

Des hydrogels injectables pour réparer le cerveau

Les accidents vasculaires cérébraux : un contexte clinique défavorable

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) touchent près de 14 millions de personnes chaque année dans le monde et sont l'une des principales causes de mort et de handicap. Les AVC sont caractérisés par une perte soudaine des fonctions neurologiques suite à une occlusion (AVC ischémique) ou à une rupture (AVC hémorragique) d'un vaisseau sanguin cérébral. Malheureusement, il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapie efficace pour lutter contre les déficits moteurs et cognitifs consécutifs à un AVC. Le traitement clinique d'un AVC ischémique (80 % des cas) consiste à dissoudre le caillot limitant la circulation sanguine puis à suivre une rééducation physique (séances de kinésithérapie), mais la récupération des patients est toujours limitée. En opposition avec la recherche clinique, les thérapies expérimentales réalisées sur les rongeurs visent à traiter la zone cérébrale touchée par l'injection (intraveineuse) de molécules pharmacologiques ou par la transplantation cellulaire. Bien que prometteuses, ces thérapies induisent une récupération partielle du fait, respectivement, de la quantité limitée de molécules pharmacologiques capables d'atteindre le site lésionnel (filtration par la barrière hémato-encéphalique) et de la faible survie des cellules transplantées [1].

Pourquoi utiliser des hydrogels ?

Une alternative à ces stratégies est l'implantation de matériaux biocompatibles dans la zone atteinte afin de libérer des molécules pharmacologiques directement dans le cerveau et d'assurer la reconstruction des tissus. Parmi eux, les hydrogels, qui consistent en un réseau 3D de chaînes polymères hydrophiles réticulées fortement gonflé en eau (typiquement 80-90 % de la masse du matériau) sont des candidats prometteurs. En effet, leur architecture semblable à la matrice extracellulaire (MEC) et leurs propriétés mécaniques similaires à celles du tissu nerveux favorisent l'adhésion et la différenciation cellulaires. Ils peuvent en outre être rendus dégradables afin d'éviter une accumulation à long terme sur le site d'implantation, et donc des complications chroniques. Les hydrogels peuvent être aussi conçus pour être injectables, c'est-à-dire sous forme liquide à température ambiante et gélifiant *in situ* à température corporelle (37 °C). Cette propriété est cruciale puisqu'elle permet non seulement une implantation peu invasive (*i.e.* par simple injection à l'aide d'une micro-seringue), mais également de combler efficacement la cavité lésionnelle formée suite à un AVC. Enfin, les hydrogels peuvent être chargés non seulement en molécules thérapeutiques, mais aussi, du fait de leur grande porosité, en cellules, dont ils contribuent à améliorer la survie *in vivo*. Ils permettent ainsi d'envisager une combinaison des approches thérapeutiques (biomatériau + cellules + molécules), qui apparaît indispensable à l'heure actuelle pour faire face au défi de la réparation des AVC.

Hydrogels naturels

La majorité des études s'est portée jusqu'à présent sur les hydrogels à base de polymères naturels, particulièrement ceux de la MEC, comme le collagène ou l'acide hyaluronique. En effet,

ils présentent de manière inhérente les propriétés structurales et les signaux chimiques appropriés pour favoriser les processus biologiques souhaités (*e.g.* adhésion et différenciation cellulaires). Cependant, si les résultats sont prometteurs *in vitro*, ils demeurent bien souvent insuffisants *in vivo* [2]. De plus, ces polymères peuvent présenter des problèmes d'innocuité lorsqu'ils sont de source animale, comme le collagène (*e.g.* réaction allergique, transmission de pathogènes). Enfin, ils sont relativement coûteux, et il est difficile d'obtenir une totale reproductibilité inter-lots, ce qui conduit à un manque de contrôle au niveau de l'encapsulation et de la libération des substances thérapeutiques.

Hydrogels synthétiques

Les polymères synthétiques présentent dans ce contexte plusieurs atouts. Ils peuvent être synthétisés et mis en forme d'une manière très calibrée et ne présentent pas les risques des polymères naturels abordés précédemment. De plus, avec les progrès de la synthèse et de l'ingénierie macromoléculaire, il est maintenant possible de combiner aisément, au sein d'une même macromolécule, des blocs polymères de natures différentes (copolymère à blocs), permettant d'apporter au matériau des propriétés complémentaires [3]. Ainsi, nous avons récemment développé un hydrogel basé sur un copolymère pentabloc symétrique constitué de poly(*N*-isopropyl acrylamide) (PNIPAAm), de polyacide lactique (PLA) et de polyéthylène glycol (PEG). Le PNIPAAm confère la propriété d'injectabilité grâce à son caractère thermosensible (soluble dans l'eau en dessous de 32 °C, insoluble au-delà), le PLA apporte la propriété de biodégradabilité grâce à son squelette polyester hydrolysable, tandis que l'hydrophilie du PEG favorise la capacité de prise en eau du matériau (*figure A*). Ce copolymère a été synthétisé en combinant les techniques de polymérisation par ouverture de cycle (ROP, « ring-opening polymerization ») et de polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes (NMP, « nitroxide-mediated polymerization ») [4]. Plus précisément, une ROP du monomère *D,L*-lactide est tout d'abord réalisée à partir d'un amorceur PEG dihydroxylé, aboutissant au copolymère PLA-*b*-PEG-*b*-PLA. Ce dernier subit une modification de ses bouts de chaîne en deux étapes (acrylation, puis addition radicalaire de l'alcoxyamine MAMA-SG1), pour conduire à une macro-alcoxyamine de PLA capable d'amorcer la NMP du monomère NIPAAm, amenant au copolymère pentabloc désiré (*figure A*).

À température ambiante, ce copolymère en solution aqueuse (5-15 %) s'auto-assemble sous forme de micelles de par son caractère amphiphile (cœur hydrophobe de PLA, couronne hydrophile de PEG et de PNIPAAm) (*figure B*). Suite à l'augmentation de la température, le caractère thermosensible du PNIPAAm (*i.e.* devenant hydrophobe à plus haute température) va induire la gélification de la solution. Plus précisément, les blocs PNIPAAm situés aux extrémités de notre pentabloc vont migrer au cœur de diverses micelles et conduire par là même à la formation de ponts inter-micellaires. Il est important de souligner ici le caractère contrôlé des polymérisations utilisées (ROP, NMP), qui permet de moduler la longueur des différents blocs et donc d'affiner les propriétés de gélification, pour répondre au mieux aux caractéristiques requises pour une injection dans le cerveau.

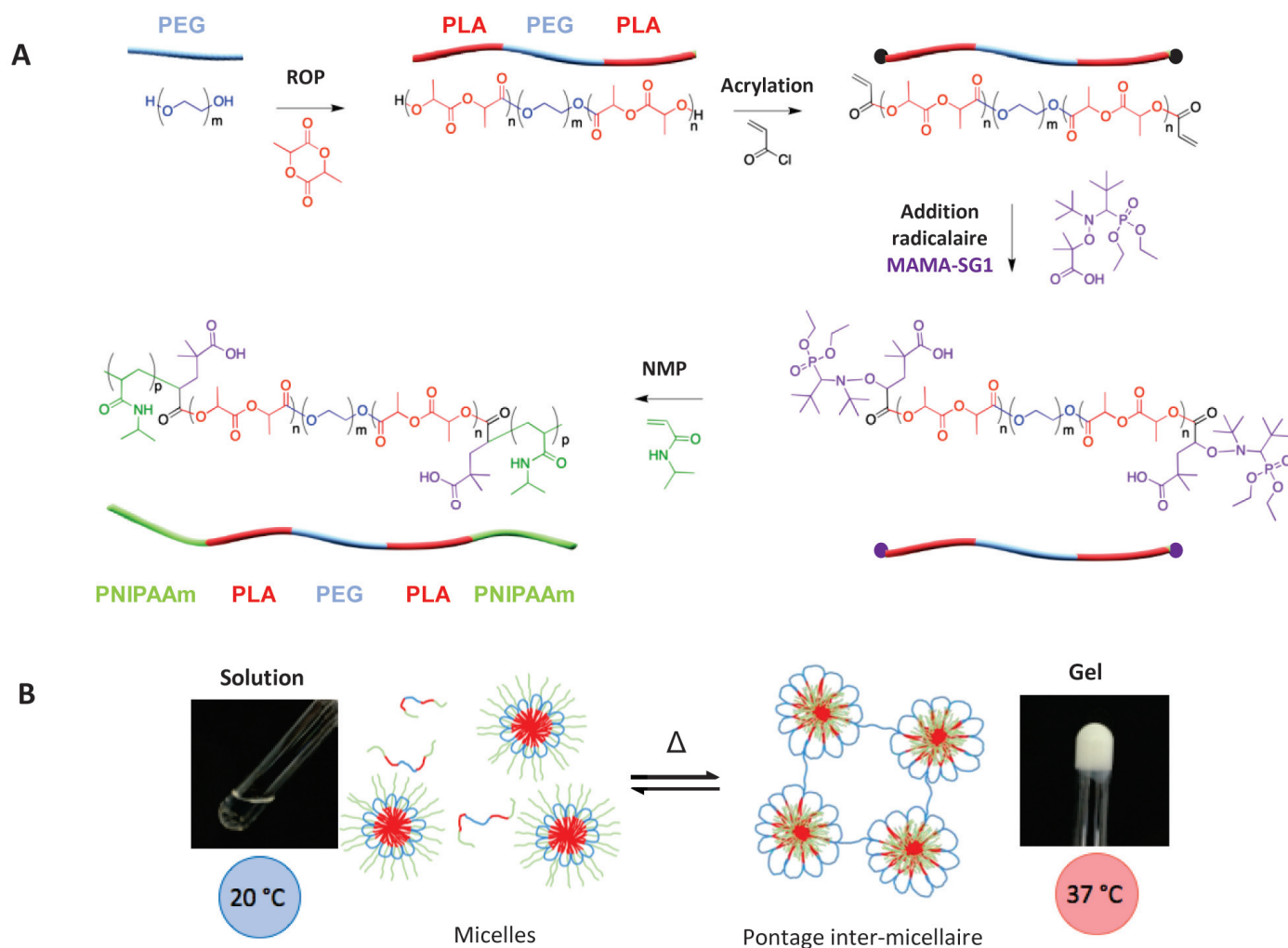


Figure - A : Synthèse du copolymère PNIPAAm-b-PLA-b-PEG-b-PLA-PNIPAAm par combinaison de la polymérisation par ouverture cycle (ROP) et de la polymérisation radicalaire contrôlée par les nitroxydes (NMP). B : Mécanisme de gélification du copolymère pentabloc par chauffage à température physiologique.

L'intérêt de cet hydrogel réside aussi dans le fait qu'il peut être chargé non seulement en biomolécules hydrophiles, mais aussi en molécules hydrophobes, grâce à leur solubilisation dans le cœur des micelles. Nous avons notamment pu charger ces hydrogels avec du riluzole, une molécule hydrophobe neuroprotectrice (elle inhibe la libération de glutamate, toxique pour les neurones) et, point particulièrement important, optimiser sa cinétique de libération, estimée pertinente sur environ 4-5 jours pour un effet neuroprotecteur [5]. En effet, cette libération est directement corrélée à la dégradation de l'hydrogel (*i.e.* sa perte en masse), elle-même ajustable en jouant sur la concentration en polymère dans l'hydrogel. Il faut également souligner que, dans une perspective de suivi par imagerie une fois injecté, cet hydrogel peut être marqué à l'aide de sondes fluorescentes, que ce soit par encapsulation physique dans les micelles [4] ou par couplage covalent sur le copolymère grâce à la présence de fonctions carboxyliques (*figure A*).

En collaboration avec l'Institut de Neurobiologie de la Méditerranée (INMED), nous avons montré que cet hydrogel n'était pas du tout toxique, et qu'il était injectable dans un endroit précis du cerveau de rats (striatum, partie particulièrement impactée par

les pathologies du cerveau comme l'AVC) à l'aide d'une seringue équipée d'une fine aiguille.

Ainsi, même si le chemin reste long avant de pouvoir envisager des essais cliniques, les hydrogels injectables pourraient devenir un atout clinique majeur pour le traitement des AVC, et même d'autres pathologies cérébrales, en combinaison avec des séances de kinésithérapie.

[1] Tuladhar A., Payne S.L., Shoichet M.S., Harnessing the potential of biomaterials for brain repair after stroke, *Front. Mater.*, **2018**, *5*, doi: 10.3389/fmats.2018.00014.

[2] Kornev V.A., Grebenik E.A., Solovieva A.B., Dmitriev R.I., Timashev P.S., Hydrogel-assisted neuroregeneration approaches towards brain injury therapy: a state-of-the-art review, *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, **2018**, *16*, p. 488, doi: 10.1016/j.csbj.2018.10.011.

[3] He C., Kim S.W., Lee D.S., In situ gelling stimuli-sensitive block copolymer hydrogels for drug delivery, *J. Control. Release*, **2008**, *127*, p. 189, doi: 10.1016/j.jconrel.2008.01.005.

[4] Pertici V., Pin-Barre C., Rivera C., Pellegrino C., Laurin J., Giges D., Trimaille T., Degradable and injectable hydrogel for drug delivery in soft tissues, *Biomacromolecules*, **2019**, *20*, p. 149, doi: 10.1021/acs.biomac.8b01242.

[5] Baumann M.D., Kang C.E., Stanwick J.C., Wang Y., Kim H., Lapitsky Y., Shoichet M.S., An injectable drug delivery platform for sustained combination therapy, *J. Control. Release*, **2009**, *138*, p. 205, doi: 10.1016/j.jconrel.2009.05.009.

Cette fiche a été préparée par **Thomas TRIMAILLE** (thomas.trimaille@univ-amu.fr), **Vincent PERTICI** et **Didier GIGMES**, de l'équipe Chimie radicalaire organique et polymères de spécialité (CROPS), Institut de Chimie Radicalaire, Aix-Marseille Université.

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par un comité éditorial mené par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org/spip.php?rubrique11.