

Un implant innovant pour le traitement d'insuffisances cardiaques conçu à l'Université de Technologie de Compiègne en collaboration avec l'Hôpital Henri Mondor et le CNRS

Anne-Virginie Salsac applique la simulation numérique et les techniques expérimentales de la mécanique des fluides à l'étude de la circulation sanguine dans les petits et grands vaisseaux sanguins. Alliant recherche fondamentale et appliquée, ses travaux débouchent sur des solutions thérapeutiques novatrices. Récemment, elle a contribué à la conception d'un nouvel implant destiné à la réparation en chirurgie mini-invasive de la valve mitrale en collaboration avec l'Hôpital Henri Mondor et le CNRS.

Au sein du [laboratoire Biomécanique et Bioingénierie](#) (BMBI), unité mixte de [l'Université de Technologie de Compiègne](#) (UTC) et du [Centre national de la recherche scientifique](#) (CNRS), Anne-Virginie Salsac est directrice de recherche CNRS et dirige [l'équipe Interaction fluides structures biologiques](#) (IFSB), qui s'intéresse à la modélisation numérique et expérimentale du système cardiovasculaire et à diverses modalités innovantes d'intervention thérapeutique.

Dès son arrivée en 2007 au BMBI, Anne-Virginie Salsac a travaillé sur la simulation numérique des micro-écoulements dans les vaisseaux sanguins. Elle a ainsi contribué au développement de nouveaux outils logiciels pour simuler les interactions fluides-structures, et s'est intéressée en particulier au comportement de microcapsules, destinées au transport de molécules thérapeutiques ou prophylactiques, dans les micro-vaisseaux¹. Tous ces travaux ont été adossés à des études expérimentales : des études microfluidiques ont permis d'étudier la déformation des microcapsules dans des microcanaux et d'identifier les propriétés mécaniques de leur membrane par comparaison aux résultats fournis par la modélisation numérique^{2,3}. Anne-Virginie Salsac a également travaillé sur des phénomènes jusqu'alors peu explorés comme la rupture des microcapsules ou le relargage de leur contenu par « sonication » (stimulation sonore)⁴.

Dans le prolongement de sa thèse en biomécanique des fluides obtenue à l'Université de Californie à San Diego, en double tutelle avec le LadHyX (École Polytechnique/CNRS), Anne-Virginie Salsac a continué à s'intéresser aux écoulements dans les grandes artères et dans le cœur, en s'appuyant à nouveau sur les avantages complémentaires de l'approche numérique et de l'expérimentation. Elle s'est ainsi penchée sur diverses approches endovasculaires (via cathéter) pour la thérapie de pathologies cardiovasculaires, comme le traitement de sténoses apparaissant sur des fistules artérioveineuses⁵ (courts-circuits vasculaires), qu'elle a exploré par simulation numérique, ou l'embolisation (obstruction) de vaisseaux sanguins par injection de

¹ Walter J., Salsac A.-V., Barthès-Biesel D., Le Tallec P. [Coupling of finite element and boundary integral methods for a capsule in a Stokes flow](#). *Int. J. Numer. Meth. Engr.* 83: 829-850 (2010). DOI : 10.1002/nme.2859

² Gires P.-Y., Barthès-Biesel D., Leclerc E., Salsac A.-V. [Transient behavior and relaxation of microcapsules with a cross-linked serum albumin membrane](#). *J Mech Behav Biomed Mater.* 58, 2-10 (2016). DOI : 10.1016/j.jmbbm.2015.09.008

³ Leclerc E., Barthès-Biesel D., Salsac A.-V., Chu T.X. (2011) Procédé et système de production de microcapsules calibrées. WO2012143546, US9737864, EP2699339.

⁴ Zhang L., Salsac A.-V. [Can sonication enhance release from liquid-core capsules with a hydrogel membrane?](#) *J. Coll. Interf. Sci.* 368: 648-654 (2011). DOI : 10.1016/j.jcis.2011.11.038

⁵ Decorato I., Salsac A.-V., Legallais C., Alimohammadi M., Diaz-Zuccarini V., Kharboutly Z. [Numerical simulation of the treatment of an arterial stenosis in an arteriovenous fistula by balloon-angioplasty](#). *Cardiovasc. Eng. Technol.* 5(3), 233-243 (2014). DOI : 10.1007/s13239-014-0185-7

biocolles liquides⁶, qu'elle a étudiée par des expériences *in vitro*, cette technique mini-invasive étant prometteuse pour traiter des anomalies vasculaires (malformations, varices, fistules, tumeurs...).

Plus récemment, Anne-Virginie Salsac a co-encadré un ambitieux projet de conception d'un implant cardiaque innovant, destiné à traiter un certain type d'insuffisance cardiaque affectant la valve mitrale et breveté⁷ depuis peu par l'UTC, le CNRS et l'[Assistance Publique – Hôpitaux de Paris](#) (APHP). Cette aventure commence en 2014, lorsque le Professeur Jean-Paul Couetil, chef du service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, et son collègue le Docteur Eric Bergoënd, tous deux chirurgiens cardiaques au CHU Henri Mondor de Créteil, contactent les chercheurs du BMBI pour leur exposer leur concept d'un nouveau type d'implant cardiaque afin qu'ils puissent les aider à concrétiser leur idée.

L'implant est destiné à la valve mitrale, une sorte de double clapet anti-retour qui permet au sang de s'écouler de l'oreillette gauche vers le ventricule gauche, mais pas en sens inverse. Quand elle est déformée, ses deux feuillets (valvules) ne sont plus en vis-à-vis, et au cours de la contraction une partie du sang reflue dans l'oreillette, avec pour conséquence une perte d'efficacité de la pompe cardiaque. Pour remplacer ou réparer cette valve déficiente, l'option radicale reste la chirurgie à cœur ouvert. Pour éviter la thoracotomie (ouverture du thorax), on intervient aujourd'hui de manière « mini-invasive », par voie transcutanée, c'est-à-dire à l'aide d'un long tube souple (cathéter) inséré dans la veine fémorale au niveau de l'aîne. La technique en vigueur consiste à poser une sorte de pince (MitraClip du laboratoire Abbott), qui maintient face à face les deux feuillets de la valve. Cela favorise leur contact sans le garantir, mais perturbe le fonctionnement de la valve et l'écoulement sanguin.

L'approche innovante développée consiste à rétablir l'étanchéité de la valve en fixant sur l'un de ses feuillets un ballonnet gonflable, par voie transcutanée. Un prototype de cet implant, réalisé par impression 3D, a été testé *in vitro* sur une valve bioartificielle, ouvrant la voie à des études précliniques plus avancées.

La conception de ce dispositif a été menée par l'équipe-projet Rénovalve, réunissant les chirurgiens cardiaques Jean-Paul Couetil et Eric Bergoënd, Anne-Virginie Salsac et des collègues de l'UTC, ainsi que des groupes pluridisciplinaires d'étudiants de l'UTC (bac+3 à bac+5), ce qui en fait toute l'originalité. Parmi eux, Adrien Laperrousaz, co-signataire du brevet national, a été lauréat du concours national I-LAB (BPI – MESRI) en 2015 et a obtenu une bourse pour faire avancer le projet. Le brevet, déposé en 2018, a été obtenu en septembre dernier, et est en cours de demande d'extension internationale. Pour valoriser cette invention, la création d'une start-up est envisagée. Mais la solution pourrait également prendre la forme d'un accord avec un industriel existant. Des discussions en ce sens sont en cours avec plusieurs prétendants.

La qualité des recherches de Anne-Virginie Salsac lui a valu en 2015 une médaille de bronze du CNRS. La même année, elle s'est vu attribuer deux trophées (de l'innovation et du public) des Femmes en Or. Anne-Virginie Salsac a par ailleurs reçu la médaille de l'Ordre National du Mérite en 2016. Enfin elle a obtenu en 2017 une bourse ERC Consolidator.

⁶ Li Y., Barthès-Biesel D., Salsac A.-V. *J Mech Behav Biomed Mater.* 74, 84–92 (2017). DOI : 10.1016/j.jmbbm.2017.05.023

⁷ Couetil J.-P., Bergoend E., Laperrousaz A., Salsac A.-V. Implant pour valve cardiaque. Brevet national, FR1858233, 2018

Partenaires du projet

[Anne-Virginie Salsac](#) est directrice de recherche CNRS et dirige l'équipe Interaction fluides structures biologiques (IFSB), au sein du laboratoire Biomécanique et bioingénierie (BMBI, Université de Technologie de Compiègne/CNRS).

Anne-Virginie Salsac en quelques dates :

1997-2000	INP-Ense3 (École nationale supérieure de l'énergie, l'eau et l'environnement).
2000-2005	Thèse à UCSD (University of California at San Diego) & LadHyx (École Polytechnique).
2005	Postdoc au Laboratoire de mécanique du solide (École Polytechnique/CNRS).
2006-2007	<i>Lecturer</i> à UCL (University College London).
2007-2018	Chercheuse CNRS au laboratoire Biomécanique et bioingénierie (UTC/CNRS).
Depuis 2011	Responsable de l'équipe Interaction Fluides Structures Biologiques (IFSB).
2015	Médaille de bronze du CNRS.
2015	Trophées de l'innovation et du public des Femmes en Or.
2016	Médaille de l'Ordre National du Mérite.
2017	Bourse ERC Consolidator.
Depuis 2018	Directeur de recherche CNRS au laboratoire Biomécanique et bioingénierie (UTC/CNRS).

Adrien Laperrousaz, ingénieur Systèmes Mécaniques issu de l'UTC, est codirigeant de la société 3D-Leman. Parmi tous les étudiants ayant contribué au projet de création de l'implant cardiaque, il a joué un rôle essentiel en suivant le projet dans la durée et en s'y investissant pleinement.

Adrien Laperrousaz en quelques dates :

2009	Bac STI génie mécanique.
2012	DUT génie mécanique et productique.
2015	Lauréat du concours national I-LAB (BPI – MESRI) pour le projet d'implant de réparation.
2016	Diplôme d'ingénieur, génie des systèmes mécaniques, UTC.
Depuis 2017	Co-dirigeant de l'entreprise 3D-LEMAN (développement de produits industriels).
Depuis 2019	Co-dirigeant de l'entreprise Sous-traiter.fr (gestion de la chaîne de distribution).

Jean-Paul Couetil, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH), est chirurgien cardiaque, ancien chef du service de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire au CHU Henri Mondor de Créteil, AP-HP. Il travaille actuellement au Centre cardiologique du Nord à Paris et poursuit une activité privée et collaborative en Algérie, au Maroc et en Afrique de l'Ouest. Il est expert en chirurgie cardiaque des coronaires, valves et de la crosse aortique chez l'adulte, ainsi qu'en transplantation cardiaque, cardio-pulmonaire, multi-organes et assistances circulatoires. Il est spécialisé dans les réparations valvulaires mitrales et aortiques (plasties mitrales) sous vidéoscopie et en chirurgie mini invasive. Il a développé plusieurs nouvelles techniques opératoires en chirurgie cardiaque et transplantation pulmonaire. Il est l'inventeur d'instruments chirurgicaux et récemment d'un dispositif implantable breveté pour l'assistance circulatoire. Il travaille avec « la Chaîne de L'espoir » à vocation humanitaire. Il a collaboré avec de nombreux services de chirurgie cardiaque au Moyen Orient et en Afrique du Nord pour le développement de la chirurgie valvulaire mitrale de 1996 à 2020.

Jean-Paul Couetil en quelques dates :

1984	Doctorat en médecine.
1985-1987	Chef de clinique, hôpital Broussais, Paris VI.
1988	Senior registrar, Cambridge Angleterre, Papworth hospital.
1990	Directeur du programme transplantation cardio-pulmonaire et pulmonaire, hôpital Broussais.
1991	Première transplantation cardio-pulmonaire et hépatique chez l'enfant (première mondiale).
1993	Première bipartition pulmonaire et transplantation lobaire chez l'adulte et l'enfant (première mondiale).
1993	Prix Henri Mondor de l'Académie des Sciences, Paris.
1994	Prix et remise de la Clepsydre d'or Tieste, Italie.
1995	Première transplantation lobaire pulmonaire à partir de donneurs vivants en France.
1999	Professeur des Universités.
2003-2010	Création du service de chirurgie cardiaque, Hôpital Militaire Zayed, Abu Dhabi et Chef du service.
2010-2018	Chef de service chirurgie cardiaque Hôpital Henri Mondor, Créteil.
2019	Création de la Start-up Novaflow pour le développement de deux brevets.

Eric Beroënd, Praticien Hospitalier (PH), est chirurgien cardiaque au sein du service de cardiologie du CHU Henri Mondor de Créteil. Ses domaines d'expertise sont la conservation/réparation de la valve aortique, la réparation de la valve mitrale, les approches mini-invasives et la chirurgie des troubles du rythme. Il est membre du Collège français de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire, de la Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire et de la Société française de cardiologie. Outre la collaboration avec le laboratoire BMBI, il participe au sein du laboratoire de recherche chirurgicale de l'hôpital Henri Mondor–UPEC au développement d'une prothèse valvulaire tricuspide percutanée, et est actionnaire de la start-up TRICares (Munich, GmbH), qui la développe. Il effectue par ailleurs des activités de consultant pour Atricure Europe BV.

Eric Beroënd en quelques dates :

2004	Docteur en médecine, Tours.
2004	Chirurgien généraliste, Tours.
2006	Chirurgien thoracique et cardio-vasculaire, Tours.
2005-2010	Chef de clinique/assistant des hôpitaux puis PHC, Tours.
2010	Praticien hospitalier au sein du GH Henri Mondor à Créteil (APHP).
2017	Accréditation en chirurgie thoracique et cardio-vasculaire par la Haute Autorité de Santé.

Structures d'accueil du projet

[L'Université de Technologie de Compiègne](#) (UTC) est une école d'ingénieur de réputation internationale créée en 1972, qui met l'accent sur les interactions des technologies avec l'homme et la société. Elle accueille actuellement 4400 étudiants dont 340 doctorants, et revendique 21 000 diplômés dans 105 pays. Ses huit laboratoires de recherche sont largement ouverts sur l'international.

[Le Centre national de la recherche scientifique](#) (CNRS) est le principal organisme public de recherche en France et en Europe. Il produit du savoir pour le mettre au service de la société, innove et crée des entreprises. Avec près de 32 000 personnes, un budget de 3,4 milliards d'euros et une implantation sur l'ensemble du territoire national, le CNRS exerce son activité dans tous les champs de la connaissance, en s'appuyant sur plus de 1100 laboratoires. Avec 22 lauréats du prix Nobel et 12 de la Médaille Fields, le CNRS a une longue tradition d'excellence. Le CNRS mène des recherches dans l'ensemble des domaines scientifiques, technologiques et sociétaux : mathématiques, physique, sciences et technologies de l'information et de la

communication, physique nucléaire et des hautes énergies, sciences de la planète et de l'Univers, chimie, sciences du vivant, sciences humaines et sociales, environnement et ingénierie.

[Le laboratoire Biomécanique et Bioingénierie](#) (BMBI), unité mixte de l'UTC et du CNRS, poursuit des recherches pluridisciplinaires dans les domaines de la mécanique du vivant et de l'ingénierie pour la santé. Ses projets de recherche associent les compétences de chercheurs en mécanique, physique, traitement du signal, biologie cellulaire et moléculaire, biochimie et physiologie.

[L'équipe Interaction Fluides Structures Biologiques](#) (IFSB), au sein du laboratoire Biomécanique et Bioingénierie de l'UTC, s'intéresse à la modélisation numérique et expérimentale du système cardiovasculaire et à diverses modalités innovantes d'intervention thérapeutique.

[L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris](#) (AP-HP) est un centre hospitalier universitaire, qui comprend 39 hôpitaux situés à Paris ou en région parisienne, et 100 000 professionnels au service des patients. Elle est reconnue internationalement et accompagne des maîtres d'ouvrages du monde entière, intéressés par son expérience et son expertise.

L'Hôpital Henri Mondor fait partie des [Hôpitaux universitaires Henri-Mondor](#). Il est le premier centre d'urgence du Val de Marne. Il couvre la majorité des disciplines médicales et chirurgicales de court séjour, ainsi que l'ensemble des soins de suite et de réadaptation.

Lexique

La valve mitrale est l'une des quatre valves cardiaques qui, tels des clapets anti-retour, imposent le sens de la circulation sanguine et font du cœur une double pompe aspirante refoulante. La valve mitrale est celle qui sépare l'atrium (oreillette) gauche du ventricule gauche.

La chirurgie mini-invasive minimise le traumatisme chirurgical en faisant appel à des instruments manipulés à distance, introduits dans l'organisme via des incisions de l'ordre du centimètre et visualisés à l'aide de techniques d'imagerie. Elle entraîne moins de douleurs, moins de suites opératoires, une récupération plus rapide et une durée d'hospitalisation réduite. Elle ouvre également la possibilité de traiter des patients inopérables par chirurgie ouverte.

Un cathéter est un long tube souple destiné à être inséré dans une cavité du corps ou un vaisseau sanguin, permettant d'atteindre des sites d'intervention profonds et d'y opérer à l'aide d'instruments miniaturisés. En cardiologie le cathéter est notamment utilisé pour poser des implants.

La microfluidique est à la fois la science et la technologie de la circulation des fluides à l'échelle micrométrique. Elle étudie le comportement des fluides dans des microstructures et fait appel à des dispositifs (on parle de "puces") comportant des canaux et cavités permettant de réaliser des expériences de physique, de chimie ou de biologie à très petite échelle.

Les microcapsules sont de minuscules billes creuses permettant (entre autres) de transporter des molécules (thérapeutiques, prophylactiques...) dans l'organisme. Selon le cas, leur enveloppe se dissout, se déchire ou explose dans des conditions prédéterminées, afin de délivrer leur contenu à destination.

Les colles chirurgicales ou biocolles sont utilisées notamment dans le domaine cardiovasculaire pour stopper une hémorragie, obstruer un vaisseau, plus généralement réparer. Les colles cyanocrylates sont souvent employées, car elles présentent l'avantage de durcir très rapidement.