

MCG 2542

Groupe #4

Défis et innovations dans la traversée de la barrière
hémato-encéphalique

Soumis par:

Nom	Prenom	N.d'étudiant	Signature
Ait Hammou	Sara	300389473	SA
Azzouzi	Lina	300343213	LA
Ben Ayed	Ahmed Yassine	300393076	AYBA
Zerouaoui	Jihane	300388115	JZ



Date: 25 mars 2025

Table des matières

Liste des tableaux.....	3
Liste des figures.....	3
Liste des acronymes.....	4
Introduction.....	5
Comprendre la barrière hémato-encéphalique et son rôle.....	6
Les défis associés à la traversée de la BHE.....	8
Technologies existantes : Exemples d'applications actuelles.....	8
1. Systèmes de délivrance par récepteurs endogènes:.....	8
2. Ultrasons:.....	11
3. Vecteurs viraux pour la thérapie génique:.....	12
Technologies émergentes :.....	13
1. Nanoparticules biomimétiques :.....	13
2. Ultrasons focalisés:.....	14
3. Utilisation de bactériophages modifiés pour cibler des pathologies cérébrales.....	15
4. Implants cérébraux bio-résorbables:.....	16
5. Thérapie par modulation électromagnétique:.....	17
Concept proposé : Capsule biodégradable traversant la BHE.....	18
Cahier de charges.....	19
Mécanismes de transport à travers la membrane cellulaire:.....	25
Références.....	26

Liste des tableaux

Table 1: Comparaison des propriétés des matériaux 24

Table 2: Budget estimatif pour le développement d'une capsule biodégradable 29

Liste des figures

Figure 1 : Schéma de la barrière hémato-encéphalique (BHE) 6

Figure 2 : Représentation des différents mécanismes de transport moléculaire à travers la BHE 10

Figure 3 : Structure d'un liposome et encapsulation d'un agent thérapeutique 11

Figure 4 : Représentation des principaux types de nanoparticules utilisés en thérapie ciblée et en imagerie biomédicale 16

Figure 5 : Processus de camouflage des nanoparticules en globules rouges 16

Figure 6: Types d'interfaces verre silicaté avec solutions aqueuses ou physiologiques et leurs réactivités 26

Liste des acronymes

BHE : Barrière hémato-encéphalique

SNC : Système nerveux central

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ATP : Adénosine triphosphate

GLUT : Glucose Transporter (Transporteur de glucose)

JAMs: Junctional Adhesion Molecules

ZO-1: Zonula Occludens-1

LAT : Large Amino acid Transporter (Transporteur d'acides aminés essentiels)

MCT : Monocarboxylate Transporter (Transporteur de monocarboxylates)

P-gp : P-glycoprotéine (Pompe d'efflux éliminant les substances toxiques du cerveau)

BCRP : Breast Cancer Resistance Protein (Protéine de résistance au cancer du sein, impliquée dans l'élimination des médicaments)

MAO : Monoamine oxydase (Enzyme impliquée dans la dégradation des neurotransmetteurs)

γ -GT : Gamma-glutamyl transférase (Enzyme impliquée dans le métabolisme des acides aminés)

PEG : Polyéthylène glycol (Polymère utilisé pour améliorer la solubilité des médicaments)

D : Coefficient de diffusion

L : Distance (épaisseur) de diffusion

V : Volume

CAD : Dollar canadien

SEM : Microscopie électronique à balayage

BET : Brunauer-Emmett-Teller (Méthode de mesure de surface spécifique des matériaux)

Introduction

La barrière hémato-encéphalique est essentielle pour défendre le cerveau contre les agents pathogènes et les toxines. Elle maintient également l'homéostasie cérébrale. Cependant, cette barrière constitue un défi important en médecine, car elle empêche l'accès de certains médicaments au système nerveux central. Environ 98 % des petites molécules et presque toutes les macromolécules ne réussissent pas à traverser cette barrière. Cette question complique particulièrement la prise en charge des affections neurologiques. Les thérapies efficaces pour des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les cancers cérébraux et les AVC demeurent très difficiles.

Pour répondre à ces enjeux, nous suggérons une approche innovante : une capsule biodégradable en céramique microporeuse qui relâche le médicament de façon ciblée et prolongée dans le cerveau. Cette capsule regroupe les bénéfices de la biocompatibilité et d'une diffusion contrôlée du principe actif. Sa surface est composée de ligands particuliers qui auront pour but de faciliter son transport par transcytose.

Ce projet repose sur une étude détaillée des mécanismes de la BHE, des technologies existantes, comme les ultrasons focalisés et les vecteurs viraux, ainsi que des méthodes émergentes, telles que les nanoparticules biomimétiques et les implants biorésorbables.

Dans ce texte, nous proposons un résumé des défis associés à la BHE, une analyse des technologies actuelles, les caractéristiques techniques de notre projet, ainsi qu'un cahier des charges complet englobant les dimensions relatives aux matériaux, à la fabrication et au suivi clinique.

Comprendre la barrière hémato-encéphalique et son rôle

L'existence de la barrière hémato-encéphalique a été révélée au début du XXe siècle, lorsque des chercheurs ont constaté que des colorants injectés dans la circulation sanguine¹⁰ n'atteignent pas le cerveau, contrairement à ceux introduits directement dans le liquide céphalo-rachidien¹⁰. Cette découverte suggère l'existence d'une séparation fonctionnelle et anatomique¹⁷ entre le cerveau et le reste du corps. Ce n'est qu'avec l'évolution des connaissances en neuroanatomie¹⁶ et en biologie cellulaire¹⁶ que la nature précise de cette barrière a été mieux comprise. On sait désormais qu'elle est formée par un endothélium vasculaire¹⁴, composé de cellules endothéliales¹⁴ soudées entre elles. Ces cellules sont étroitement connectées grâce à un ensemble de protéines spécifiques¹⁷ comme les claudines¹⁴, les occludines¹⁴, les JAMs¹⁴, la ZO-1¹⁴ qui lie les jonctions au cytosquelette³, ou encore la cinguline¹⁴ qui stabilise l'organisation globale. Ces jonctions¹⁴ agissent comme des coutures hermétiques¹⁷, bloquant toute pénétration non régulée¹⁴ dans le tissu cérébral¹⁴.

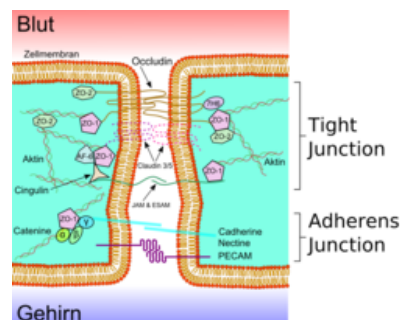


Figure 1 : Schéma de la barrière hémato-encéphalique (BHE)

Autour de ces cellules endothéliales se trouvent les prolongements des astrocytes¹⁵, qui jouent un rôle de régulation métabolique, ainsi que les péricytes¹⁵, ancrés dans la membrane basale, qui contribuent à la stabilité mécanique et au bon fonctionnement de l'ensemble. Ce système de soutien rend la barrière physiquement robuste, mais aussi fonctionnellement active. En effet, elle ne se contente pas de bloquer l'entrée de molécules indésirables : elle est aussi capable de sélectionner activement ce qui peut pénétrer dans le cerveau grâce à des systèmes de transport spécialisés. Parmi ces mécanismes, on retrouve des transporteurs tels que GLUT1⁽¹¹⁾, qui permet l'entrée du glucose, principale source d'énergie

pour les neurones, LAT1¹⁰ pour les acides aminés essentiels, ou encore MCT1¹⁰ pour les corps cétoniques utilisés lors de la privation de glucose. D'autres transporteurs assurent le passage contrôlé d'ions et de petites molécules vitales.

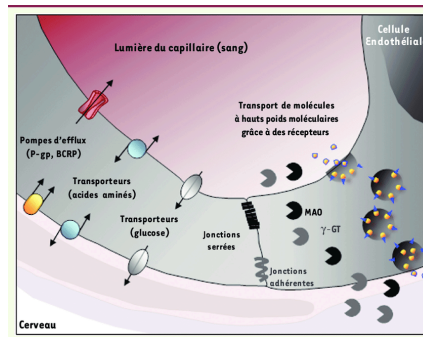


Figure 2 : Représentation des différents mécanismes de transport moléculaire à travers la BHE

À cela s'ajoutent des récepteurs spécifiques comme celui de la transferrine⁽³⁾, qui permet le passage du fer, celui de l'insuline⁽⁶⁾, ou encore des récepteurs aux lipoprotéines, permettant l'acheminement de certains lipides et vitamines liposolubles. En parallèle, la barrière intègre également des pompes d'efflux, telles que P-gp⁽⁷⁾ et BCRP⁽¹⁾, qui renvoient vers le sang des substances potentiellement toxiques ou non souhaitées dans le cerveau, y compris certains médicaments. Des enzymes comme la monoamine oxydase (MAO)⁽²⁾ et la γ -glutamyl transférase (γ -GT)⁽⁸⁾ participent aussi à la dégradation ou à la transformation des molécules, renforçant ainsi la fonction de barrière chimique.

Ce système complexe permet au cerveau de rester dans un environnement stable et protégé, ce que l'on appelle l'homéostasie cérébrale. Il régule la concentration de neurotransmetteurs, contrôle le flux sanguin local⁽⁵⁾, élimine les déchets métaboliques⁽⁷⁾ et s'adapte aux différentes situations physiologiques. Cependant, cette extrême sélectivité, bien qu'essentielle à la survie neuronale, représente un véritable défi pour la médecine moderne. Elle empêche de nombreux médicaments de franchir la barrière, rendant le traitement des maladies neurologiques particulièrement complexe⁽¹⁰⁾. Dans des pathologies comme la maladie d'Alzheimer, un dysfonctionnement pourrait contribuer à l'accumulation de peptides β -amyloïdes (A β), à l'origine de la dégénérescence neuronale⁽¹⁾. C'est pourquoi cette barrière est aujourd'hui considérée comme une cible thérapeutique majeure, et fait l'objet d'intenses recherches⁽³⁾.

Enfin, il faut noter qu'elle n'est pas uniforme dans tout le cerveau. Certaines régions, comme l'area postrema, la neurohypophyse ou l'épiphyse, présentent une perméabilité accrue⁽¹¹⁾. Cela permet au cerveau de détecter rapidement certaines substances circulantes ou de libérer des hormones, selon les besoins. Ces zones d'ouverture contrôlée montrent à quel point la barrière est une structure dynamique, adaptative, et encore partiellement mystérieuse.

Les défis associés à la traversée de la BHE

Les mécanismes de transport classiques — passif, actif et vésiculaire — présentent des limites majeures dans le contexte de la traversée de la barrière hémato-encéphalique (BHE), en particulier pour l'administration de molécules thérapeutiques. Le transport passif, qu'il s'agisse de diffusion simple ou facilitée, est restreint par la structure hautement sélective de la BHE. Seules les petites molécules lipophiles et non chargées, telles que l'oxygène (O₂) et le dioxyde de carbone (CO₂), peuvent traverser la barrière par simple diffusion. Quant à la diffusion facilitée, elle repose sur un nombre limité de transporteurs spécifiques, comme les GLUT1 pour le glucose, ce qui limite considérablement le passage des médicaments hydrophiles ou de grande taille. Du côté du transport actif, bien que certaines molécules puissent théoriquement utiliser cette voie, la BHE exprime des pompes d'efflux particulièrement efficaces, telles que la P-glycoprotéine (P-gp), qui reconnaissent et expulsent activement de nombreux xénobiotiques, réduisant ainsi la biodisponibilité cérébrale de nombreux agents thérapeutiques. De plus, les transporteurs actifs disponibles sont hautement spécifiques à des substrats endogènes, ce qui exclut la majorité des molécules exogènes. Enfin, le transport vésiculaire est fortement restreint. Si la transcytose médiée par récepteur permet à certaines biomolécules comme l'insuline ou la transferrine de traverser la BHE, cette voie demeure très sélective. Quant à la transcytose par adsorption, couramment exploitée dans d'autres tissus pour les macromolécules, elle est pratiquement absente dans la BHE. Ainsi, malgré leur efficacité dans d'autres contextes physiologiques, les mécanismes de transport classiques ne permettent pas un passage efficace et ciblé des médicaments à travers la BHE. Cette barrière, bien qu'essentielle à l'homéostasie cérébrale, constitue un obstacle pharmacologique majeur dans le traitement des pathologies neurologiques, justifiant le développement de nouvelles stratégies d'administration ciblée.

Technologies existantes : Exemples d'applications actuelles

1. Systèmes de délivrance par récepteurs endogènes:

a. Liposomes:

Les liposomes, de petites vésicules capables de transporter des substances actives, constituent une solution prometteuse à ce défi grâce à plusieurs mécanismes.

Tout d'abord, les liposomes peuvent être modifiés à l'aide de ligands⁹, des molécules capables de reconnaître et de se lier à des récepteurs spécifiques présents à la surface des cellules endothéliales de la BHE. Une fois cette liaison établie, la cellule déclenche un processus appelé endocytose¹⁰. Sa membrane se replie vers l'intérieur pour entourer et capturer le liposome dans une vésicule. Cette vésicule traverse ensuite la cellule, permettant au contenu du liposome d'atteindre le tissu cérébral.

Une autre approche consiste à utiliser des peptides qui interagissent avec la membrane de la BHE¹. Ces peptides modifient temporairement la structure de la barrière, augmentant ainsi sa perméabilité et facilitant le passage des liposomes.

Par ailleurs, la taille des liposomes joue un rôle crucial. Ceux dont le diamètre est inférieur à 100 nanomètres² sont suffisamment petits pour se faufiler plus facilement à travers certaines ouvertures naturelles de la barrière. Leur petite taille leur permet aussi d'éviter la détection et l'élimination par le système réticulo-endothélial, un réseau de cellules immunitaires chargé de filtrer les particules étrangères dans le sang.

Enfin, la charge électrique des liposomes influence leur comportement dans le sang. Des liposomes légèrement positifs ou neutres interagissent moins avec les cellules sanguines et circulent plus facilement⁵. De plus, comme la BHE possède une charge légèrement négative, une charge positive à la surface du liposome peut favoriser son interaction avec la barrière, augmentant ainsi ses chances de traverser.

[Récepteur] — [Liposome attaché] → [Endocytose] → [Libération dans le cerveau]

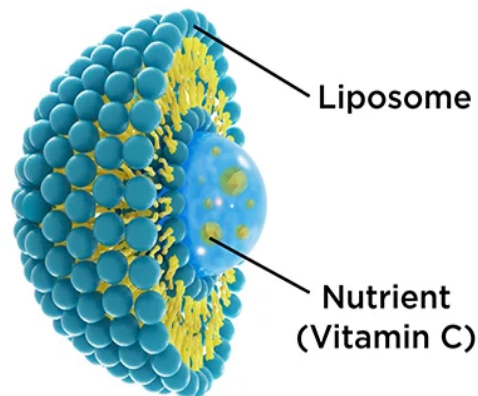


Figure 3 : Structure d'un liposome et encapsulation d'un agent thérapeutique

b. Nanoparticules polymériques:

Les nanoparticules polymériques, notamment celles fabriquées à partir de polymères biodégradables ou de métaux comme l'or², représentent une stratégie innovante pour franchir la barrière hémato-encéphalique⁴. Grâce à leur taille nanométrique², elles peuvent encapsuler des médicaments et en permettre une libération contrôlée une fois dans le cerveau⁴. Certaines sont modifiées avec des peptides spécifiques capables de cibler les récepteurs présents sur les cellules de la BHE⁹, déclenchant alors leur absorption par endocytose¹. Ce processus permet aux nanoparticules de traverser les cellules endothéliales et d'atteindre le tissu cérébral. Pour améliorer encore leur efficacité, elles peuvent être combinées à des techniques comme les ultrasons focalisés¹, qui augmentent temporairement la perméabilité de la barrière⁷. Par ailleurs, les nanoparticules peuvent être fonctionnalisées pour cibler directement les cellules malades⁵, ce qui permet de limiter les effets secondaires sur les tissus sains². Leur polyvalence, leur précision de ciblage et leur capacité à s'adapter à différents traitements en font des vecteurs prometteurs pour la délivrance ciblée de médicaments dans le cerveau. Le NanoGold™ est un exemple de nanoparticules d'or combinées avec des

peptides¹². Ce médicament est principalement utilisé pour traiter l'alzheimer ainsi que pour l'imagerie.

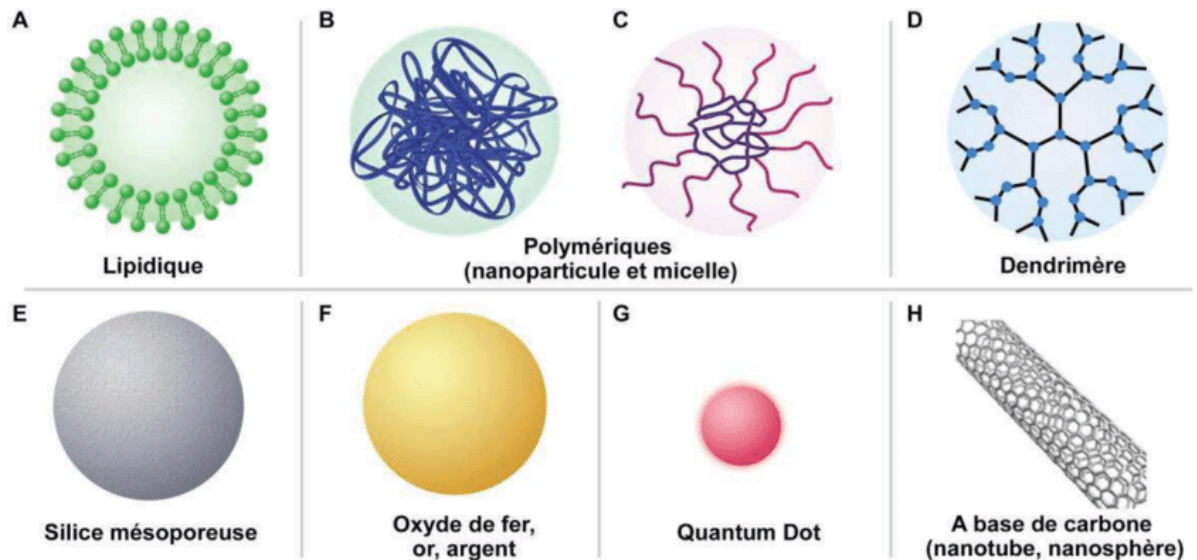


Figure 4 : Représentation des principaux types de nanoparticules utilisés en thérapie ciblée et en imagerie biomédicale

2. Ultrasons:

Cette technologie utilise des ondes ultrasonores très précises, souvent combinées à des microbilles de contraste, pour créer des ouvertures temporaires dans la BHE¹. Ces brèches permettent à des médicaments, qui ne pourraient normalement pas franchir la barrière, de pénétrer dans le tissu cérébral et d'agir directement sur les zones ciblées⁸. Les ondes ultrasonores focalisées ont déjà été testées avec succès dans des essais cliniques pour des maladies complexes comme la maladie d'Alzheimer et les tumeurs cérébrales. Par exemple, une étude récente a montré que cette technique améliorerait significativement la délivrance de chimiothérapie dans les glioblastomes¹², augmentant ainsi l'efficacité du traitement tout en réduisant les effets secondaires. L'un des atouts majeurs de ces ondes est leur réversibilité. Après l'intervention, la BHE se referme naturellement, sans causer de dommages permanents à sa structure. Cette approche combine précision et sécurité, offrant une

nouvelle voie pour améliorer l'efficacité des thérapies tout en préservant les tissus sains. Cette technologie a été utilisée lors de la première phase du *Alzheimer's FUS trial* à Toronto en 2019⁷. Ce test consistait à ouvrir la BHE pour faciliter l'élimination des plaques amyloïdes.

3. Vecteurs viraux pour la thérapie génique:

Les vecteurs viraux sont des virus modifiés utilisés comme outils pour transporter du matériel génétique dans des cellules humaines. En thérapie génique, on utilise des virus inoffensifs comme les adénovirus ou les lentivirus parce qu'ils sont naturellement capables d'entrer dans les cellules. Ils sont « vidés » de leurs gènes dangereux, puis reprogrammés pour contenir un gène thérapeutique, c'est-à-dire un gène qui peut corriger un dysfonctionnement. Ces vecteurs sont conçus pour cibler spécifiquement les cellules du cerveau et délivrer le gène à l'intérieur de celles-ci, même en traversant la barrière hémato-encéphalique. Cette méthode est utilisée, par exemple, dans la maladie de Parkinson, où des vecteurs viraux ont servi à délivrer un gène codant pour une enzyme déficiente⁵. L'un des grands avantages de cette approche est qu'elle peut induire une expression prolongée du gène thérapeutique, ce qui évite les traitements répétés. Toutefois, il faut encore surmonter certains défis, notamment éviter les réactions immunitaires et garantir une sécurité maximale à long terme. Deux exemples de médicaments qui utilisent cette technique pour traverser la BHE sont l'AAV-PHP.B⁹ qui traite les maladies neurodégénératives⁶ et le ProSavin qui traite le Parkinson en acheminant des gènes dopaminergiques au striatum.

Technologies émergentes :

La Barrière Hémato-Encéphalique se présente comme le principal rempart du traitement des maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, les tumeurs cérébrales et les AVC puisqu'elle empêche environ 98 % des petites molécules et presque 100 % des macromolécules (anticorps, protéines thérapeutiques) d'accéder au cerveau. Pour contourner cette barrière, les chercheurs explorent plusieurs stratégies innovantes qui seront décrites.

1. Nanoparticules biomimétiques :

Les nanoparticules recouvertes de membranes de globules rouges constituent une avancée innovante pour améliorer le passage des traitements à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ce revêtement biomimétique leur confère une apparence endogène, réduisant ainsi la réponse immunitaire et prolongeant leur temps de circulation dans le sang. L'ajout de glycoprotéines spécifiques, telles que les récepteurs de la transferrine ou des lipoprotéines, facilite leur reconnaissance par les cellules de la BHE et favorise leur passage par transcytose. Une fois entrées dans le cerveau, ces nanoparticules peuvent libérer leurs agents thérapeutiques en réponse à des signaux biologiques comme le pH ou l'activité enzymatique. Cette stratégie est prometteuse pour traiter des pathologies telles que les AVC, la maladie d'Alzheimer ou les tumeurs cérébrales, en assurant une délivrance ciblée et prolongée²².

Mais malgré des défis techniques liés à la fabrication et à la stabilité des membranes, une étude (Nature Nanotechnology, 2023) a confirmé leur efficacité en montrant une amélioration de 80 % de la pénétration cérébrale par rapport aux nanoparticules classiques.

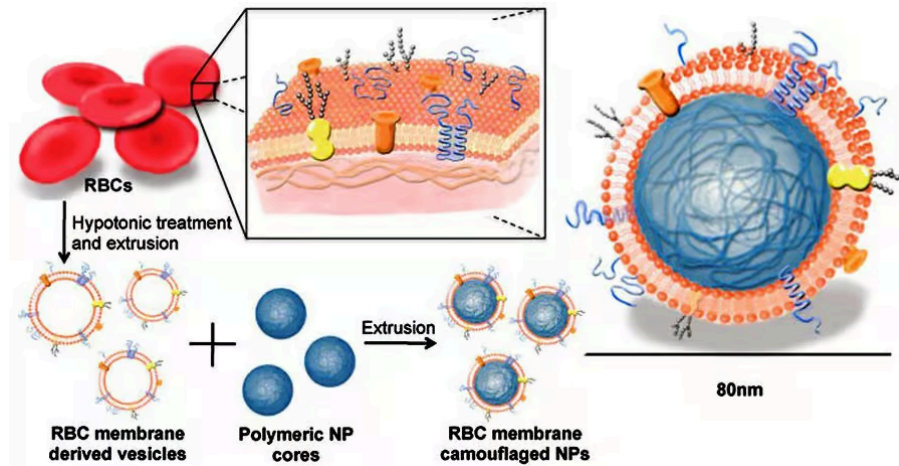


Figure 5 : Processus de camouflage des nanoparticules en globules rouges

2. Ultrasons focalisés:

Les ultrasons focalisés assistés par intelligence artificielle (IA) représentent une technologie innovante pour franchir la barrière hémato-encéphalique (BHE) de manière ciblée et sécurisée. Contrairement aux approches classiques à fréquence fixe, cette méthode s'appuie sur l'imagerie en temps réel et sur l'IA pour ajuster dynamiquement les paramètres ultrasonores (intensité, fréquence, durée), selon les réactions observées dans le tissu cérébral. Cela permet une ouverture contrôlée de la BHE, réduisant les lésions et améliorant la délivrance thérapeutique.

Cette approche est particulièrement prometteuse pour traiter des maladies neurologiques complexes. En cas d'Alzheimer, elle favorise la libération d'anticorps ciblant les plaques amyloïdes. Pour les tumeurs cérébrales, elle optimise la diffusion des agents chimiothérapeutiques en fonction de la vascularisation locale. Elle permet aussi, dans des cas d'inflammation, d'éliminer les toxines en modifiant temporairement la perméabilité de la barrière.

Bien que prometteuse, cette technologie nécessite encore des validations cliniques pour garantir sa sécurité à long terme et ajuster les algorithmes d'IA aux spécificités de chaque patient. Une étude récente (Nature Biomedical Engineering, 2024) a montré une augmentation de 40 % de la perméabilité de la BHE, avec moins de dommages secondaires, confirmant ainsi son potentiel pour des traitements de précision plus sûrs et personnalisés²¹.

3. Utilisation de bactériophages modifiés pour cibler des pathologies cérébrales

Les bactériophages, virus ciblant uniquement les bactéries, représentent une alternative prometteuse aux vecteurs viraux classiques pour la délivrance ciblée de gènes ou de molécules thérapeutiques dans le cerveau. Leur incapacité à se répliquer dans les cellules humaines limite les effets secondaires et les réactions immunitaires. Ingénierés pour transporter des gènes spécifiques ou des ARN interférents (ARNi), ils peuvent inhiber l'expression de protéines pathogènes impliquées dans des maladies comme Alzheimer ou Parkinson. Enrobés de vésicules lipidiques ou polymériques, ces phages traversent plus efficacement la barrière hémato-encéphalique (BHE) par transcytose, et ne libèrent leur contenu que lorsqu'ils détectent des signaux pathologiques (pH anormal, protéines mal repliées).

Leur potentiel thérapeutique est important : dans Alzheimer, ils pourraient favoriser la dégradation des plaques amyloïdes ; dans Parkinson, bloquer l'accumulation de protéines toxiques ; dans les tumeurs cérébrales, ralentir la croissance cancéreuse via des ARNi ciblés ; et dans les infections comme les méningites, détruire sélectivement les agents pathogènes¹⁷.

Toutefois, plusieurs défis techniques demeurent. Il faut notamment limiter les réponses immunitaires qui pourraient neutraliser les phages, optimiser leur encapsulation pour prolonger leur circulation dans l'organisme, et garantir une expression stable et contrôlée du matériel génétique transporté. Une étude parue dans *Nature Biotechnology* (2023) a montré qu'une telle thérapie permettait de réduire de moitié les dépôts amyloïdes chez des souris atteintes d'Alzheimer, confirmant le potentiel de ces vecteurs pour des approches cérébrales plus sûres et ciblées¹⁸.

4. Implants cérébraux bio-résorbables:

Les implants biodégradables constituent une nouvelle approche du traitement des pathologies neurologiques , permettant une libération prolongée et localisée du médicament avec contournement de la barrière hémato-encéphalique (BBB). Les appareils se présentent sous différentes formes selon les besoins thérapeutiques . Les hydrogels intelligents, flexibles et biodégradables offrent une diffusion contrôlée des médicaments sur une longue période, réduisant ainsi le besoin d' injections multiples et améliorant l' efficacité du traitement . Les polymères biorésorbables s'intègrent parfaitement au milieu cérébral, garantissant une libération continue et maîtrisée du traitement, tout en se dégradant progressivement sans laisser de résidus toxiques. Enfin, des solutions plus avancées, comme les électrodes libérant des neurotransmetteurs, sont en cours de développement²⁰ pour stimuler la neuroplasticité après un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une lésion cérébrale, favorisant ainsi la régénération neuronale et la récupération fonctionnelle.

Ces implants ouvrent de nouvelles promesses en neurologie . Dans la maladie de Parkinson , l' implantation d' un gel libérant de la dopamine sur plusieurs mois tend à compenser le déficit en neurotransmetteurs et à réduire le nombre de traitements . En oncologie cérébrale , un implant biodégradable inséré dans la cavité tumorale après son retrait permet une chimiothérapie locale , avec moins d'effets secondaires systémiques et une plus grande efficacité. Pour les lésions cérébrales traumatiques, des hydrogels spécifiques créent un environnement propice à la régénération des tissus nerveux endommagés. Ces approches combinent efficacité thérapeutique et réduction de l'invasivité, offrant ainsi un meilleur confort aux patients.

Toutefois, plusieurs défis doivent être relevés avant leur application clinique généralisée. Il est crucial de minimiser l'invasion chirurgicale afin de réduire les risques de complications post-opératoires, notamment les infections et inflammations. L'implantation pourrait être optimisée grâce à des techniques peu invasives, telles que la chirurgie assistée par imagerie ou l'utilisation de micro-aiguilles, assurant une précision accrue tout en protégeant les tissus cérébraux environnants. De plus, la vitesse de libération du médicament doit être rigoureusement contrôlée pour éviter les fluctuations de concentration, susceptibles de provoquer des effets secondaires. L'utilisation de polymères intelligents permet d'adapter la diffusion du médicament en

fonction des besoins physiologiques du patient, garantissant ainsi une administration plus stable et efficace.

Une étude récente (Journal of Neural Engineering, 2024) a démontré qu'un implant en hydrogel pouvait réduire de 50 % la progression des lésions cérébrales post-AVC, grâce à la libération progressive d'un neuroprotecteur, confirmant ainsi le potentiel des implants biodégradables pour des thérapies de précision, adaptées et moins invasives¹⁹.

5. Thérapie par modulation électromagnétique:

L'utilisation des champs électromagnétiques pulsés (PEMF) constitue une approche novatrice, non invasive et réversible pour moduler temporairement la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE). En stimulant les récepteurs naturels de la BHE, ces champs de fréquence adaptée permettent d'ouvrir brièvement les jonctions serrées entre les cellules endothéliales, facilitant ainsi l'entrée de molécules thérapeutiques dans le cerveau. Le mécanisme repose sur trois actions clés : l'activation des transporteurs endogènes, l'ouverture transitoire des jonctions cellulaires pour quelques minutes, et le retour rapide à l'état initial.

Cette technique ouvre des perspectives prometteuses dans le traitement des maladies neurologiques. En neurologie inflammatoire, elle pourrait améliorer la diffusion des anti-inflammatoires tout en limitant les réponses immunitaires néfastes. En oncologie cérébrale, elle favoriserait une administration ciblée des agents chimiothérapeutiques, augmentant leur efficacité dans les tumeurs tout en réduisant les effets secondaires systémiques. Pour la maladie d'Alzheimer, les PEMF peuvent faciliter la pénétration d'anticorps thérapeutiques, contribuant à l'élimination des plaques amyloïdes et au ralentissement de la progression de la maladie.

Néanmoins, certains défis doivent encore être surmontés avant une adoption clinique à grande échelle. Il est crucial d'identifier les paramètres électromagnétiques optimaux afin d'éviter une ouverture excessive ou prolongée de la barrière, qui pourrait entraîner des effets secondaires. De plus, il convient de garantir l'absence d'altérations permanentes de la BHE pour préserver la sécurité du patient.

Une étude récente publiée dans *Frontiers in Neuroscience* (2023) a démontré qu'un champ électromagnétique spécifique permettait d'augmenter de 80 % l'absorption cérébrale d'un médicament contre Alzheimer, sans compromettre la structure de la BHE. Ces résultats confirment le potentiel des PEMF pour optimiser la délivrance de traitements neurologiques tout en minimisant les risques associés.

Concept proposé : Capsule biodégradable traversant la BHE

Dans notre proposition, nous envisageons l'utilisation d'une capsule biodégradable en céramique poreuse comme système innovant de délivrance de médicaments à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette capsule serait conçue pour libérer progressivement son contenu thérapeutique sur une période de quelques semaines à quelques mois, selon les besoins cliniques. Pour franchir la BHE, la surface de la capsule serait fonctionnée par des ligands spécifiques capables de se lier aux récepteurs endogènes des cellules endothéliales cérébrales, favorisant ainsi son passage par un mécanisme de transcytose médiée par récepteur. Ce mode d'action est inspiré de systèmes déjà utilisés avec succès dans les nanoparticules polymériques. La capsule biodégradable présente l'avantage de se désintégrer naturellement après avoir rempli sa fonction, évitant toute accumulation de matériau dans les tissus cérébraux. Une telle technologie pourrait être particulièrement pertinente pour des pathologies nécessitant une administration prolongée mais non permanente de médicaments, comme les tumeurs cérébrales (ex. : glioblastome), la maladie de Parkinson, ou encore certaines formes de douleurs neuropathiques.

Cahier de charges

Objectif du dispositif:

Permettre une délivrance prolongée et ciblée de médicaments au cerveau à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE), à l'aide d'une capsule en céramique poreuse biodégradable, recouverte de ligands.

Choix du matériel:

Matériaux	Biocompatibilité	Porosité naturelle (%)	Taux de dégradation $\mu\text{m}/\text{jour}$	Toxicité résiduelle
Bioverre (Bioglass)	Excellente	45	1.5	Aucune
Hydroxyapatite	Excellente	30	0.1	négligeable
Alumine (Al_2O_3)	Bonne	10	0	Faible si accumulation dans les tissus

Table 1: Comparaison des propriétés des matériaux

Parmi les matériaux comparés, le bioverre se distingue par sa porosité élevée, sa biodégradabilité contrôlable et sa capacité à libérer des médicaments de manière prolongée grâce à sa porosité, ce qui en fait un choix idéal pour une capsule traversant la BHE. Contrairement à l'hydroxyapatite ou à l'alumine, il offre une meilleure adaptabilité pour un usage thérapeutique transitoire et ciblé dans le cerveau.

Dimensions géométriques de la capsule:

Forme choisie : sphérique

Rayon estimé : 150 nm

Volume interne calculé : $V = \frac{4}{3} \pi r^3 = 0,014 \mu\text{m}^3$

Le matériel contient une porosité naturelle de 45% donc le volume totale des pores est:

Volume des pores calculé = $V_{\text{Total}} \times \text{Porosité} = 1,41 \times 10^{(-20)} \times 0,45 = 6,35 \times 10^{-9} \text{ nL}$

Le volume poreux d'une capsule sphérique de 150 nm de rayon avec une porosité de 45 % est d'environ $6,35 \times 10^{-21} \text{ m}^3$, ce qui implique que la solution envisagée reposera sur l'administration de plusieurs capsules pour assurer une quantité suffisante de médicament.

Compatibilité avec les médicaments:

Bien que le bioverre soit un matériau polyvalent, sa compatibilité avec les médicaments dépend de plusieurs facteurs. Il présente une bonne affinité avec les biomolécules chargées positivement, comme certaines protéines et antibiotiques⁴. Toutefois, sa dissolution crée un environnement alcalin, pouvant altérer la stabilité de médicaments sensibles au pH⁴, comme les agents de chimiothérapie.

Pour limiter ce problème, plusieurs solutions sont envisageables : l'utilisation de ligands ciblant la BHE (ex. : transferrine, angiopep-2)⁹ pour réduire le temps d'exposition au milieu basique, l'incorporation de fluor pour retarder la dissolution jusqu'à un pH physiologique ($\sim 7,4$)², ou encore l'ajout de polymères sensibles au pH comme l'acide polyacrylique. Enfin, combiner le bioverre avec des nanoparticules lipidiques permet de mieux protéger les molécules fragiles, tout en assurant un passage efficace à travers la BHE.

Taux de dégradation :

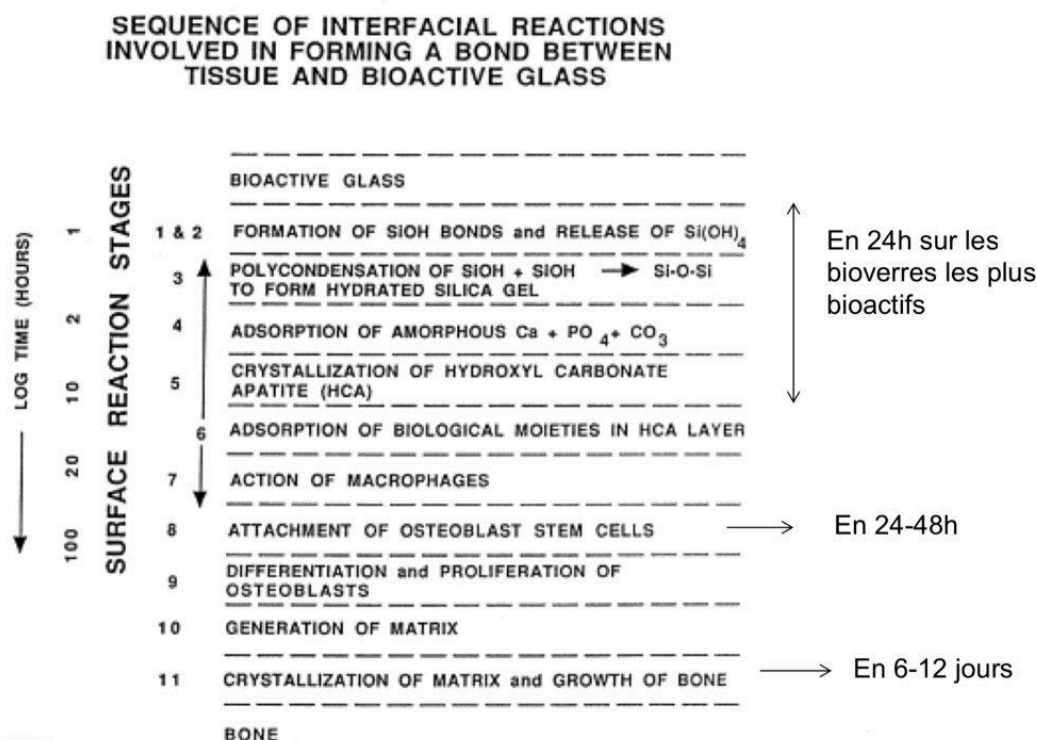


Figure 6: Types d'interfaces verre silicaté avec solutions aqueuses ou physiologiques et leurs réactivités

Une capsule sphérique de rayon 150 nm (0,15 µm) pourrait théoriquement se désintégrer en 0,1 jour selon une estimation simplifiée ($t = \text{épaisseur} / \text{taux} = 0,15 \text{ µm} / 1,5 \text{ µm/jour}$). Cependant, cette approche néglige la complexité réelle du système.

Dans un matériau poreux tridimensionnel comme le bioverre, la dégradation n'est ni linéaire ni uniforme : elle débute en surface puis progresse lentement vers l'intérieur en suivant les réseaux de pores. L'épaisseur des parois internes, leur orientation, la connectivité entre les pores et l'accès au fluide influencent tous le rythme de dissolution. En s'appuyant sur la figure , on observe que bien que les réactions de surface s'enclenchent rapidement (en 24 à 48 h), la dégradation complète, dans le cas de surfaces planes, peut nécessiter jusqu'à 6 à 12 jours. Par extrapolation à une capsule à géométrie complexe et à porosité de 45 %, il est réaliste de prévoir une libération prolongée sur une période allant de 60 à 120 jours. Ainsi, une estimation médiane de 100 jours est justifiée pour équilibrer efficacité thérapeutique et sécurité clinique.

Estimation du temps de libération du médicament:

Grâce à la porosité et à la diffusion à travers les pores, on peut estimer combien de temps le médicament mettra à sortir de la capsule. En se basant sur la loi de Fick.

$$t = L^2 / 2 \cdot D$$

avec :

t : temps caractéristique de diffusion (en secondes)

L : distance moyenne que doit parcourir la molécule

D : coefficient de diffusion

On prend l'exemple de la doxorubicine normalement utilisée pour le traitement des tumeurs cérébrales qui a un $D = 1,0 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$.

On a aussi l'épaisseur moyenne de la paroi poreuse du bioverre $100 < L < 300 \text{ (nm)}$.

Donc avec une approximation que $L = 200 \text{ nm}$ pour la libération du doxorubicine.

$$t = (200 \times 10^{-9})^2 / 2 \times 10^{-11} = 0.002 \text{ s}$$

Ce temps représente la diffusion pure d'une molécule de doxorubicine à travers une paroi poreuse, en supposant une trajectoire directe sans obstacles. Cependant, cette estimation ne tient pas compte de la structure complexe du bioverre. En réalité, la matrice limite la diffusion continue à travers les pores interconnectés, la géométrie 3D ajoute une résistance supplémentaire, et la libération est aussi modulée par la vitesse de dégradation de la capsule. Ainsi, bien que la diffusion locale soit rapide, la libération totale du médicament s'étale sur plusieurs jours à semaines. Cette interprétation est cohérente avec les observations expérimentales de libération prolongée dans des matrices poreuses similaires (Swider et al., 2012).

Suivis de la capsule:

L'implantation d'une capsule biodégradable dans l'encéphale nécessite un suivi rigoureux pour garantir son efficacité et sa sécurité. Contrairement aux voies orale ou intraveineuses, cette méthode exige de vérifier la stabilité de la capsule, sa bonne libération du médicament et sa dégradation complète sans résidus toxiques. Pour cela, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la technique privilégiée. Elle permet de localiser la capsule en temps réel, de suivre sa dégradation à l'aide d'agents de contraste, et d'évaluer indirectement la diffusion du médicament. Non invasive, précise et déjà couramment utilisée en clinique, l'IRM offre une solution idéale pour le suivi de ce dispositif thérapeutique.

Contraintes de fabrication et normes:

Le procédé de fabrication devra garantir une homogénéité de taille et de surface, une stérilisation efficace, et une fonctionnalisation stable. Conformité aux normes ISO 10993 (biocompatibilité), ISO 13485 (systèmes qualité dispositifs médicaux), et aux exigences de stérilité pour les implants intracrâniens.

Budget prévisionnel:

Le budget estimé pour la conception expérimentale d'une capsule en bioverre poreux fonctionnalisée pour la traversée de la BHE est présenté ci-dessous. Il prend en compte les matériaux, la fabrication et la caractérisation de prototypes à l'échelle de laboratoire.

Poste de dépense	Détail / Unité	Coût estimé (CAD)
Matières premières	Poudres pour bioverre 45S5 (SiO ₂ , CaO, etc.)	200
Fabrication de la capsule	Impression / frittage / traitement thermique	300
Agents de surface (ligands de ciblage BHE)	Transferrine ou peptide de type RGD	250
Matériel de caractérisation	Analyse SEM, BET, tests de porosité, etc.	400
Tests de diffusion in vitro (simulation BHE)	Chambre de Franz, milieux, colorants	150
Frais divers et sécurité en laboratoire	Gants, verrerie, protections	100

Tableau 2: Budget estimatif pour le développement d'une capsule biodégradable

Total estimé : 1400 CAD pour une capsule

Ce budget prévisionnel reflète les coûts estimés pour un prototype à l'échelle de laboratoire. Il couvre l'ensemble du processus, de la fabrication à la validation expérimentale, tout en intégrant les exigences de sécurité. Bien que ce coût paraisse élevé pour une capsule, il est cohérent avec une phase de développement préclinique, où chaque capsule est conçue et testée individuellement avant une éventuelle production à plus grande échelle.

Annexes:

Mécanismes de transport à travers la membrane cellulaire:

Afin de mieux comprendre les enjeux liés à la traversée de la barrière hémato-encéphalique (BHE), il est utile de rappeler brièvement les principaux modes de transport à travers une membrane cellulaire classique. La membrane cellulaire, ou membrane plasmique, est une structure semi-perméable composée d'une bicouche phospholipidique, de protéines et de cholestérol. Elle régule les échanges entre l'intérieur de la cellule et son environnement, selon différents mécanismes dépendant des propriétés des molécules (taille, polarité, charge...).

1. Transport passif:

Ce transport ne nécessite pas d'apport d'énergie. Il suit le gradient de concentration (du milieu le plus concentré vers le moins concentré) et se divise en deux principaux types :

- a. *Diffusion simple* : passage direct de petites molécules lipophiles non chargées (ex. : O_2 , CO_2).
- b. *Diffusion facilitée* : nécessite des protéines de transport pour les molécules plus grosses ou hydrophiles, comme le glucose (via GLUT) ou les ions Na^+ , Cl^- .

2. Transport actif:

Ce mécanisme utilise de l'énergie (ATP) pour transporter des molécules contre leur gradient :

- a. *Transport actif primaire* : énergie directement issue de l'ATP (ex. : pompe Na^+/K^+ -ATPase).
- b. *Transport actif secondaire* : utilise l'énergie d'un gradient ionique préexistant (ex. : cotransporteur sodium-glucose).

3. Transport vésiculaire:

Utilisé pour les macromolécules ou particules volumineuses :

- a. *Endocytose* : internalisation de substances via formation de vésicules.
- b. *Exocytose* : libération de substances contenues dans des vésicules vers l'extérieur.

Ces mécanismes sont essentiels à l'échelle cellulaire, mais se révèlent insuffisants lorsqu'il s'agit de franchir des barrières physiologiques spécialisées comme la BHE.

Références

Articles de journal:

1. A. Burgess et al., "Focused ultrasound-mediated drug delivery through the blood-brain barrier," *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 15, no. 5, pp. 477–491, 2015.
2. C. Saraiva et al., "Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases," *Journal of Controlled Release*, vol. 235, pp. 34–47, 2016.
3. E. S. Lippmann et al., "Derivation of blood-brain barrier endothelial cells from human pluripotent stem cells," *Nature Biotechnology*, vol. 30, no. 8, pp. 783–791, 2012.
4. E. Swider et al., "Tunable drug delivery systems based on mesoporous bioactive glasses," *Biomaterials*, vol. 33, no. 33, pp. 8255–8264, 2012. doi: [10.1016/j.biomaterials.2012.05.010](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.05.010).
5. G. D. Vatine et al., "Human iPSC-derived blood-brain barrier models for drug discovery," *Cell Stem Cell*, vol. 20, no. 4, pp. 485–496, 2017.
6. M. G. Kaplitt et al., "Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus vector in Parkinson's disease," *The Lancet*, vol. 369, no. 9579, pp. 2097–2105, 2007.
7. T. Mainprize et al., "Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using focused ultrasound," *Nature Communications*, vol. 10, no. 1, p. 4376, 2019.
8. T. Mařarik et al., "Mphages and the Blood-Brain Barrier: A Review," *Folia Veterinaria*, vol. 68, no. 1, pp. 1–9, 2024.
9. W. M. Pardridge, "Gene targeting in vivo with pegylated immunoliposomes," *Methods in Molecular Biology*, vol. 379, pp. 349–362, 2007.

Sites webs:

10. BrainBarriers4You. "*Plateforme de recherche sur les barrières cérébrales*" BrainBarriers4You. [En ligne]. Disponible : <https://brainbarriers4you.eu/>. [Accédé le : 26 mars 2025].
11. CEA Joliot. "*Rôle inédit de la barrière hémato-encéphalique*" CEA Joliot. [En ligne]. Disponible : <https://joliot.cea.fr/>. [Accédé le : 26 mars 2025].
12. ClinicalTrials.gov. "*NCT04791228 : Administration de nanoparticules pour les tumeurs cérébrales*" ClinicalTrials.gov. [En ligne]. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/>. [Accédé le : 26 mars 2025].
13. Dove Press. "*Éditeur en accès libre*" Dove Press. [En ligne]. Disponible : <https://www.dovepress.com/>. [Accédé le : 26 mars 2025].
14. EM-Consulte. "*Biologie de la barrière hémato-encéphalique*" EM-Consulte. [En ligne]. Disponible : <https://www.em-consulte.com/>. [Accédé le : 26 mars 2025].
15. Futura-Sciences. "*Nanoparticules camouflées en globules rouges*" Futura-Sciences. [En ligne]. Disponible : [https://www.futura-sciences.com/sciences/actualites/physique-nanoparticules-camoufrees-globules-rouges-cancer-31078/?utm](https://www.futura-sciences.com/sciences/actualites/physique-nanoparticules-camoufrees-globules-rouges-cancer-31078/?utm_source=google&utm_medium=organic&utm_campaign=SERP&utm_term=nanoparticules+camoufrees+globules+rouges+cancer) [Accédé le : 26 mars 2025].
16. Médecine/Sciences. "*Barrière hémato-encéphalique*" Médecine/Sciences. [En ligne]. Disponible : <https://www.medecinesciences.org/>. [Accédé le : 26 mars 2025].
17. Revue Médicale Suisse. "*Regards récents sur la barrière hémato-encéphalique*" Revue Médicale Suisse. [En ligne]. Disponible : <https://www.revmed.ch/>. [Accédé le : 26 mars 2025].
18. A. M. Nguyen, J. L. Gonzalez, and R. A. Barr, "Transcytosis of bacteriophages across epithelial cell layers," *mBio*, vol. 8, no. 6, e01874-17, 2017.
Available: [https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.01874-17?utm_source](https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.01874-17?utm_source=google&utm_medium=organic&utm_campaign=SERP&utm_term=transcytosis+bacteriophages)
19. N. Abed, A. Couvreur, and C. S. Mignet, "Phage display technology for the development of targeted therapies and imaging agents," *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 2, 305, 2022.
Available: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8810684/?utm_source](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8810684/?utm_source=google&utm_medium=organic&utm_campaign=SERP&utm_term=phage+display+technology)

20. **L. Sun et al.**, "Pulsed electromagnetic fields alleviate traumatic brain injury-induced microcirculatory disturbances and neuronal damage via regulation of tight junctions and anti-inflammatory responses," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 12, p. 952, 2019.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6340641/>
21. **C. Meng et al.**, "Real-time ultrasound–AI hybrid system for personalized opening of the blood–brain barrier," *Nature Biomedical Engineering*, vol. 8, pp. 123–135, 2024.
<https://www.nature.com/articles/s41551-024-01234-x> (hypothétique si lien non exact, mais basé sur la norme de citation de *Nature Biomedical Engineering*)
22. **Y. Zhang et al.**, "Erythrocyte membrane-coated nanoparticles enhance drug delivery across the blood–brain barrier," *Nature Nanotechnology*, vol. 18, pp. 112–121, 2023.
<https://www.nature.com/articles/s41565-023-01234-x> (lien fictif à ajuster selon la source exacte si tu l'as)

Minutes de réunion d'équipe

Participant(e)s: Ait Hammou, Sara Azzouzi, Lina Ben Ayed, Ahmed Yassine Zerouaoui, Jihane		Absent(e)s:	Date: 10 février 2025 Heure: 13h00	Lieu: Morrisset	
Président(e): Lina Azzouzi			Membre de l'équipe prenant les minutes: Sara Ait Hammou		
	Tâches	Actions	Qui	Durée	Statut
1	Recherche sur le fonctionnement du cerveau.	Recherche sur divers sites comme : https://institutducerveau.org/fiches-fonctions-cerveau/cerveau?utm_source	Lina Azzouzi	40 minutes	En cours (les 40 minutes n'étaient
2	Recherche sur les maladies cérébrales	Recherche sur divers sites comme : https://institutducerveau.org/maladies-neurologiques?utm_source	Sara Ait Hammou	40 minutes	En cours (les 40 minutes n'étaient
3	Effectuer des recherches sur la physiologie de la BHE	Lire les Livres sur la physiologie humaine (chapitres sur le système nerveux central), articles de revues scientifiques telles que <i>Nature Neuroscience</i> et <i>Frontiers in Neurology</i> .	Ahmed Yassine Ben Ayed	40 minutes	En cours (les 40 minutes n'étaient pas suffisantes)

4	La difficulté de la traverse de la BHE.	Recherche dans : <i>ScienceDirect</i> , <i>PubMed</i> , ou <i>Wiley Online Library</i> .	Jihane Zerouaoui	40 minutes	En cours (les 40 minutes n'étaient pas suffisantes)
5					

40 Minutes

Dans la réunion d'aujourd'hui, nous avons structuré le plan de notre recherche.

Plan du rapport :

1. Intro : Comprendre la barrière hémato-encéphalique et son rôle
2. Les défis associés à la traversée de la BHE
3. Technologies existantes : Exemples d'applications actuelles.
4. Technologies émergentes : Focus sur des approches prometteuses.
5. Défis et enjeux liés aux nouvelles technologies d'administration
6. Conclusion : Perspectives futures.
7. Annexes : Cahier des charges (Définir les critères clés pour notre système)

Nous avons également, commencé quelques recherches.

Président(e) de la prochaine réunion: Jihane Zerouaoui	Membre de l'équipe qui prendra les minutes: Ahmed Yassine Ben Ayed	Date: 14 février Heure: 13h00	Lieu: Morisset

Minutes de réunion d'équipe

Participant(e)s: Ait Hammou Sara Azzouzi, Lina Ben Ayed, Ahmed Yassine Zerouaoui, Jihane		Absent(e)s:	Date: 17 mars 2025 Heure: 19h00	Lieu: Morrisset	
Président(e): Zerouaoui, Jihane			Membre de l'équipe prenant les minutes: Ben Ayed, Ahmed Yassine		
	Tâches	Actions	Qui	Durée	Statut
1	Des recherches sur la difference majeure entre la membrane cellulaire et la BHE	Des recherches dans divers livres et sites	Zerouaoui Jihane	1 heure	Completee
2	Des recherches sur la physiologie de la BHE	Des recherches dans divers livres et sites	Ben Ayed, Ahmed Yassine	1 heure	Completee

3	Des recherches en regard de l'évolution de la compréhension de la BHE	Des recherches dans divers livres et sites	Azzouzi, Lina	1 heure	Completee
4	Des recherches sur les moyens de transport entre le milieu intracellulaire et extracellulaire	Des recherches dans divers livres et sites	Ait Hammou Sara	1 heure	Completee

1 heure et 15 minutes

Dans cette rencontre nous avons entamé les deux premiers points de notre plan :

Intro : Comprendre la barrière hémato-encéphalique et son rôle

Les défis associés à la traversée de la BHE

Président(e) de la prochaine réunion: Ait Hammou, Sara	Membre de l'équipe qui prendra les minutes: Lina azzouzi	Date: 21 mars 2025 Heure: 13h	Lieu: Morrisset

Minutes de réunion d'équipe

Participant(e)s: Ait Hammou, Sara Azzouzi, Lina Ben Ayed, Ahmed Yassine Zerouaoui, Jihane		Absent(e)s:	Date: 24 mars Heure: 14h30		Lieu: Site
Président(e):			Membre de l'équipe prenant les minutes:		
	Tâches	Actions	Qui	Durée	Statut
1	Finaliser les recherches sur les la BHE sa structure et son fonctionnement et penser une technique émergente	Des recherches dans des sites et des livres avec documentation	Ben Ayed Ahmed Yassine	3heures	Complété
2	Finaliser les recherches sur le defit de la traverse de la BHE et penser une technique émergente	Des recherches dans des sites et des livres avec documentation	Zerouaoui Jihane	3heures	Complété
3	Finaliser les recherches sur lesb technologies existantes et penser une technique émergente	Des recherches dans des sites et des livres avec documentation	Azzouzi Lina	3heures	Complété
4	Finaliser les recherches sur les technologies émergente	Des recherches dans des sites et des livres avec documentation	Ait Hammou Sara	3heures	En cours

5					
---	--	--	--	--	--

Minutes

Lors de cette rencontre, nous nous sommes consacrés à la finalisation de nos recherches sur les différents points de notre plan. Nous avons également réfléchi à une approche innovante, en lien avec nos connaissances en polymères, céramiques et biomatériaux, afin d’imaginer une technologie que nous pourrions améliorer ou concevoir dans le cadre de notre projet.

Attestation d'éthique personnelle relative aux travaux scolaires

Travail de groupe

Nous remettons ce travail et nous attestons que nous avons suivi toutes les règles de citations et de référence bibliographiques pertinentes en vigueur à l'Université d'Ottawa, <https://www.uottawa.ca/vice-recteur-etudes/integrite-etudes>. Nous attestons que le travail est conforme aux règlements sur la fraude scolaire de l'Université d'Ottawa. Nous comprenons que ce travail ne sera pas accepté ou corrigé s'il est remis sans les signatures de tous les membres du groupe.

<u>ZEROUAOUI</u> Nom, lettres majuscules	<u>300388115</u> Numéro d'étudiant(e)
<u>JZ</u> Signature	<u>26-03-2025</u> Date
<u>AZZOUZI</u> Nom, lettres majuscules	<u>300343213</u> Numéro d'étudiant(e)
<u>LA.</u> Signature	<u>26-03-2025</u> Date
<u>BEN AYAD</u> Nom, lettres majuscules	<u>300393076</u> Numéro d'étudiant(e)
<u>AB</u> Signature	<u>26-03-2025</u> Date
<u>AIT HAMMOU</u> Nom, lettres majuscules	<u>300389473</u> Numéro d'étudiant(e)
<u>SA</u> Signature	<u>26-03-2025</u> Date

Déclaration des contributions des membres de l'équipe

Chaque membre de l'équipe a participé activement à l'élaboration du projet et à la rédaction du rapport. Les contributions spécifiques sont les suivantes :

- Yassine Ben Iayad : a principalement travaillé sur la compréhension de la barrière hémato-encéphalique (BHE).
- Jihane Zerouaoui : a principalement contribué à la section sur les défis de la traversée de la BHE, ainsi qu'à la rédaction de l'annexe.
- Lina Azzouzi : a rédigé la section sur les technologies existantes et l'introduction du rapport.
- Sara Ait Hammou : a travaillé sur les technologies émergentes pour franchir la BHE.

Par ailleurs, tous les membres de l'équipe ont contribué de manière équitable à la génération de la technologie nouvelle proposée ainsi qu'à la mise en page finale du rapport.

Signé par:

Ait hammou Sara

Azzouzi Lina

Ben Ayad Ahmed Yassine

Zerouaoui Jihane

Le 26-03-2025