

Projet pour une Bourse de thèse AID Classique de l'Agence de l'Innovation de la Défense (AID) 2026:

Synthèse et évaluation de nouvelles prodrugs pour le développement d'antidotes centraux et périphériques contre les intoxications aux neurotoxiques organophosphorés.

Contexte et problème posé

L'instabilité géopolitique en Europe et dans le monde fait peser sur les populations civiles le spectre de la menace chimique. Les neurotoxiques organophosphorés constituent une classe de molécules de synthèse toujours largement utilisées comme pesticides dans l'agriculture (paraoxon, chlorpyrifos...), mais également comme armes chimiques de guerre (sarin, tabun, VX, cyclosarin, soman, Novichok) (Figure 1). Malgré la Convention Internationale sur l'interdiction des armes chimiques, la facilité d'accès à ces agents a conduit à leur usage répété contre des populations civiles. De la guerre Iran-Irak (Halabja, 1988) à l'attentat au sarin dans le métro de Tokyo en 1995, la menace s'est confirmée. Les crises récentes, notamment le conflit syrien (2013-2018), l'assassinat de Kim Jong-Nam au VX (2018) ou encore l'emploi de Novichok dans les affaires Skripal et Navalny (2018-2020), soulignent une recrudescence de l'usage malveillant de ces substances. Dans un contexte marqué par le terrorisme international depuis 2001 et 2015, le risque d'attaque chimique constitue désormais un enjeu de sécurité majeur pour la société civile.

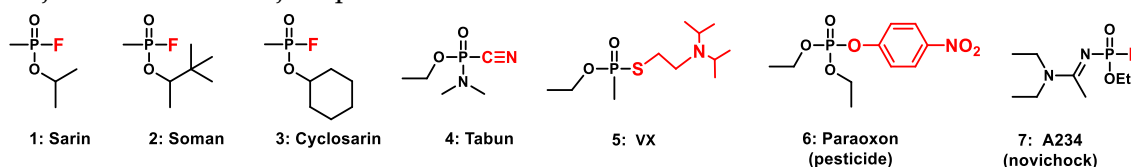


Figure 1. Structures des armes chimiques (sarin,...novichok A234) et du paraoxon

Compte tenu de cette menace constante et de l'utilisation potentielle malveillante des neurotoxiques de guerre, le développement de traitements thérapeutiques centraux et périphériques, efficaces et à large spectre contre les intoxications par les NOPS représente un défi majeur pour nos armées (protection du combattant) et pour protéger les civils.

Objectif du projet de thèse

Ce projet de thèse vise le développement d'antidotes "first-in-class" fondés sur la conception innovante de **ProDrug (PD)** capables de franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE). L'objectif est de restaurer l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) — tant au niveau central que périphérique — inhibée par les **neurotoxiques organophosphorés (NOPS)**, afin d'assurer une neuroprotection efficace du système nerveux central. Le programme de recherche intègre également la synthèse de **PD** systémiques optimisées pour une solubilité plasmatique accrue,



garantissant ainsi une biodisponibilité élevée et une large distribution tissulaire. Ces pro-antidotes, initialement dépourvus d'activité pharmacologique, sont convertis *in vivo* en agents actifs par voie enzymatique ou chimique.

La validation de cette stratégie sera établie par une preuve de concept *in vitro* et *in vivo* sur des candidats chef de file brevetés (CNRS/IRBA) dont les propriétés ADME seront affinées pour maximiser l'efficacité thérapeutique globale.

Collaboration scientifique :

Ce projet de thèse innovant est déposé auprès de l'Agence de l'Innovation de la Défense (AID) pour candidater à une Bourse de thèse Classique : <https://www.defense.gouv.fr/aid/theses-aid-classiques-2026>

La collaboration scientifique se fera entre trois laboratoires académiques :

L'Institut de Chimie et Procédés pour l'Energie, Environnement et la Santé (ICPEES), UMR CNRS 7515 à Strasbourg, l'Institut de Recherches Biomédicales des Armées (IRBA) et le Laboratoire de la Barrière Hémato-Encéphalique (LBHE) de l'Université de Lens.

Contact pour candidater et condition d'éligibilité :

Les candidats/tes intéressés/ées de niveau MASTER 2/Ingénieur dans les disciplines de Chimie, chimie-biologie, biochimie, peuvent envoyer leur candidature constituée d'un CV, d'une lettre de motivation et des relevés de notes du MASTER 1 et du MASTER 2 à : rachid.baati@unistra.fr et jose.dias@def.gouv.fr

Codirecteurs de Thèse :

Dr. Rachid Baati University of Strasbourg, CNRS/UMR 7515 ECPM, ICPEES 25 rue Becquerel, Strasbourg, France rachid.baati@unistra.fr	Dr. José Dias Institut de Recherche Biomédicales des Armées Département de Toxicologie et Risques Chimiques, Brétigny-sur-Orge, France jose.dias@def.gouv.fr
---	--

Conditions d'accès pour les futurs doctorants et éligibilités

Seuls les étudiants ressortissants de l'Union Européenne, du Royaume-Uni ou de la Suisse, sont éligibles. Aucune dérogation à cette règle ne sera accordée.
<https://www.defense.gouv.fr/aid/theses-aid-classiques-2026>

Démarrage de la thèse : 1^{er} Octobre 2026

Références : The risk associated with organophosphorus nerve agents: from their discovery to their unavoidable threat, current medical countermeasures and perspectives. C. Voros, **J. Dias**, C. Timperley, F. Nachon. **R. Baati**. *Chemico-Biological Interactions* **2024**, 395, 110973.