



Intitulé du projet : « CNS-Antidote : Antidotes à large spectre contre les intoxications par les agents chimiques de guerre »

Descriptif : Les composés organophosphorés (OP) utilisés comme agents de guerre chimique représentent une menace réelle et persistante pour les populations civiles du fait de leur emploi lors de conflits armés ou d'attaques terroristes ; d'où l'intérêt de développer des nouveaux antidotes plus efficaces qui préviendraient ou traiteraient les effets biologiques délétères d'une intoxication par des neurotoxiques organophosphorés. La très grande toxicité des composés OP résulte de leur inhibition irréversible de l'acétylcholinestérase (AChE), une enzyme qui régule la transmission cholinergique au niveau des systèmes nerveux central (SNC) et périphérique. Le mécanisme d'inhibition des OPs consiste à phosphoryler la sérine catalytique de l'AChE entraînant ainsi l'accumulation d'acétylcholine dans la fente synaptique. La létalité est une conséquence directe de cette accumulation de neurotransmetteur, qui surexcite les récepteurs post-synaptiques (nicotiniques et muscariniques) entraînant une crise cholinergique et conduisant finalement à la mort de la personne intoxiquée par arrêt respiratoire. Dans le cas des empoisonnements par OPs, le traitement conventionnel consiste en l'injection d'un mélange constitué d'un pyridinium aldoxime, agissant comme un nucléophile fort capable de réactiver l'AChE phosphorylée, d'atropine, un antagoniste des récepteurs muscariniques bloquant les effets de l'excès d'acétylcholine dans le SNC et d'un anti-convulsant (diazepam). L'efficacité des oximes actuellement administrés est très dépendante de la nature de l'OP utilisé (les antidotes à large spectre sont actuellement inexistantes). Ces oximes sont incapables de traverser efficacement la barrière hémato-encéphalique (BHE) pour réactiver l'AChE du SNC. En 2015, les partenaires 1, 2 et 3 du consortium ont découvert et breveté deux nouvelles familles de réactivateurs hybrides capables de réactiver l'AChE inhibée par un large spectre d'OPs avec une efficacité sans pareille in vitro. L'objectif de ce projet unique et innovant est de valider l'efficacité thérapeutique de nos meilleurs réactivateurs hybrides in vivo chez le modèle humanisé de souris double-mutante pour l'AChE mais également de s'assurer de leur capacité à passer la BHE grâce à un modèle cellulaire humain breveté par le partenaire 4. Cette potentialité à pénétrer le cerveau sera vérifiée par des études électroencéphalographiques réalisées chez la souris double-mutante intoxiquée par différents OPs, puis traitée par un réactivateur choisi afin d'identifier les candidats cliniquement actifs au niveau du SNC pour des études ultérieures menées sur le singe cynomolgus et l'Homme.

Coordinateur : Direction Centrale Service Santé des Armées (IRBA- Institut de Recherche Biomédicale des Armées)

Partenaires : Direction Centrale du Service Santé des Armées (IRBA), Université de Rouen-Normandie (COBRA – Chimie Organique, Bio organique, Réactivité et Analyse), CNRS DR Alsace (ICPEES - Institut de Chimie et Procédés pour l'Energie, l'Environnement et la Santé), Université d'Artois (LBHE)