

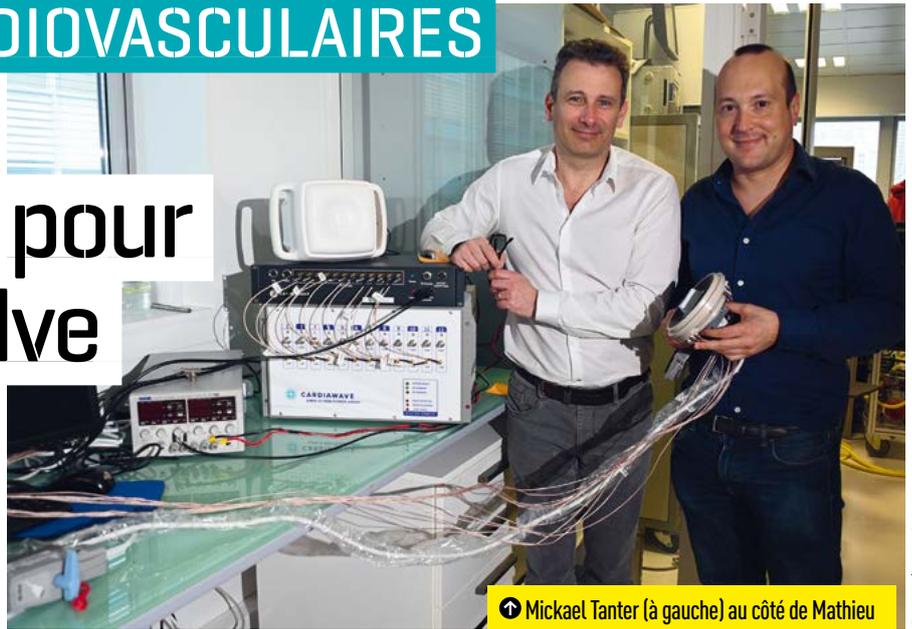
MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Des salves d'ultrasons pour libérer la valve

Les traitements de la sténose aortique calcifiée sont aujourd'hui chirurgicaux. Mais cet arsenal pourrait être complété l'an prochain par une technique mise au point par Cardiawave, une spin-off de l'Inserm. Non invasive, elle utilise... des ultrasons.

La sténose aortique calcifiée est une maladie cardiovasculaire qui se manifeste par la calcification progressive de la valve aortique. Ce phénomène diminue son ouverture (d'où son autre nom de « rétrécissement aortique calcifié », ou RAC) et réduit donc le flux sanguin qui circule du ventricule gauche du cœur vers l'aorte... ce qui provoque une insuffisance cardiaque plus ou moins sévère. La principale cause de cette atteinte est le vieillissement : les dépôts de calcium s'accumulent dans la valve avec le temps. La maladie touche 1,7 % des plus de 65 ans et pas moins de 12,4 % des plus de 75 ans. Actuellement, les traitements consistent à remplacer la valve aortique par une bioprothèse lors d'une opération lourde dite « à cœur ouvert », ou à glisser cette prothèse à l'intérieur de la valve (TAVI) à l'aide d'un cathéter. Dans les deux cas, l'intervention chirurgicale est inévitable.

Cardiawave, spin-off de l'Inserm créée en 2014, propose d'élargir le choix des interventions possibles, grâce à une nouvelle thérapie à ultrasons par onde de choc. Cette solution possède de multiples avantages : non invasive, elle ne nécessite aucune anesthésie et permet de restaurer la fonction de la valve aortique.



⬇ Mickaël Tanter (à gauche) au côté de Mathieu Pernot (à droite), qui tient la sonde échographique située au cœur du transducteur d'ultrasons

© Inserm/François Guénat

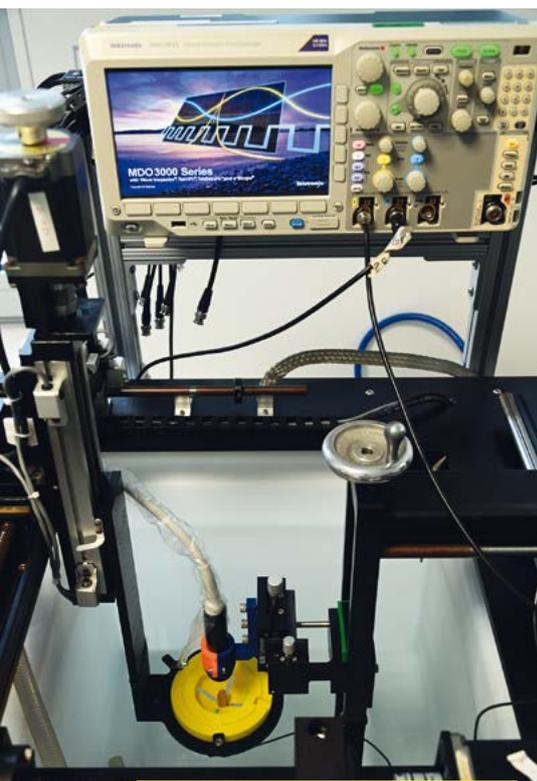
À l'origine de cette technologie et de la création de l'entreprise, on trouve le cardiologue Emmanuel Messas, l'entrepreneur Benjamin Bertrand et trois physiciens, Mathias Fink, **Mickaël Tanter** et **Mathieu Pernot**. Ces deux derniers sont chercheurs Inserm à l'École supérieure de physique et de chimie industrielles (ESPCI) de la ville de Paris, où nous les avons rencontrés.

Les ultrasons au cœur

Les chemins des scientifiques se sont croisés sur les bancs, ou plutôt les paillasses de l'école d'ingénieurs. « J'ai débuté mon cursus d'ingénieur à l'ESPCI en 1997, raconte Mathieu Pernot. Dans cet établissement, le laboratoire Ondes & acoustique dirigé par Mathias Fink travaillait à des applications médicales des ondes. En 2001, j'y ai réalisé ma thèse sur le couplage de l'imagerie et de la thérapie ultrasonores, sous l'égide de Mathias Fink et de Mickaël Tanter. » En 2004, il part à l'université Columbia de New York pour un post-doctorat sur l'imagerie échographique du cœur. Il revient en France en 2006 avec un projet d'imagerie ultrarapide du cœur, destiné à évaluer la rigidité des tissus cardiaques ; d'abord au sein d'une spin-off du laboratoire à Aix-en-Provence puis, un an plus tard, au sein d'une équipe Inserm créée et dirigée par Mickaël Tanter.

Lors de ce projet, les trois physiciens travaillent avec Emmanuel Messas, cardiologue à l'Hôpital européen Georges-

Pompidou à Paris. Au-delà de l'évaluation de la rigidité cardiaque par ultrasons, les scientifiques se demandent s'ils ne pourraient pas utiliser ces ondes pour « explorer » les zones calcifiées, assouplir la valve et restaurer en partie le flux sanguin. Au début des années 2010, ils réalisent des tests sur des bioprothèses calcifiées explantées (les bioprothèses ont une durée de vie d'environ 10 ans) et constatent un assouplissement de l'ordre de 50 %. « En 2012, Mathias Fink, Mickaël Tanter, le doctorant Bastien Arnal et moi-même déposons un brevet sur une technique qui permet de générer les ultrasons de façon à focaliser précisément les ondes de choc », indique Mathieu Pernot. La technologie s'appuie notamment sur le retournement temporel des ondes acoustiques, un procédé physique qui permet à une onde de retourner vers sa source de façon à la focaliser en un point précis, et appliqué au début des années 1990 par Mathias Fink. En 2014, après les tests in vitro, les premiers essais in vivo sur un modèle animal (brebis puis cochon), créé pour l'occasion, sont réalisés et s'avèrent des plus concluants. Dans la foulée de la publication de ces résultats, Emmanuel Messas, Mathias Fink, Mickaël Tanter, Mathieu Pernot avec l'aide de Benjamin Bertrand, entrepreneur en biotechnologie, créent Cardiawave en octobre 2014.



➡ Grâce aux ondes de choc qu'elle envoie de façon très précise, la sonde échographique détruit les zones calcifiées dans la valve.

© Inserm/François Guénet

En 2015, les récompenses tombent. L'entreprise est lauréate du concours i-Lab², du concours mondial de l'innovation et obtient le prix d'innovation

thérapeutique de la fondation Béatrice-Denys. Au pécule initial de 500 000 euros, s'ajoutent les 2,4 millions d'euros de la première levée de fonds, en 2016. Cet argent permet à Cardiawave de créer un premier prototype d'appareil à ultrasons, validé sur l'animal en 2018.

Un traitement bientôt disponible

Cette année-là, la spin-off lève 4,5 millions d'euros pour lancer ses premiers essais chez l'humain. Elle obtient l'accord des autorités de santé pour réaliser entre 2019 et 2020 un premier essai clinique sur 10 patients, qui se trouvent à un stade très sévère de sténose aortique calcifiée, en France et aux Pays-Bas. « *Les résultats sont excellents car les patients ont tous très bien toléré le traitement ; leurs conditions de vie se sont vues améliorées* [le flux sanguin étant moins contraint, l'oxygénation du corps se fait mieux, ndlr.] *et leur espérance de vie rallongée, s'enthousiasme Mathieu Pernot, L'étude a permis de valider la faisabilité et la sécurité de la technologie. D'ailleurs, elle a été étendue à 30 patients et à un centre supplémentaire en Serbie spécialisé en IRM cérébraux, afin de contrôler l'apparition d'éventuels caillots sanguins* », ajoute-t-il. Une extension rendue possible grâce à une levée de fonds, en 2020, de 5 millions

➡ La sonde échographique permet la thérapie par ondes de choc développée par Cardiawave pour remodeler la valve aortique.



© Inserm/François Guénet

d'euros. Cette somme a également permis d'améliorer l'appareil à ultrasons qui sera utilisé pour les essais visant à l'obtention du marquage CE, lesquels débiteront en avril 2022 dans une dizaine de centres en Allemagne et aux Pays-Bas. « *L'objectif est de décrocher le précieux sésame fin 2023 pour une commercialisation en 2024 en Europe, puis aux États-Unis et en Asie* », annonce le physicien. Une belle réussite pour une technologie novatrice, avec laquelle Cardiawave travaille déjà à d'autres applications... Mais c'est une autre histoire.

Pascal Nguyen

❖ **Concours i-Lab.** Concours national ouvert aux projets français de création d'entreprise les plus innovants

Mickaël Tanter, Mathieu Pernot : unité 1273 Inserm/ESPCI de Paris/CNRS, Physique pour la médecine

RETOUR SUR...

Sensorion avance en phase 2

Créée en 2009, la spin-off Sensorion s'attelle à apporter des solutions thérapeutiques innovantes aux personnes qui souffrent de troubles de l'oreille interne. Depuis 2012 où nous avons rencontré son fondateur*, l'entreprise a développé toute une batterie de traitements pour restaurer, traiter et prévenir les pertes auditives dues à différentes pathologies (ototoxicité induite par le cisplatine, syndrome d'Usher de type 1, perte d'audition congénitale...). Les 31 millions d'euros levés en septembre 2020 ont notamment permis à SENS-401, traitement de la perte auditive neurosensorielle soudaine (SSHNL), de progresser dans une étude clinique de phase 2 sur un plus grand nombre de malades.

* voir S&S n° 8, *Entreprendre* « Créateur d'entreprise, consultant, et toujours chercheur », p. 38-39