

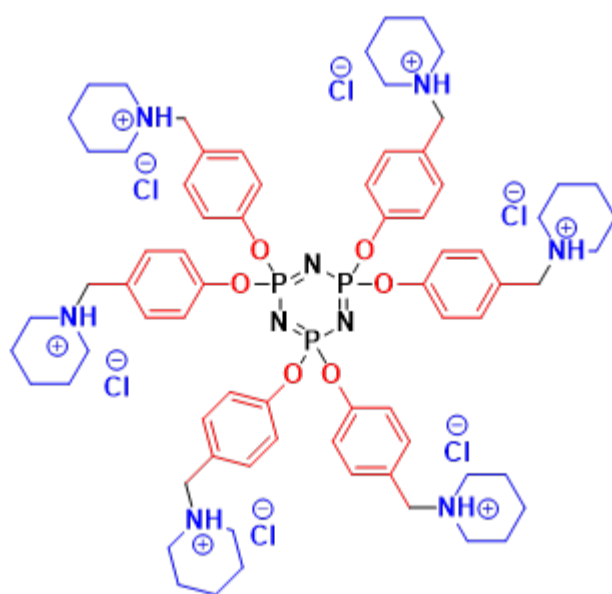
Dendrimères phosphorés polycationiques originaux pour le traitement de la tuberculose : une avancée spectaculaire

Mots-clés : 'First-in-class' dendrimères phosphorés cationiques, tuberculose

Peu de médicaments permettent de lutter efficacement contre les formes virulentes et extensivement virulentes de la tuberculose, due à la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, la plupart de ces médicaments conduisant à des effets secondaires délétères et à un taux important de mortalité même lors de leur utilisation en combinaison.

La stratégie développée par l'équipe du LCC (A. M. Caminade et J. P. Majoral) et S. Mignani (ex. Sanofi) en partenariat avec un centre de recherche indien (CDRI, Lucknow) dans le cadre d'un projet franco-indien CEFIPRA a consisté à préparer tout un ensemble de nouveaux dendrimères phosphorés polycationiques de différentes générations (G0-G4). Les dendrimères phosphorés préparés de petite taille (génération 0) sont stables et solubles dans l'eau, ce qui permet de les tester *in vitro* et *in vivo* par voie orale, notamment sur des souches de *Mycobacterium tuberculosis* résistantes aux médicaments classiques (*M. tuberculosis* H37Rv). Des

activités anti-tuberculose extraordinaires *in vivo* (souris Balb/C infectées par Mtb H37Ra) ont été mises en évidence, avec des efficacités marquées. Une dose de 50 mg/kg prise oralement par jour réduit très significativement le nombre moyen de bactéries dans les poumons des souris infectées d'environ 1,5 log₁₀ par rapport au groupe non traité. Cette réduction bactérienne est largement supérieure à celle observée dans les groupes de souris traitées par la rifampicine et l'éthambutol, qui sont les médicaments les plus efficaces connus à ce jour. Des études préliminaires du mécanisme d'action suggèrent que ces petits dendrimères agissent sur de nouvelles cibles et/ou voies. Un brevet a été déposé. Ceci met clairement en évidence l'accès à des traitements beaucoup plus efficaces et moins toxiques que les traitements actuels. Ces dendrimères phosphorés originaux, actifs par eux-mêmes participent à la demande continue de création de nouvelles molécules dans le domaine de la santé.



© Anne-Marie CAMINADE / LCC Toulouse

Référence

Safe Polycationic Dendrimers as Potent Oral In Vivo Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*: A New Therapy to Take Down Tuberculosis, Mignani S., Tripathi V.D., Soam D., Tripathi R.P., Das S., Singh S., Gandikota R., Laurent R., Karpus A., Caminade A.-M., Steinmetz A., Dasgupta A., Srivastava K.K., and Majoral J.-P., *Biomacromolecules*, **2021**, 22, 2659–2675 <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00355>

Financements

French India project CEFIPRA N°5303-2

Équipe

Dendrimères et hétérochimie