



HAL
open science

Optimisation de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique contrôlé par IRM sur cerveau entier

Sébastien Rigollet, Romain Clément, Cassandra Cresson, Emmanuel Barbier,
Anthony Delalande, Michael Decressac, Vasile Stupar

► **To cite this version:**

Sébastien Rigollet, Romain Clément, Cassandra Cresson, Emmanuel Barbier, Anthony Delalande, et al.. Optimisation de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique contrôlé par IRM sur cerveau entier. 6ème congrès de la Société Française de Résonance Magnétique en Biologie et Médecine, Mar 2023, Paris Sorbonne Université, France. hal-04215027

HAL Id: hal-04215027

<https://hal.science/hal-04215027v1>

Submitted on 22 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Optimisation de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique contrôlé par IRM sur cerveau entier

Sébastien Rigollet^{1,2}, sebastien.rigollet@univ-grenoble-alpes.fr

Romain Clément², Cassandra Cresson², Emmanuel Barbier², Anthony Delalande³, Michael Decressac² et Vasile Stupar²

¹ Image Guided Therapy, Pessac, France

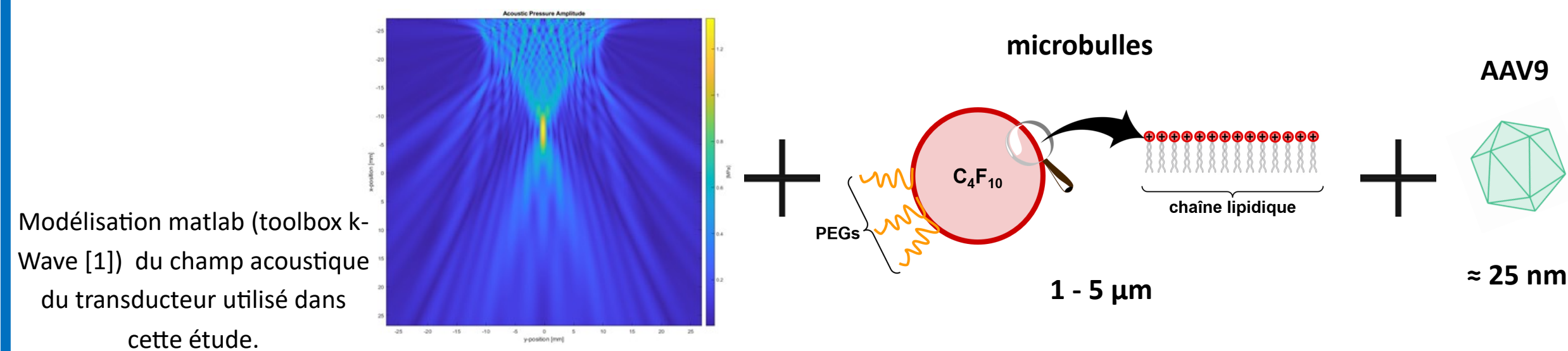
² Univ. Grenoble Alpes, Inserm, UI216, Grenoble Institut des Neurosciences, France

³ Université d'Orléans, CNRS, UPR 430I, Centre de Biophysique Moléculaire, France

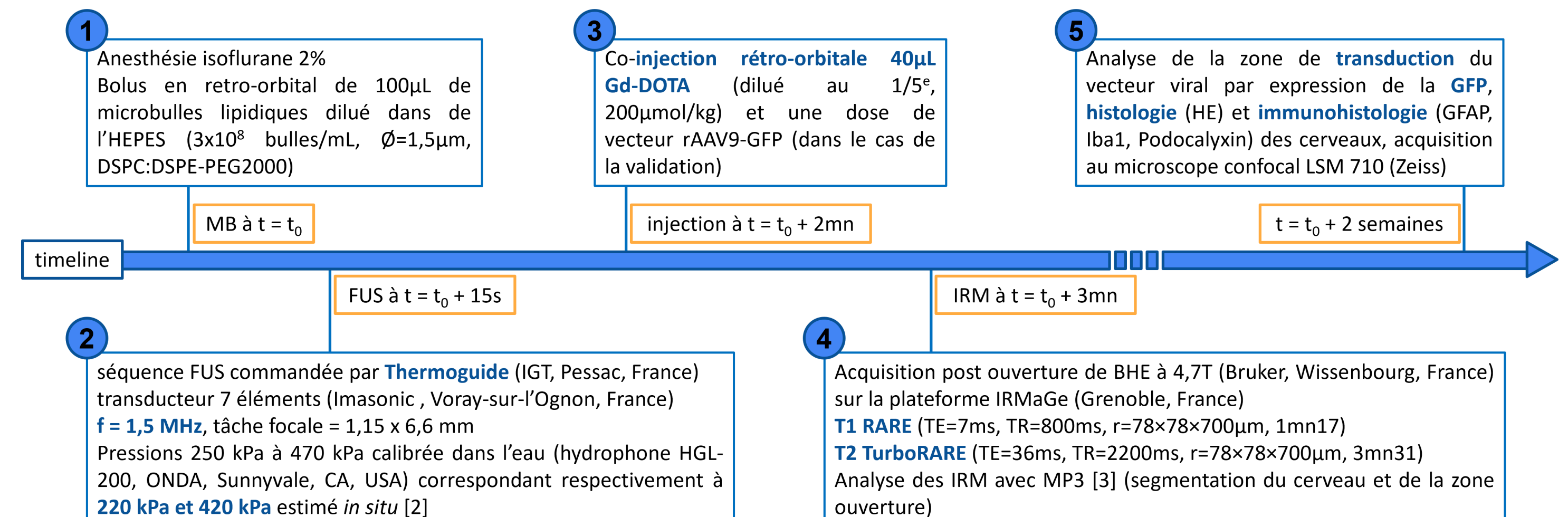


Introduction

- Les **ultrasons focalisés** (FUS) combinés à des **microbulles de gaz** ont démontré leur efficacité pour perméabiliser la **barrière hémato-encéphalique** (BHE) de façon transitoire et délivrer des molécules thérapeutiques au sein du système nerveux central.
- Notre étude a pour but de **maximiser la zone de transduction** d'un vecteur viral adéno-associé recombinant de type 9 (rAAV9) chez la souris.



Matériels et méthodes

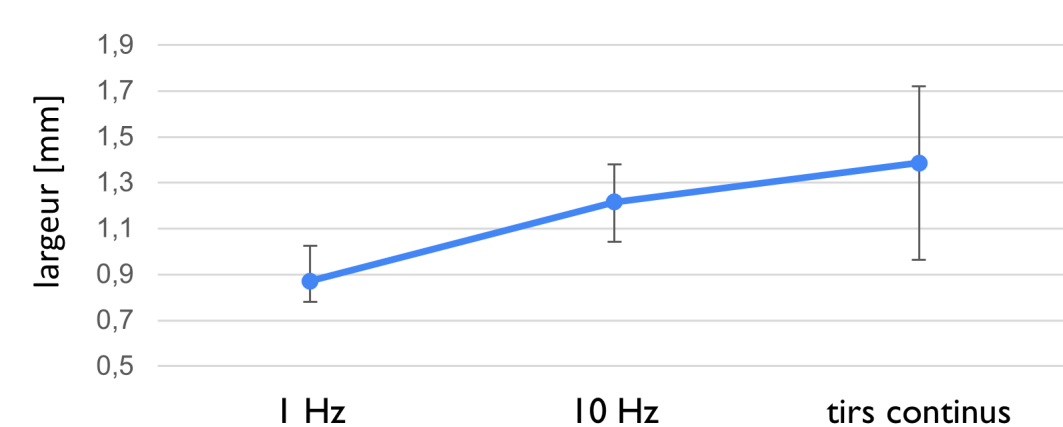


I - Optimisation des paramètres

| | | | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|--|--|---------------|
| Pression calibrée dans l'eau [kPa] | (1) 250, (2) 320, (3) 390, (4) 470 | (1) 350, (2) 390, (3) 430, (4) 470 | 470 | 470 | 390 |
| Vitesse de déplacement du transducteur | 1 mm/s | 1 mm/s | 1 mm/s | (1) 1 mm/s (2) 10 mm/s (3) 1 mm/s (4) 10 mm/s | 10 mm/s |
| Fréquence de répétition des impulsions ultrasonores et durée des impulsions | 1 Hz, 50ms | 1 Hz, 50ms | (1) 10Hz, 50ms (2) tirs continus (3) 1 Hz, 50ms (4) tirs continus | (1) 10Hz, 50ms (2) tirs continus (3) 1 Hz, 50ms (4) tirs continus | tirs continus |

Légères lésions

impact de la fréquence de répétition des impulsions sur la largeur de la prise de contraste en IRM



Paramètres séquence ultrasons validée

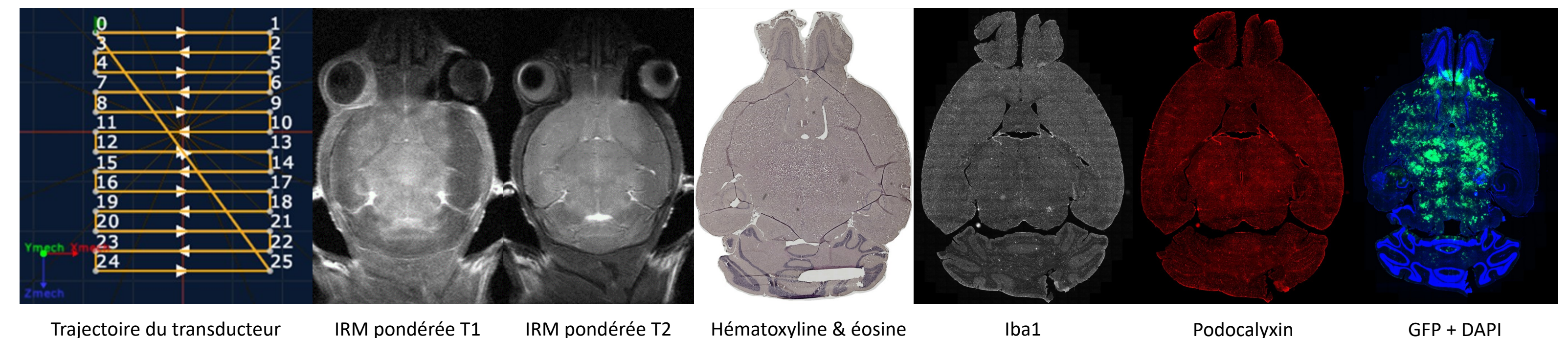
330 kPa *in situ* (390 kPa calibré dans l'eau)

tirs continus

v_{transducteur} = 10 mm/s

X = 7 mm, Y = 9,6 mm

II - Validation des paramètres d'ouverture sur cerveau entier



- % du volume d'ouverture de la BHE égal à **52,8 ± 6,4 %** validé sur 5 souris sans lésions visibles en IRM pondérée T2
- Analyses histologiques **deux semaines après ouverture de BHE** :
 - Pas de lésions visibles en HE
 - Niveaux d'expression faibles d'Iba1 et podocalyxin: pas d'inflammation ou inflammation résorbée
 - Expression de la GFP se co-localise avec la prise de contraste en Gd-DOTA valide la transduction du vecteur viral

Conclusion

Cette méthode permet d'ouvrir la BHE sur un grand volume cérébral et facilite le passage de molécules dans tout le cerveau sans créer de lésions ni de neuroinflammation. L'expression de la GFP via l'AAV9 est efficace et se co-localise avec la prise de contraste visible sur les IRM.

[1] Treeby, B. E., & Cox, B. T. (2010). k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields. Journal of biomedical optics, 15(2), 021314-021314.

[2] Felix, M. S., Borloz, E., Metwally, K., Dauba, A., Larrat, B., Matagne, V., ... & Roux, J. C. (2021). Ultrasound-mediated blood-brain barrier opening improves whole brain gene delivery in mice. Pharmaceutics, 13(8), 1245.

[3] Brossard, C., Montigon, O., Boux, F., Delphin, A., Christen, T., Barbier, E. L., & Lemasson, B. (2020). MP3: medical software for processing Multi-Parametric images pipelines. Frontiers in Neuroinformatics, 14, 594799.

Remerciements : AFM Théléthou, UMDF, FRC, Rotary et l'action Espoir en tête, PIC-GIN.

Ce travail a été réalisé sur la plateforme IRMaGe affiliée au réseau France Life Imaging (programme ANR-11-INBS-0006)