

ANTIDOTES A LARGE SPECTRE CONTRE LES NEUROTOXIQUES

CNS-Antidote

anr ©
agence nationale de la recherche

Appel : AAPG

Année : 2017

Instrument : PRC

Contact :
guilhem.calas@def.gouv.fr

COORDINATEUR : Guilhem CALAS

PARTENAIRES : IRBA, CNRS Alsace, Université d'Artois, Université de Rouen Normandie, Université de Strasbourg

Résumé :

Ce projet vise à identifier et à synthétiser des candidats réactivateurs de l'acétylcholinestérase (AChE) inhibée par des neurotoxiques, puis à évaluer leur efficacité de réactivation ainsi que leur capacité à passer la barrière hémato-encéphalique (BHE) *in vitro* et enfin à valider leur efficacité de protection *in vivo* sur un modèle murin

CONTEXTE ET OBJECTIFS

Dans un contexte où les menaces d'attaques terroristes se font plus précises, il convient de développer des antidotes efficaces contre les armes chimiques, en particulier les neurotoxiques organophosphorés (NOP). Le Projet CNS-Antidote vise donc à développer et à valider des contre-mesures à large spectre capables de cibler le système nerveux central contre des intoxications par des NOP.

Ce projet rassemble toutes les premières étapes du développement d'un nouveau composé thérapeutique: du design de la molécule à son évaluation *in vivo* en passant par sa synthèse et ses validations *in vitro*. Chaque partenaire du consortium est en charge de la réalisation d'une ou de deux étapes du projet afin que l'ensemble des besoins techniques soit couvert par la complémentarité des compétences disponibles au sein du consortium.

A terme, il est prévu d'obtenir un ou plusieurs nouveaux composés dont l'efficacité de réactivation de l'AChE humaine inhibée a été validée *in vitro*, ainsi que leur capacité à traverser la BHE sur un modèle humain *in vitro* puis *in vivo* sur la Souris et dont l'efficacité de protection a été validée *in vivo* contre quatre NOP distincts (VX, sarin, tabun et paraoxon).

MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

Méthodologie :

- Conception et évaluation *in silico* de réactivateurs
- Synthèse chimique des nouvelles molécules
- Tests *in vitro* de l'efficacité de réactivation des molécules sur l'AChE humaine inhibée par des NOP
- Mesure de l'efficacité de protection *in vivo* sur Souris
- Mesure du passage de la BHE humaine *in vitro*
- Validation du passage de la BHE *in vivo* sur Souris

Résultats majeurs du projet : Une douzaine de molécules dont l'efficacité de réactivation a été validée *in vitro* a été resynthétisée pour évaluation de leur efficacité *in vivo* (Fig.1)

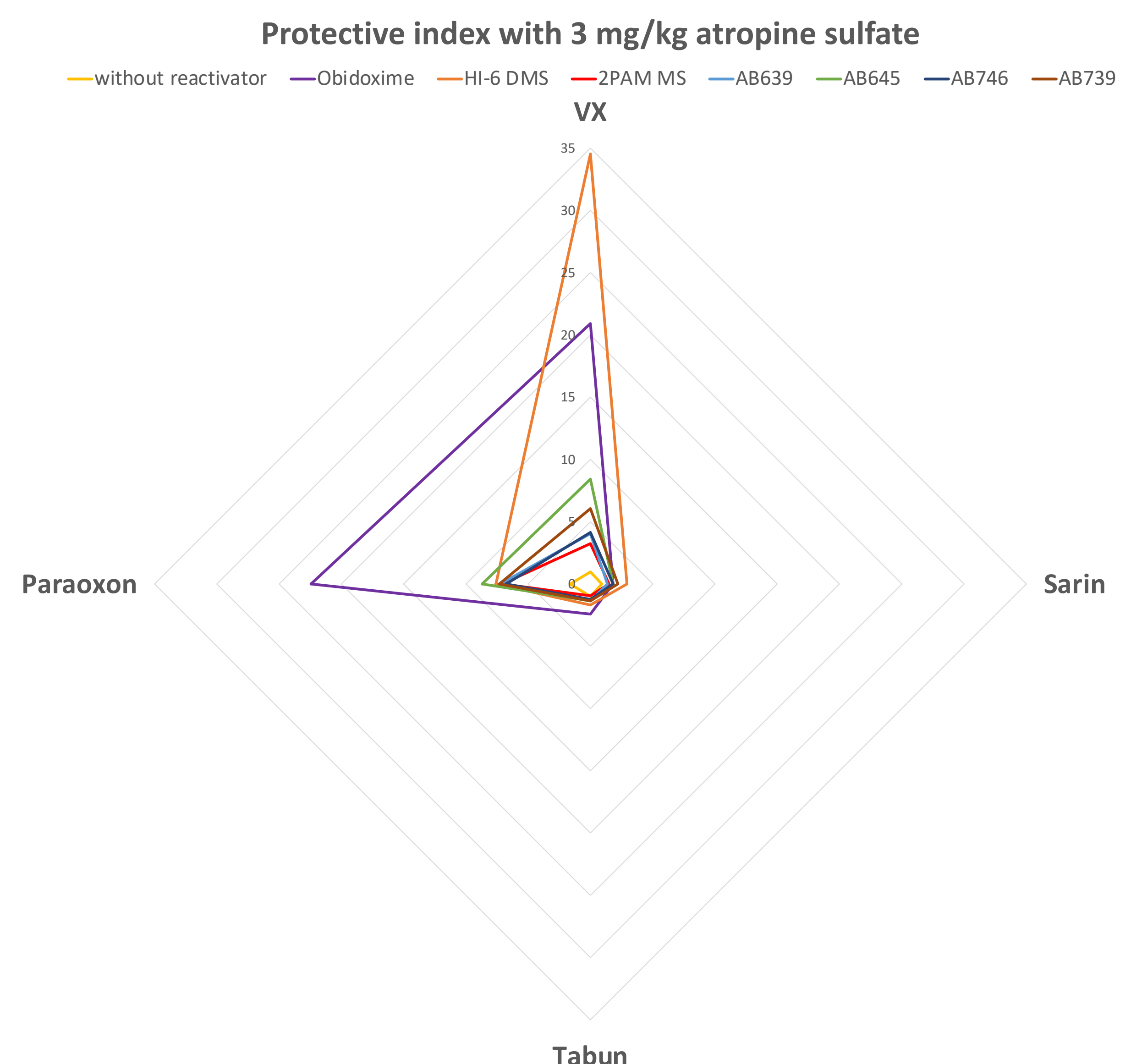


Fig. 1: Indices de protection ($IP = DL_{50}(NOP+réactivateur)/DL_{50}(NOP)$) de différents réactivateurs injectés par voie i.p. à 100 μ mol/kg avec 3 mg/kg de sulfate d'atropine et établis par la méthode up-and-down à l'aide de souris Swiss âgées de 9 semaines et intoxiquées par voie s.c. par l'un des 4 composés organophosphorés suivants: sarin, VX, tabun ou paraoxon.

VALORISATION ET PERSPECTIVES

Production scientifique et brevets depuis le début du projet : 3 publications scientifiques et 5 brevets

Perspectives : La conception et la validation de nouveaux antidotes contre des intoxications par des NOP initient la mise au point de contre-mesures médicales de 3^e génération contre ces composés qui, outre de nombreuses armes chimiques, entrent dans la composition de pesticides encore largement utilisés aujourd'hui, en particulier en Asie du Sud-Est où ils contribuent à l'empoisonnement et à la mort de plus de 100 000 personnes chaque année.

