089

Suivi *in vivo* de nanomédecines par spectroscopie localisée de diffusion

Samuel Bonnet[1], Fanny Noury[1,2], Laurent Lemaire[1,3], Pierre-Antoine Eliat[1,4,5], Sandrine Pottier[1,6], Florence Franconi[1,3]

[1]PRISM, Biogenouest, Univ Angers, Univ Rennes, INRAE, France, [2]Univ Rennes, INSERM, LTSI-UMR1099, Rennes, France, [3]MINT, Univ Angers, Inserm, CNRS, SFR ICAT, Angers, France, [4]CNRS, INSERM, BIOSIT – UMS 3480, US_S 018, Rennes, France, [5]Univ Rennes, INRAE, INSERM, NUMECAN, UMR_A 1341, UMR_S1241, Rennes, France, [6]Univ Rennes, COrInt, ISCR UMR CNRS 6226, Rennes, France

Objectifs : Le recours croissant aux systèmes nanoparticulaires en thérapie suscite le développement de techniques non invasives pour le suivi de leurs distributions et de leurs intégrités *in vivo*. Nous avons choisi de tester les potentialités de la diffusométrie des constituants des nanomédecines par spectroscopie localisée par résonance magnétique pondérée en diffusion (DW-MRS).

Matériels et Méthodes : 50 µL de nanocapsules lipidiques[1] constituées d'un cœur de labrafac® et d'une couronne d'hydroxy-stearate de poly-ethylène glycol (PEG) de 50 nm de diamètre ont été injectés dans le muscle gastrocnemius de la patte de rats (n=5). Le devenir sur 4 h de ces nanoparticules a été étudié sur un imageur 7 T (Bruker Biospec) avec deux séquences de spectroscopie localisée (voxel 54 µL) pondérées en diffusion (10 valeurs de b, b_{max} = 100000 s/mm²), basées sur PRESS (TE/TR = 70/2500 ms) et sur STE-LASER[2] (TE/TM/TR = 25/250/2500 ms) avec suppression du pic de l'eau. La suspension de nanoparticules a aussi été caractérisée *in vitro* à température contrôlée (T = 305 K) par spectroscopie RMN haute résolution de diffusion à 500 MHz (128 valeurs de b, b_{max} = 500000 s/mm²).

Résultats : *In vivo*, les signaux des constituants des nanoparticules sont détectables juste après l'injection. La perte de signal observée 4 h après l'injection est de 50 %. Le ratio entre les signaux des lipides et des PEGs est différent pour les séquences PRESS (1,9 ± 0,5) et STE-LASER (7,4 ± 0,2). Une forte pondération en diffusion, nécessaire pour l'observation d'objets peu mobiles tels que les nanoparticules, a pu être appliquée tout en conservant un temps d'acquisition compatible avec une application *in vivo* (13 min). Les coefficients de diffusion mesurés 30 min après l'injection pour PRESS (n=5) et STE-LASER (n=5) respectivement, sont de 1,3 ± 0,1 $\times 10^{-5}$ mm²/s et 1,6 ± 0,5 $\times 10^{-5}$ mm²/s pour les PEGs, et de 1,7 ± 0,3 $\times 10^{-5}$ mm²/s et 2,5 ± 0,8 $\times 10^{-5}$ mm²/s pour les lipides. La présence de micelles dans la formulation des nanocapsules[3], confirmée par les acquisitions *in vitro*, va nécessiter une analyse discriminante de la contribution de chaque espèce aux données de diffusométrie *in vivo*. Des outils d'inversion de Laplace ou d'approche multivariée seront utilisés pour cette étape.

Conclusion : La détection par DW-MRS du cœur lipidique et de la couronne de PEG des nanomédecines est possible *in vivo*. Le suivi temporel du coefficient de diffusion des composants des nanomédecines pourrait contribuer à la compréhension de leur devenir.

Références : [1]Heurtault B *et al*. *Pharm. Res.*(2002).**19**:875-80 [2]Ligneul C *et al. Magn Reson Med*(2017).**77**(4):1390-8. [3]Do T *et al*, congrès SFNano(2022), Strasbourg.

Remerciements : Financement Biogenouest/Pays de la Loire N°2020_05112. Animaux fournis par SCAHU. Séquence STE-LASER fournie par CEA/DRF/MIRCen (J. Valette).