► La disparition du corps étranger, la possibilité d'emboliser à nouveau, la délivrance totale du médicament en un temps donné font tout l'intérêt des emboles dégradables. La réalisation de tels emboles est délicate car il faut respecter un cahier des charges contraignant (mise en suspension dans des solutions physiologiques et des produits de contraste radiologique, injection dans des cathéters), tout en garantissant une dégradation en un temps donné et la possibilité d'un chargement en chimiothérapie. Les travaux réalisés ces dernières années ont exploré diverses voies et produit des résultats suffisamment intéressants pour qu'on puisse affirmer que la révolution du dégradable a commencé en embolisation. ◀

Les nouveaux biomatériaux de l'embolisation

La grande révolution du dégradable

Alexandre Laurent¹, Laurence Moine²

¹ AP-HP, hôpital Lariboisière, département de neuroradiologie, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris, France ; Université Paris 7, France.

² Institut Galien Paris-Sud, UMR CNRS 8612, Université Paris-Sud, LabEx LERMIT, 5, rue Jean-Baptiste Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France.

laurence.moine@u-psud.fr

veineuse. Dans le cas des anévrismes artériels sacculaires², l'embole (une spire) remplit la poche anévrysmale, l'exclut du flux sanguin, et la protège d'une dilatation progressive qui mènerait à une rupture hémorragique, ou à la compression des structures voisines.

L'embolisation et ses agents d'occlusion

L'embolisation consiste à occlure volontairement des artérioles avec des emboles (particules, spires métalliques, colle acrylique, solution gélifiante, etc.) dans le but de nécroser une tumeur, arrêter une hémorragie ou exclure une malformation vasculaire.

Les emboles diffèrent selon l'application et l'effet attendu. Des particules ou des spires sont utilisées pour emboliser les tumeurs en vue d'obtenir une ischémie puis une nécrose tumorale ou pour faciliter la résection chirurgicale de tumeurs hypervascularisées à fort risque hémorragique opératoire. En cas d'hémorragie, l'embole produit par un effet mécanique une baisse de pression intra-vasculaire en amont de la fuite, ce qui favorise la formation d'un thrombus qui colmate la fuite et, à terme, la cicatrisation de la plaie. En cas de malformation vasculaire, il faut distinguer deux situations. En cas de *shunt* artério-veineux¹ (angiome et fistule artério-veineuse), l'embole (constitué de colle ou de solution gélifiante) placé en amont du *shunt* ou dans celui-ci, supprime le vol artériel et l'hyperpression

Historique des emboles

L'historique de l'évolution des emboles est assez simple. Au début de la radiologie interventionnelle dans les années 1970, l'opérateur avait à sa disposition des particules non sphériques d'alcool polyvinylique (PVA) – principalement pour l'embolisation des tumeurs – ou des particules de gélatine – principalement pour l'embolisation d'hémostase –, et des colles acryliques pour l'occlusion des malformations artério-veineuses. Dans les années 1980, une amélioration notable a été apportée par les microsphères calibrées grâce auxquelles, selon la taille utilisée, l'opérateur pouvait procéder à un ciblage vasculaire en réalisant une occlusion plus ou moins distale (artérioles de 1000 à 100 µm). Cette innovation s'est produite parallèlement au développement de micro-cathéters de plus en plus fins qui permettaient un accès artériel plus distal. En cas de tumeur par exemple, l'embole pouvait désormais être mis en place à des niveaux choisis : les afférences de la tumeur, le plexus péri-tumoral ou les vaisseaux intra-tumoraux. Les vaisseaux à destination tumorale pouvaient aussi être plus facilement occlus tout en respectant les vaisseaux destinés aux tissus normaux. Cette période a correspondu à la diffusion de la technique d'embolisation des fibromes utérins, technique proposée comme alternative mini-invasive

¹ Communication anormale entre artère et veine.

² Anévrisme en forme de sac.

Figure 1. Principe de la chimio-embolisation avec des microsphères dégradables. **A.** Dégradation des microsphères par voie enzymatique ou hydrolyse. **B.** Représentation schématique d'une injection intra-artérielle de microsphères dégradables chargées en agents anti-mitotiques. L'extrémité du cathéter est placée dans l'artère alimentant la tumeur, les microsphères sont alors injectées et vont se localiser près de la

tumeur pour s'arrêter au niveau du vaisseau où le diamètre est similaire au leur. Lors de la dégradation des microsphères, le produit de chimiothérapie va être libéré au sein de la tumeur et le flux sanguin sera rétabli pour permettre une nouvelle chimio-embolisation.

à la chirurgie (hystérectomie). La technique d'embolisation a aussi bénéficié de l'image de sécurité qu'apportait le contrôle de la dévascularisation par le choix de la taille des microsphères.

Dans les années 1990, les colles acryliques (d'utilisation délicate) ont été supplantées par les solutions gélifiantes à base de polymère en solution dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), un solvant polaire organique, mais l'innovation principale de cette période a été l'apparition de microsphères chargées de drogues cytostatiques qu'elles libéraient progressivement. L'embolisation des tumeurs a pris un essor considérable avec ces « chimiosphères » qui ont été utilisées avec succès dans le traitement du carcinome hépatocellulaire non opérable et d'autres tumeurs hépatiques malignes (métastases hépatiques d'origine colorectale non résécables, tumeurs endocrines digestives, cholangiocarcinomes intrahépatiques).

La révolution du dégradable

Depuis une dizaine d'années, on assiste à une volonté de transformation de toutes les microsphères, chargeables ou non, pour qu'elles soient totalement dégradées une fois leur rôle thérapeutique accompli. Les équipes de recherche et les industriels se sont mobilisés pour transformer les produits d'embolisation en implants temporaires. La demande pour cette transformation repose sur des arguments communs à d'autres implants, comme les matrices d'ingénierie tissulaire ou les stents, par exemple. En embolisation, la résorption de l'embole vise à garantir une recanalisation. Elle permet, par exemple, de répéter l'embolisation de tumeurs récidivantes (Figure 1). Dans les suites d'une embolisation utérine pour fibromes, elle restitue aux artères utérines une fonctionnalité normale qui leur permettra de se dilater pendant la grossesse pour assurer la croissance fœtale. La récupération d'artères fonctionnelles facilitera également la cicatrisation de plaies vasculaires ou la résorption de tumeurs nécrosées. Enfin, la disparition du matériau à court terme réduira l'intensité et la durée de

la réaction inflammatoire qui se développe en réponse à la présence du corps étranger, inévitable avec tous les matériaux implantables.

Cette évolution vers les emboles dégradables est un défi. Elle suppose que soit accomplie une révolution dans la conception et la fabrication des biomatériaux. Il s'agit en effet de créer des biomatériaux qui satisfassent plusieurs types d'exigences, difficiles à concilier. Il faut s'assurer dès la conception que seront garantis : (1) le respect d'impératifs spécifiquement liés à l'administration *via* des cathéters dont les plus fins peuvent avoir un diamètre interne de quelques centaines de micromètres ; (2) l'exécution de fonctions thérapeutiques de plus en plus ambitieuses en raison de la nature plus variée (anti-cancéreuse, anti-inflammatoires, anti-angiogéniques, antalgiques, etc.) et plus exigeante (anticorps monoclonaux, immunotoxines) des principes actifs à délivrer de façon contrôlée ; (3) la disparition contrôlée du matériau porteur sans débris ni toxicité pour l'organisme ; et enfin (4) la détermination d'un procédé de stérilisation adéquat pour préserver les caractéristiques mentionnées ci-dessus et qui soit sans effet nocif vis-à-vis de l'organisme. À la notion d'implant se substitue désormais le concept de vecteur temporaire.

Nous décrirons à l'aide d'exemples les essais de réalisation de ces emboles dégradables, les difficultés rencontrées et leurs limites.

Les agents d'occlusion dégradables actuellement sur le marché

Malgré une demande croissante, peu d'agents d'embolisation dégradables sont accessibles commercialement (Tableau 1).

Produit	Nature	Matériau	Taille	Mécanique	Temps de dégradation
Commercial					
Gelfoam® (Pfizer)	Naturel	Gélatine	Particules polydisperses	Souple, déformable	Jours/semaines
Embocept® (Pharmacept)	Naturel	Amidon	50 µm	Élastique	< 60 minutes
Occlusin®500 (BTG)	Synthétique	poly(acide lactique-co-acide glycolique), PLGA	150-212 µm	Rigide	Environ 6 mois
En développement					
Gel-Bead® (Vascular Solutions)	Naturel	Gélatine	100 à 1 000 µm	Souple, déformable	< 1 mois
Resosphere (Embomedics)	Naturel	Cellulose / chitosane	100 à 1 200 µm	Élastique	Ajustable de 10 jours à plusieurs mois
Biosphere Medical (Merit Medical)	Synthétique	Acrylate d'hydroxyéthyle	100 à 1 200 µm	Élastique	Ajustable de quelques heures à 1 mois
Bioresorbable Radiopaque Embolization microsphere BREMS® (REVA)	Synthétique	Polycarbonate	100 à 700 µm	Élastique	> 2 mois
ResMic® (Occlugel)	Synthétique	Méthacrylate de poly(éthylène glycol)	100 à 1 200 µm	Élastique	Ajustable de 24 h à 12 mois

Tableau I. Agents d'occlusion dégradables actuellement sur le marché et en développement.

La gélatine

L'agent d'embolisation dégradable le plus ancien, développé dans les années 1960-1970 et encore largement utilisé aujourd'hui pour les hémostases, est l'éponge de gélatine. Cet agent est commercialisé sous la forme de plaques destinées à être découpées manuellement de façon extemporanée, ou sous la forme de poudre sèche ou de particules en suspension (Spongel®, Gelpart®, etc.). Selon la méthode de préparation (broyage, découpage, raclage), la dimension des particules obtenues peut varier de 500 à 2 000 µm avec parfois une fraction importante d'entre elles ayant un diamètre inférieur à 500 µm [1]. Malgré le tamisage, aucune calibration n'est possible à cause de leur forme irrégulière et de leur tendance à s'agglomérer [2]. Après injection, elles produisent une occlusion mécanique incomplète de la lumière vasculaire et une occlusion biologique par activation de la coagulation. Une réaction inflammatoire à corps étranger se développe secondairement qui aboutit à la dégradation de la particule en quelques jours ou semaines. La recanalisation qui en résulte est en général effective mais partielle en moins d'un mois [3]. La gélatine ne peut être chargée d'agents cytostatiques.

Les microsphères d'amidon

Pour limiter le temps d'occlusion, des microsphères d'amidon (Spherex®, Embocept®) sont proposées pour réaliser des embolisations temporaires. Ces microsphères ne sont disponibles que dans une gamme de taille restreinte (diamètre inférieur à 100 µm) ce qui limite leur utilisation. Ces agents d'embolisation se dégradent très rapidement, en quelques dizaines de minutes sous l'action des amylases, produisant une restauration du flux sanguin en 60 à 80 minutes, un temps habituellement trop court pour conduire à une ischémie-nécrose tumorale [4]. En général, ces microsphères sont co-administrées avec des produits de chimio-embolisation [5].

Les microsphères de PLGA

Récemment, les premières microsphères d'embolisation dégradables à base de polymères synthétiques ont reçu l'agrément de la FDA (*Food and Drug Administration*)

pour l'embolisation des fibromes utérins. L'utilisation de polymères synthétiques hydrolysables comme matériau d'embolisation permet de s'affranchir de la dégradation par voie enzymatique peu prédictible car dépendant de la concentration locale en enzymes qui varie en fonction de nombreux facteurs (inflammation, patient, etc.).

Ces microsphères, commercialisées sous le nom de Occlusin®500 par la société Biocompatibles UK Ltd (BTG Group), sont constituées de poly(acide lactique-co-acide glycolique) (PLGA) enrobées de collagène [6]. Les PLGA appartiennent à la classe des poly- α -hydroxy esters qui sont les polyesters synthétiques les plus répandus. La dégradation normale de ces polymères résulte d'une simple hydrolyse à pH neutre, sans intervention d'enzymes. Selon la composition du polymère (sa masse molaire, le ratio lactide/glycolide, la stéréochimie des monomères), la taille et l'épaisseur de l'échantillon, l'hydrolyse peut être réalisée en quelques mois. Cette vitesse de dégradation contrôlable est d'un grand intérêt pour les applications biomédicales et pharmaceutiques. Néanmoins, dans le domaine de l'embolisation, la dégradation *in vivo* des Occlusin®500 est trop lente (de 3 à 6 mois) et elle est associée à une réaction inflammatoire chronique qui peut empêcher un retour fonctionnel du vaisseau en dépit de la disparition de l'agent d'embolisation. À 6 mois, aucune recanalisation n'est observable. En outre, les microsphères de PLGA, de par leur module de Young³ élevé, sont des billes rigides, ce qui signifie qu'elles ne peuvent se déformer pour être injectées au travers d'un cathéter ayant un diamètre inférieur au leur et reprendre leur forme après l'injection. C'est principalement pour cette raison qu'elles ne sont disponibles qu'en petite taille (entre 150 et 212 μm) qui est inférieure au diamètre interne des micro-cathéters utilisés.

Les agents d'occlusion dégradables en développement

L'évolution des agents d'embolisation dégradables est relativement lente comparée à leurs homologues non dégradables. Pour combler ce retard, plusieurs laboratoires développent actuellement des microsphères dégradables afin de répondre au mieux aux exigences précédemment décrites (c'est-à-dire des microsphères qui sont calibrées, élastiques, chargeables, biocompatibles et avec un temps de dégradation contrôlé et reproductible) (Tableau I).

Les microsphères dégradables à base de polymères naturels

Les polymères naturels sont extraits de ressources abondantes et économiques. Beaucoup d'entre eux possèdent une excellente biocompatibilité, sauf certains qui sont immunogènes, et leurs produits de dégradation ne sont la plupart du temps ni toxiques, ni immunogènes. C'est donc naturellement que ces matériaux ont été envisagés pour l'embolisation temporaire.

Ohta *et al.* [7, 8] ont repris l'idée originale de Tabata et Ikada [9] en réalisant des microsphères à partir de la gélatine. Ils s'affranchissent ainsi des problèmes de ciblage non sélectif rencontrés classiquement avec les particules de gélatine découpées à la main. Toutefois, l'étude menée en 2007 à partir de microsphères préparées dans trois gammes

de tailles (35–100 μm , 100–200 μm et 200–300 μm) a montré que malgré une embolisation ciblée à J0, les microsphères avaient migré plus profondément dans l'artère après 3 jours. Cette étude n'a par ailleurs pas permis de définir de façon correcte le temps de dégradation de ces microsphères dans l'espace vasculaire. Cependant, en 2014, ces microsphères ont obtenu de la FDA l'autorisation de mise sur le marché.

En se basant sur les propriétés spécifiques des polysaccharides, Weng *et al.* ont récemment développé, au sein de la société Embomedics, différentes microsphères dégradables et chargeables en molécules de chimiothérapie. Ces microsphères reposent sur l'assemblage spécifique de deux polymères naturels complémentaires : le carboxyméthylchitosane⁴ et la carboxyméthylcellulose⁵ oxydée à différents degrés [10]. La dégradation de ces microsphères résulte de l'action simultanée du lysozyme sur les liaisons glycosidiques et de l'hydrolyse sur le réticulant reliant les chaînes de polysaccharides entre elles. En modulant le degré d'oxydation de la cellulose, les vitesses de dégradation *in vitro* peuvent varier de 10 jours à plusieurs mois. Les microsphères se dégradant le plus rapidement ont été évaluées *in vivo* dans un modèle d'embolisation rénale développé chez le lapin [11, 12]. Une recanalisation partielle concomitante à la dégradation des microsphères a été observée à J3 puis J7 mais aucune quantification n'a été réalisée, ce qui aurait permis d'infirmer ou d'affirmer l'existence d'une recanalisation complète à J30. L'aspect de la recanalisation observée est lié, tout comme pour les microsphères de gélatine, à une migration plus distale des microsphères de polysaccharides vers l'aval, en distalité des artères, du fait de la perte progressive de leur propriété mécanique et de la diminution de leur taille. Une réponse inflammatoire à corps étranger a été visualisée par des analyses histologiques tout au long de l'étude (de J0 à J30), accompagnée d'une augmentation progressive de la fibrose, ce qui laisse supposer que la recanalisation restera à terme incomplète. Ces microsphères sont chargeables en doxorubicine⁶ par interaction ionique avec les groupements carboxyliques fixés sur la cellulose et le chitosane [13, 14]. Les taux de chargement sont similaires à ceux des microsphères non dégradables (DC Bead®). Le profil de libération peut être contrôlé, comme le profil de dégradation, par le degré d'oxydation de la cellulose. Aujourd'hui,

³ Mesure de l'élasticité.

⁴ Un dérivé du chitosane issu de la chitine, un polymère de N-acétylglucosamine.

⁵ Un dérivé de la cellulose, un polymère de glucose.

⁶ La doxorubicine est un antibiotique anthracyclinique aux effets anticancéreux et cytotoxiques.

Figure 2. Angiogrammes du rein de porc avant embolisation, 10 minutes et 7 jours post-embolisation avec le comptage des segments artériels à chaque niveau de bifurcation (du niveau 1 - tronc principal de l'artère rénale - au niveau 12 - artérioles les plus distales). Les angiogrammes ont été obtenus avec des reins embolisés avec des microsphères dégradables de taille 700-900 μm . À 10 minutes, l'angiogramme montre l'arrêt du flux sanguin dans le pôle du rein inférieur embolisé. À 7 jours, après dégradation des microsphères, le flux sanguin est rétabli.

des études précliniques sont en cours pour la demande d'obtention de l'agrément par la FDA de ces microsphères.

Ces deux systèmes à base de polymères d'origine naturelle présentent des avantages incontestables. Ce sont des hydrogels biocompatibles avec des propriétés mécaniques adéquates pour l'embolisation et ils sont chargeables en molécules de chimiothérapie. Néanmoins, leur dégradation incomplète, même après 30 jours (présence de fragments dans les thrombus ou phagocytés), accompagnée d'une réaction inflammatoire chronique et d'une artérite peut empêcher un retour fonctionnel des vaisseaux occlus. De façon plus générale, les polymères naturels ont aussi quelques désavantages comme leur possible immunogénicité, la possibilité de transmettre des maladies en fonction de l'organisme dont ils sont originaires, et les variations d'un lot à l'autre qui peuvent compromettre la reproductibilité lot à lot de ces agents d'embolisation.

Les microsphères dégradables à base de polymères synthétiques

Les polymères naturels n'étant pas adaptés à toutes les utilisations, les polymères synthétiques se sont largement développés au cours des dernières décennies pour répondre à des demandes plus précises. Ils peuvent être adaptés ou modifiés sur mesure afin de proposer les propriétés mécaniques et/ou chimiques adéquates à un besoin spécifique. De plus, il est important de noter que, contrairement aux polymères naturels, les polymères synthétiques sont très peu immunogènes et leurs sources d'approvisionnement sont constantes.

Les premières microsphères d'embolisation dégradables développées à partir de polymères synthétiques sont les Occlusin®500. Elles sont préparées à partir de PLGA (poly[acide lactique-co-acide glycolique]), un polymère dégradable très largement répandu dans le secteur bio-

médical mais dont les caractéristiques (hydrophobie, module d'Young élevé, temps de dégradation supérieur à 3 mois) ne sont pas adaptées au protocole d'embolisation temporaire. Pour contourner les limitations de ces polymères hydrophobes, la société Biosphere Medical (aujourd'hui Merit Medical systems, Inc) a breveté en 2004 la synthèse d'une microsphère dégradable hydrophile à partir d'acrylate d'hydroxyéthyle et d'un réticulant hydrolysable [15]. Cette microsphère a été testée sur l'animal mais n'a jamais été commercialisée [16]. Un an plus tard, une équipe universitaire américaine menée par J. Zeltinger a breveté la synthèse de microsphères dégradables radio-opaques [17]. Ces microsphères sont composées de dérivés iodés de tyrosyl tyrosine éthyl ester et de poly(éthylène glycol) couplés par des liaisons carbonates dégradables. Ce type de liaison étant relativement résistant à l'hydrolyse, le temps de dégradation *in vitro* et *in vivo* de ces microsphères est long, de l'ordre du mois. Ainsi, 60 jours après l'embolisation du rein chez le porc, des résidus de microsphères sont toujours visibles lors des analyses histologiques. Ces microsphères n'ont pas été testées chez l'homme.

Dans le but de réduire le temps de dégradation des microsphères et ainsi limiter le temps d'occlusion des vaisseaux avant l'apparition d'une réaction inflammatoire chronique qui pourrait restreindre la recanalisation, Louguet *et al.* ont développé des microsphères hydrolysables à base de méthacrylate de poly(éthylène

glycol) dégradables en 24 à 48 h *in vitro* et *in vivo* [18]. C'est un matériau souple, hydrophile, biocompatible et rendu dégradé grâce à la présence de réticulants hydrolysables à base de PLGA au sein du réseau polymère. Le chargement de chimiothérapie est assuré par l'introduction de monomères ioniques et leur libération est contrôlée par la force des interactions ioniques et par la vitesse de dégradation [19]. Ces microsphères, préparées selon le même procédé que celui utilisé pour les microsphères non dégradables commerciales Embosphere® et DC Bead®, sont disponibles dans une large gamme de tailles variant de 50 à 1 200 µm pour permettre à l'opérateur de cibler différentes tailles de réseaux vasculaires tumoraux ou non tumoraux. L'embolisation des artères rénales chez le porc avec des microsphères de différentes tailles se dégradant en 24 h a permis de montrer que le ciblage du niveau de l'occlusion était possible selon la taille. Après 7 jours, la dégradation des microsphères est totale, sans aucune inflammation résiduelle. La recanalisation est complète pour les artères proximales et incomplète pour les artères distales (Figure 2). Par comparaison, les particules de gélatine prises comme contrôle, obstruent indifféremment petites et grosses artères et suscitent à la fois une réaction inflammatoire à corps étranger et une recanalisation incomplète, quel que soit le niveau artériel [20]. Dans une deuxième étude réalisée chez la brebis chez laquelle les artères utérines ont été embolisées, des résultats similaires ont été obtenus (dégradation totale, absence de réaction inflammatoire et recanalisation à 7 jours) [21]. De plus, et de façon très intéressante, il a été montré que le niveau de nécrose de l'utérus était similaire à celui du groupe contrôle composé de microsphères non dégradables. Cela suggère que le temps d'occlusion des artères utérines avec les microsphères dégradables est suffisant pour obtenir une ischémie satisfaisante pour des applications cliniques (par exemple embolisation de fibrome utérin). Aujourd'hui, ces microsphères sont en développement industriel. Les premiers essais sur l'homme sont prévus en 2017.

Conclusion et perspectives

Le champ de l'embolisation est désormais ouvert au dégradable. Il est possible de préparer des microsphères dégradables calibrées qui sont chargeables ioniquement, injectables dans des microcathéters, qui se dégradent sans inflammation et garantissent une recanalisation. Il reste maintenant à trouver comment charger ces emboles dégradables avec des anticancéreux non ioniques (ce qui est le cas pour la majorité d'entre eux), et à les charger avec des médicaments d'autres classes (antalgiques, anti-inflammatoires, anti-angiogéniques) pour élargir le champ des applications de la chimioembolisation. ♦

SUMMARY

The new biomaterials of embolization: the shift to degradable

During the last decade, the interest of degradable embolics has considerably grown as alternatives for the currently-used permanent embolics: no permanent foreign body, recanalisation for repeat embolization, complete drug delivery in chemoembolization. Their design is not trivial since a lot of requirements need to be satisfied. The degradable embolics

should be easily suspended in physiological solutions and contrast media, injectable in catheters with small internal lumen and they have to recover their size and shape after injection, as for any embolic. Moreover, they need to be loadable with various drugs, and their degradation has to be achieved in a given time before the onset of a chronic inflammatory response and vessel wall remodeling. Various approaches have been tested on diverse materials over the last years and have produced interesting results that make it possible to claim that the revolution of the degradable embolic has begun. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs sont inventeurs dans un brevet de matériau synthétique dégradable (Implantable bio-resorbable polymer US 9360804 B2, April 26, 2016) dont les propriétaires sont le CNRS, l'APHP, les universités Paris 7 et Paris 11 et Occlugel.

RÉFÉRENCES

1. Katsumori T, Kasahara T. The size of gelatin sponge particles: differences with preparation method. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006 ; 29 : 1077-83.
2. Abada HT, Golzarian J. Gelatine sponge particles: handling characteristics for endovascular use. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007 ; 10 : 257-60.
3. Laurent A, Wassef M, Saint Maurice JP, et al. Arterial distribution of calibrated tris-acryl gelatin and polyvinyl alcohol microspheres in a sheep kidney model. *Invest Radiol* 2006 ; 41 : 8-14.
4. Forsberg JO. Transient blood flow reduction induced by intra-arterial injection of degradable starch microspheres. Experiments on rats. *Acta Chir Scand* 1978 ; 144 : 275-81.
5. Wasser K, Giebel F, Fischbach R, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases of colorectal carcinoma using degradable starch microspheres (Spherex®): personal investigations and review of the literature. *Radiology* 2005 ; 45 : 633-43.
6. Owen RJ, Nation PN, Polakowski R, et al. A preclinical study of the safety and efficacy of Occlusin 500 artificial embolization device in sheep. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012 ; 35 : 636-44.
7. Ohta S, Nitta N, Takahashi M, et al. Degradable gelatin microspheres as an embolic agent: an experimental study in a rabbit renal model. *Korean J Radiol* 2007 ; 8 : 418-28.
8. Ohta S, Nitta N, Watanabe S, et al. Gelatin microspheres: correlation between embolic effect/degradability and cross-linkage/particle size. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013 ; 36 : 1105-11.
9. Tabata Y, Ikada Y. Synthesis of gelatin microspheres containing interferon. *Pharm Res* 1989 ; 6 : 422-7.
10. Weng L, Le HC, Talaie R, Golzarian J. Bioresorbable hydrogel microspheres for transcatheter embolization: preparation and in vitro evaluation. *J Vasc Interv Radiol* 2011 ; 22 : 1464-70.
11. Weng L, Rusten M, Talaie R, et al. Calibrated bioresorbable microspheres: a preliminary study on the level of occlusion and arterial distribution in a rabbit kidney model. *J Vasc Interv Radiol* 2013 ; 24 : 1567-75.
12. Weng L, Seelig D, Rostamzadeh P, Golzarian J. Calibrated bioresorbable microspheres as an embolic agent: an experimental study in a rabbit renal model. *J Vasc Interv Radiol* 2015 ; 26 : 1887-94.
13. Weng L, Le HC, Lin J, Golzarian J. Doxorubicin loading and eluting characteristics of bioresorbable hydrogel microspheres: in vitro study. *Int J Pharm* 2011 ; 409 : 185-93.
14. Weng L, Rostamzadeh P, Nooryshokry N, et al. In vitro and in vivo evaluation of biodegradable embolic microspheres with tunable anticancer drug release. *Acta Biomater* 2013 ; 9 : 6823-33.
15. Schwarz A, Zhang H. Embolization using degradable crosslinked hydrogels. Brevet WO/03/094930, novembre 2003.
16. Schwarz A, Zhang H, Metcalfe A, et al. Transcatheter embolization using degradable crosslinked hydrogels. *Biomaterials* 2004 ; 25 : 5209-15.
17. Brandom D, Schmid E, Zeltinger J, et al. Inherently radiopaque polymeric products for embolotherapy. Brevet WO/2005/030268, avril 2005.

RÉFÉRENCES

18. Louguet S, Verret V, Bédouet L, et al. Poly(ethylene glycol) methacrylate hydrolyzable microspheres for transient vascular embolization. *Acta Biomater* 2014 ; 10 : 1194-205.
19. Bédouet L, Verret V, Louguet S, et al. Anti-angiogenic drug delivery from hydrophilic resorbable embolization microspheres: an in vitro study with sunitinib and bevacizumab. *Int J Pharm* 2015 ; 484 : 218-27.
20. Maeda N, Verret V, Moine L, et al. Targeting and recanalization after embolization with calibrated resorbable microspheres versus hand-cut gelatin sponge particles in a porcine kidney model. *J Vasc Interv Radiol* 2013 ; 24 : 1391-8.
21. Verret V, Pelage JP, Wassef M, et al. A novel resorbable embolization microsphere for transient uterine artery occlusion: a comparative study with trisacryl-gelatin microspheres in the sheep model. *J Vasc Interv Radiol* 2014 ; 25 : 1759-66.

TIRÉS À PART

L. Moine