. V. & Janda, K. D. Impact of distinct chemical structures for the development of a methamphetamine vaccine. *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 6587–6595 (2011) DOI : 10.1021/JA108807J.
42. Miller, M. *et al.* A methamphetamine vaccine attenuates methamphetamine-induced disruptions in thermoregulation and activity in rats. *Biol. Psychiatry* **73**, 721 (2013) DOI : 10.1016/J.BIOPSYCH.2012.09.010.
43. Nguyen, J. D. *et al.* Effective active vaccination against methamphetamine in female rats. *Drug Alcohol Depend.* **175**, 179 (2017) DOI : 10.1016/J.DRUGALCDEP.2017.03.005.
44. KC, C., JE, S., PT, B. & KD, J. Methamphetamine Vaccines: Improvement through Hapten Design. *J. Med. Chem.* **59**, 3878–3885 (2016) DOI : 10.1021/ACS.JMEDCHEM.6B00084.
45. Shen, X. Y. *et al.* A vaccine against methamphetamine attenuates its behavioral effects in mice. *Drug Alcohol Depend.* **129**, 41–48 (2013) DOI : 10.1016/J.DRUGALCDEP.2012.09.007.

46. Haile, C. N. *et al.* Altered methamphetamine place conditioning in mice vaccinated with a succinyl-methamphetamine-tetanus-toxoid vaccine. *Am. J. Addict.* **24**, 748–755 (2015) DOI : 10.1111/AJAD.12307.
47. Arora, R. *et al.* Preclinical efficacy of an anti-methamphetamine vaccine using E6020 adjuvant. *Am. J. Addict.* **28**, 119–126 (2019) DOI : 10.1111/AJAD.12867.
48. Ishizaka, S. T. & Hawkins, L. D. E6020: A synthetic Toll-like receptor 4 agonist as a vaccine adjuvant. *Expert Rev. Vaccines* **6**, 773–784 (2007) DOI : 10.1586/14760584.6.5.773.
49. Kosten, T. R. & Domingo, C. B. Can you vaccinate against substance abuse? *Expert Opin. Biol. Ther.* **13**, 1093–1097 (2013) DOI : 10.1517/14712598.2013.791278.
50. Gentry, W. B., Rüedi-Bettschen, D. & Owens, S. M. Development of active and passive human vaccines to treat methamphetamine addiction. *Hum. Vaccin.* **5**, 206–213 (2009) DOI : 10.4161/hv.5.4.7456.
51. Harris, A. C. *et al.* The anti-(+)-methamphetamine monoclonal antibody mAb7F9 attenuates acute (+)-methamphetamine effects on intracranial self-stimulation in rats. *PLoS One* **10**, e0118787 (2015) DOI : 10.1371/journal.pone.0118787.
52. United Nations Office on Drugs and Crime. *Drug market trends : Cannabis Opioids.* www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html (2021) ISBN :9789211483611.
53. Presley, C. C. & Lindsley, C. W. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Opium, a Historical Perspective. *ACS Chem. Neurosci.* **9**, 2503–2518 (2018) DOI : 10.1021/ACSCHEMNEURO.8B00459.
54. Cadet-Taïrou, A., Néfau, T. & Janssen, É. Héroïne et autres opioïdes. 5.
55. America, S., Asia Thailand, S. & Asia Afghanistan, S. WHAT IS HEROIN? WHAT IS ITS ORIGIN? What are common street names? What does it look like? (2020).
56. Goullé, J.-P. & Guerbet, M. Épidémiologie de l'héroïnomanie. *Bull. Acad. Natl. Med.* **200**, 779–792 (2016) DOI : 10.1016/S0001-4079(19)30672-7.
57. Soine, W. H. Clandestine Drug Synthesis.
58. Smith, H. S. Opioid Metabolism. *Mayo Clin. Proc.* **84**, 613 (2009) DOI : 10.1016/S0025-6196(11)60750-7.
59. Hajj, A. Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements de substitution. (2012).
60. Demaret, I., Lemaître, A. & Ansseau, M. [Heroin]. *Rev. Med. Liege* **68**, 287–293 (2013) ISSN : 0370-629X.
61. Conti, G., Mer, L., Kardous, G. & Pasche, O. *Traitement de la dépendance aux opioïdes en médecine générale.* *Rev Med Suisse* vol. 13 (2017) ISBN :1660-9379.
62. Pravetoni, M. & Comer, S. D. Development of vaccines to treat opioid use disorders and reduce incidence of overdose. *Neuropharmacology* **158**, 107662 (2019) DOI : 10.1016/j.neuropharm.2019.06.001.

63. Kuppalli, S. *et al.* Recent Advances in the Treatment of Opioid Use Disorder. *Curr. Pain Headache Rep.* **25**, (2021) DOI : 10.1007/s11916-021-00941-8.
64. Schwienteck, K. L. *et al.* Effectiveness and selectivity of a heroin conjugate vaccine to attenuate heroin, 6-acetylmorphine, and morphine antinociception in rats: Comparison with naltrexone. *Drug Alcohol Depend.* **204**, 107501 (2019) DOI : 10.1016/j.drugalcdep.2019.06.006.
65. Pravetoni, M. *et al.* Co-administration of morphine and oxycodone vaccines reduces the distribution of 6-monoacetylmorphine and oxycodone to brain in rats. *Vaccine* **30**, 4617–4624 (2012) DOI : 10.1016/j.vaccine.2012.04.101.
66. Raleigh, M. D., Pravetoni, M., Harris, A. C., Birnbaum, A. K. & Pentel, P. R. Selective effects of a morphine conjugate vaccine on heroin and metabolite distribution and heroin-induced behaviors in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **344**, 397–406 (2013) DOI : 10.1124/jpet.112.201194.
67. Raleigh, M. D. *et al.* Opioid dose-And route-dependent efficacy of oxycodone and heroin vaccines in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **365**, 346–353 (2018) DOI : 10.1124/jpet.117.247049.
68. Pravetoni, M. *et al.* Effects of an oxycodone conjugate vaccine on oxycodone self-administration and oxycodone-induced brain gene expression in rats. *PLoS One* **9**, e101807 (2014) DOI : 10.1371/journal.pone.0101807.
69. Pravetoni, M. *et al.* An oxycodone conjugate vaccine elicits drug-specific antibodies that reduce oxycodone distribution to brain and hot-plate analgesia. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **341**, 225–232 (2012) DOI : 10.1124/jpet.111.189506.
70. Bremer, P. T. *et al.* Combatting Synthetic Designer Opioids: A Conjugate Vaccine Ablates Lethal Doses of Fentanyl Class Drugs. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55**, 3772–3775 (2016) DOI : 10.1002/anie.201511654.
71. Hwang, C. S. *et al.* Improved Admixture Vaccine of Fentanyl and Heroin Hapten Immunoconjugates: Antinociceptive Evaluation of Fentanyl-Contaminated Heroin. *ACS Omega* **3**, 11537–11543 (2018) DOI : 10.1021/acsomega.8b01478.
72. Bremer, P. T., Schlosburg, J. E., Lively, J. M. & Janda, K. D. Injection Route and TLR9 Agonist Addition Significantly Impact Heroin Vaccine Efficacy. *Mol. Pharm.* **11**, 1075 (2014) DOI : 10.1021/MP400631W.
73. Comit, L., Pompidou, G., Permanents, C. & Pompidou, G. Comité d'experts sur les questions éthiques et déontologiques : introduction aux travaux du Comité. 1–42 (2010).
74. Hall, W. & Carter, L. Ethical issues in using a cocaine vaccine to treat and prevent cocaine abuse and dependence. *J. Med. Ethics* **30**, 337–340 (2004) DOI : 10.1136/jme.2003.004739.

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2021/2022

Nom : BENOIT

Prénom : Céline

Titre de la thèse : Prévenir / Traiter la toxicomanie par la vaccination

Mots-clés : Drogues ; Toxicomanie ; Vaccination ; Immunisation active

Résumé :

La toxicomanie est devenue un problème majeur de santé publique dans le monde, surtout dans les pays développés où la criminalité et la violence des trafiquants de drogues règnent. Actuellement, il existe de nombreuses approches pharmacologiques pour le traitement des dépendances de produits illicites, notamment de la cocaïne, de la méthamphétamine et des opioïdes. L'efficacité de ces traitements pour les personnes atteintes de dépendance aux drogues est cependant limitée. La disponibilité d'un vaccin thérapeutique contre ces substances pourrait offrir de l'aide aux personnes souhaitant arrêter leur addiction. Plusieurs vaccins ont fait l'objet d'essais pré-cliniques et cliniques.

Membres du jury :

Président : Monsieur Guillaume GARCON, Professeur des Universités à la Faculté de pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Christophe CARNOY, Professeur des Universités à la Faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) :

Monsieur Luc DE CHAISEMARTIN, Maître de Conférences Universitaire – Praticien Hospitalier à l'Université de Paris Saclay.

Monsieur Benjamin HENNART, Praticien Hospitalier au Centre de Biologie Pathologie Génétique, CHU de Lille.