## Synthèse et caractérisation physico-chimique et biologique d'un agent de contraste vectorisé par un dérivé du stilbène destiné au diagnostic par IRM de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative et la cause principale de démence chez les personnes âgées dans les pays développés. Le diagnostic de la MA ne peut être confirmé que par une autopsie révélant la présence de plaques amyloïdes (ou plaques séniles, PS). Il y a donc un grand intérêt dans le développement de techniques de diagnostic *in vivo*. Parmi les techniques d'imagerie clinique, l'IRM (imagerie de résonance magnétique) offre la plus importante résolution anatomique, ce qui permettrait la détection de PS qui atteint souvent une taille de moins de 200 µm. Néanmoins, une telle résolution spatiale réclame des champs magnétiques élevés (souvent plus de 7T) et des temps d'acquisition de longue durée (1 – 2 heures). Par conséquent, un agent de contraste ciblé aux PS semble indispensable au diagnostic de cette pathologie, car il permettrait la détection spécifique de ces éléments morphopathologiques caractéristiques de la MA dans une échelle de temps plus adéquate à la clinique médicale. Dans cette optique, nous avons développé un nouvel agent de contraste destiné au diagnostic de la MA par IRM en greffant un des ces dérivés [4-amino-4(N,N-dimethylamino)stilbène] aux USPIO (USPIO-g-STB). Des études préliminaires ont été réalisées pour caractériser ce nouveau produit de point de vue physico-chimique et biologique.

Le profile NMRD a montré que le greffage n'a pas altéré significativement la taille de particules et les propriétés relaxométriques. Les expériences d'IRM ont été réalisées sur un modèle expérimental de la MA représenté par des souris transgéniques doublement mutantes (APPx PS1) âgées de 18 mois. Des souris saines de la lignée NMRI ont été utilisées comme contrôle. Les images ont été acquises sur un système d'imagerie Bruker AVANCE-200 (4.7 T). Pour l'acquisition des images, une séquence pondérée en T<sub>2</sub> a été utilisée (TR/TE = 2000/15-60 ms, NA = 3, NE = 4, matrice 256x256, épaisseur de la tranche = 2 mm, FOV = 4 cm, résolution spatiale = 1.56 mm). L'agent de contraste a été injecté, suite à l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) avec du mannitol, à la dose de 80 µmol/kg, i.v. Les particules non-greffés d'USPIO ont été utilisées comme agent de contraste contrôle. Les images acquises avec USPIO-g-STB 2 heures post-injection apparaissent plus sombres que les images pré-injection correspondantes. La capture de l'agent de contraste semble plus importante dans le cortex, mais aussi au niveau du thalamus. Ce phénomène semble plus important chez la souris MA par rapport à la souris contrôle. Il est remarquable que le contraste négatif dans le cortex et uniquement présent chez la souris MA, mais il est absent chez la souris contrôle. La résolution spatiale des images étant assez faible (1.56 mm), il est impossible d'identifier l'éventuel épitope sur lequel l'agent de contraste se serait fixé. De plus, l'effet T<sub>2</sub> semble peut-être global à cause de cette faible résolution et par conséquent, il est peut-être responsable des artéfacts présents sur l'image postcontraste. D'une autre part, l'effet global produit par le USPIO-g-STB peut faciliter le diagnostic de cette pathologie. La distribution hétérogène du produit de contraste vectorisé au stilbène dans le cerveau de la souris MA semble indiquer une accumulation plutôt spécifique au niveau de PS par rapport aux particules non-vectorisées (USPIO), qui semble diffuser de manière homogène dans le tissu nerveux.

La caractérisation préliminaire du nouvel agent de contraste vectorisé par le stilbène (USPIO-g-STB) met en évidence son potentiel pour le diagnostic non-invasif de la MA; ce produit peut également servir à la suivie de la thérapie de cette maladie.