

Vie et perspectives, en France, d'une PME de pointe dans le domaine des ultrasons médicaux

Par David CAUMARTIN
Theraclion

Créée en 2004, Theraclion est une PME française innovante dont l'ambition est de développer la plateforme robotique évolutive la plus performante dans le traitement non invasif par ultrasons médicaux, grâce à la technologie de l'échothérapie. Dans cet article, nous revenons sur l'histoire de Theraclion, en insistant sur les péripéties de son développement, notamment en France, et ses perspectives d'évolution.

Introduction

La société Theraclion est issue d'une longue tradition française dans l'étude des ondes ultrasonores et leur application dans le domaine médical. Aujourd'hui, cette société, qui est à la pointe de cette technologie au plan international, développe une plateforme robotique évolutive s'appuyant sur l'échothérapie pour le traitement non invasif de plusieurs pathologies.

Le champ des ultrasons médicaux s'inscrit d'emblée dans le cadre d'une compétition internationale de plus en plus active, notamment de la part des États-Unis, de la Corée et de la Chine. Les PME du secteur de la santé bénéficient en France de la qualité de la recherche publique – leur terreau de base – et d'un bon système de financement des *start-ups*. En revanche, au-delà de l'étape *start-up*, elles y sont confrontées non seulement aux limites du financement en capital que rencontrent la plupart des PME non numériques françaises par rapport à leurs homologues par exemple américaines, mais aussi aux contraintes liées aux procédures d'accès au marché français, aux essais cliniques ou à la valorisation de l'innovation. Entreprise française ayant fait le choix de fabriquer ses dispositifs en France, notre entreprise a néanmoins dû, pour privilégier son développement, s'implanter jusqu'ici dans d'autres pays, comme l'Allemagne ou l'Autriche, notamment pour ses évaluations cliniques et son activité Recherche et développement.

L'histoire des ultrasons médicaux

L'échothérapie est une technique d'intervention complètement non invasive qui a fait ses preuves en termes d'efficacité dans le traitement des nodules thyroïdiens et des fibroadénomes du sein. Depuis trois ans, Theraclion s'est focalisée sur le traitement des varices par ultrasons, une

technique qui permet d'éviter toute chirurgie et peut être pratiquée en cabinet de ville.

Les techniques de diagnostic avec ultrasons originellement françaises

Les applications des ultrasons dans le diagnostic médical sont bien connues, notamment au travers des techniques d'échographie.

Le diagnostic par échographie concerne non seulement l'ensemble des organes, mais aussi les vaisseaux (artères et veines), les ligaments et le cœur. L'échographie est par ailleurs utilisée pour guider les prélèvements en profondeur.

Dans les années 1970-1980, Léandre Pourcelot, secrétaire général, puis président de la Société française pour l'application des ultrasons en médecine et biologie dont il est un des fondateurs, s'affirme comme un pionnier des techniques d'imagerie employant des ultrasons. Il a notamment mené les travaux conduisant au développement et à l'utilisation de l'échographie Doppler dans l'évaluation du débit sanguin et de la résistance vasculaire. En parallèle de ses activités d'ingénieur et de médecin, Léandre Pourcelot crée et développe plusieurs entreprises : Delalande Électronique, Vermon SA, Ultrasons Technologies, toutes spécialisées dans la production d'appareils électroniques à ultrasons⁽¹⁾. Ces technologies ont été développées avec des acteurs de l'imagerie qui ont été intégrés par la suite à GE Healthcare ou Philips.

C'est ainsi que naît la tradition française du développement d'entreprises technologiques innovantes s'appuyant

(1) <https://histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/leandre-pourcelot>

sur les ultrasons médicaux. Parmi les champions français de cette innovation reposant sur les ultrasons, on peut citer Echosens (hépatologie), Supersonic Imaging (imagerie générale), EDAP (urologie), EyeTechCare (ophtalmologie), Carthera (Neurologie) ou encore Cardiawave (cardiologie) ; des sociétés qui développent des solutions très innovantes élargissant le spectre de l'application des ultrasons en matière de diagnostic ou de traitement.

Les ultrasons thérapeutiques, une optimisation des techniques qui a conduit à la création de Theraclion

Le concept d'une utilisation thérapeutique des ultrasons remonte à plus d'un siècle. Paul Langevin est le premier à constater que la main, placée dans un faisceau d'ultrasons de 1 kW, ressentait une vive douleur, semblable à une brûlure. Les ultrasons thérapeutiques utilisent en effet des ondes de haute intensité, qui sont délivrées en continu en un point précis du tissu. Les HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) engendrent un échauffement thermique et des modifications locales des tissus visés. Elles peuvent ainsi permettre des destructions tissulaires ciblées par l'utilisation avec précision et sur un temps d'émission très court de la très haute énergie qu'elles dégagent. L'interaction entre la physique et la biologie participe à l'effet thérapeutique recherché. Selon les tissus, on assiste à une création de bulles de gaz, à une nécrose ou à une coagulation qui vont détruire des lésions bénignes ou malignes, comme des tumeurs, des calcifications, des calculs, des nodules, des adénomes, des varices...

Historiquement, ce principe physique a été utilisé par plusieurs équipes dans le cadre de travaux sur le cerveau, le muscle ou l'œil. En 1990 et 1991, Ter Haar ⁽²⁾ et Chapelon ⁽³⁾ montrent que des tissus peuvent être détruits par l'application focalisée d'ultrasons. L'action destructrice des ultrasons peut être utilisée comme un outil chirurgical ; des sondes fines spécifiques, mono ou multi-éléments, permettant de focaliser les ultrasons ⁽⁴⁾.

Sont ainsi posés les fondements d'une chirurgie non invasive par utilisation des ultrasons focalisés de haute intensité. Ils ouvrent la voie à des indications potentielles multidisciplinaires.

En urologie, la lithotritie extracorporelle permet de détruire des calculs rénaux ou biliaires par des chocs d'ondes produits à intervalles réguliers. Les calculs se désagrègent progressivement et les fragments sont éliminés par les voies naturelles. Par extension, les HIFU ont été utilisés en urologie pour traiter des lésions rénales, vésicales ou prostatiques, ou des organes génitaux externes.

C'est à partir de cette pratique que François Lacoste et Jérôme Lebon créent Theraclion. Forts du succès en urologie de la chirurgie non invasive utilisant des ultrasons, ils veulent développer une solution extracorporelle en collaboration avec Olivier Esnault, chirurgien Tête et cou à l'hôpital Saint-Louis. Ils souhaitent proposer en matière de traitement des cancers de la face et du cou une seconde chance par le biais d'une intervention non invasive. Dans ces pathologies, on n'a généralement le droit qu'à un seul geste chirurgical avant d'affecter irréversiblement une apparence ou une fonctionnalité du corps humain.

Des premiers pas de Theraclion à la reconnaissance de l'intérêt des ultrasons dans le traitement des varices

La mise au point d'une méthode extracorporelle permettant une chirurgie totalement non invasive sur des cibles peu profondes s'appuie sur cette forte tradition de recherche et de développement technologique. À sa création, Theraclion procède en interne au développement et à la vérification technique et médicale de sa plateforme grâce au soutien de fonds d'investissement et de plusieurs fonds d'amorçage.

Tous les procédés développés s'appuient sur un repérage de l'organe et de la zone focale, une application de l'énergie extracorporelle, un couplage des données physiques (temps de traitement, durée d'impulsion, longueur d'onde, intensité, etc.). Tous ces procédés ont pour finalité une destruction au moins partielle de la lésion de l'organe. Les qualités déterminantes sont la fiabilité technique, la rapidité de la procédure, la qualité du guidage et de l'image et, enfin, la précision de l'application des HIFU sur la cible définie.

L'échothérapie est née. Elle évite de réaliser des incisions et d'intervenir sur les patients en milieu stérile ou au bloc opératoire, car les ultrasons traversent la peau sans l'endommager. Il n'est en outre pas nécessaire de subir une anesthésie générale, ce qui permet une récupération rapide du malade et lui permet le plus souvent un retour immédiat à ses activités habituelles.

La commercialisation des produits d'échothérapie débute en 2013 pour le traitement du fibroadénome du sein – une maladie bénigne qui a permis d'appliquer cette technologie en toute sécurité et en profondeur. En 2015, les efforts se concentrent sur les tumeurs thyroïdiennes en combinant les ultrasons thérapeutiques et un faisceau d'ultrasons standard en imagerie pour contrôler la précision de la procédure ⁽⁵⁾. Le traitement ne laisse aucune cicatrice, maintient la fonction thyroïdienne ⁽⁶⁾ et préserve l'intégrité du tissu mammaire ⁽⁷⁾. L'ECHOPULSE® permet de traiter des lésions jusqu'à une profondeur allant de 0,5 à 3 cm, ce qui fait de Theraclion le seul expert du traitement extracorporel des lésions superficielles dans un environnement anatomique complexe.

(2) TER HAAR G., SINNETT D. & RIVENS I. (1989), "High intensity focused ultrasound – A surgical technique for the treatment of discrete liver tumours", *Phys. Med. Biol.* 34, pp. 1743-1750.

(3) CHAPELON J., MARGONARI J., BOUVIER R., CATHIGNOL D., GORRY F. & GELET A. (1991), « Ablation tissulaire par ultrasons focalisés (ATUF). Tissue ablation by focused ultrasound », *Progrès en Urologie* 1, pp. 231-243.

(4) <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/les-ultrasons-focalises-de-haute-intensite-ufhi-en-urologie>

(5) ECHOPULSE®.

(6) LANG B., "2 year efficacy of single-session HIFU ablation of benign thyroid nodules", *European Society of Radiology*, 2018.

(7) KOVATCHEVA R. (2017), "Long-term efficacy of ultrasound guided HIFU treatment of fibroadenoma", *J Ther Ultrasound* 5.1.



Photo©Theraclion

SONOVEIN®, la solution de traitement des varices.

Puis, en deux ans à peine, à l'initiative de Michel Nuta, directeur médical (expert dans le traitement endo-veineux des varices), Theraclion délivre en 2019 la première solution non invasive au monde de traitement des varices – une maladie chronique qui génère 5 millions d'interventions chirurgicales par an exigeant un champ stérile ou une salle d'opération.

En 2020, Theraclion franchit une étape cruciale pour sa technologie permettant une nouvelle expansion

Le traitement des varices représente un marché de 10 milliards de dollars par an dans le monde. L'échothérapie a pour ambition de poursuivre la transformation de ce marché initialement exclusivement chirurgical en un marché reposant sur des procédures moins invasives (endo-vasculaires thermiques radiofréquence, micro-ondes, laser).

En 2020, la nouvelle version de son dispositif SONOVEIN® a passé le cap de l'essai clinique et a obtenu le marquage CE. Ce traitement non chirurgical est désormais d'une mise en œuvre deux à trois fois plus rapide. Il a permis de traiter avec succès des patients complexes. Aujourd'hui proposé dans la pratique clinique de centres d'excellence au niveau international, il devrait progressivement devenir le traitement de référence pour les patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique.

Theraclion a ainsi créé une plateforme HIFU qui pourrait permettre aux médecins de traiter un très grand nombre

de cibles superficielles. Ainsi, des femmes atteintes d'un cancer du sein à un stade avancé ont été les premières à être traitées par une combinaison d'échothérapie et d'immunothérapie lors d'un essai clinique réalisé aux États-Unis dans l'hôpital universitaire de Virginie (UVA).

En 2021, Theraclion prévoit de poursuivre l'extension de son procédé par le biais de médecins spécialistes à de nouveaux territoires, principalement dans les grands pays européens ainsi qu'en Asie. Nous allons engager des démarches réglementaires auprès de la Food and Drug Administration (FDA) en vue de nous ouvrir l'accès au marché américain.

La complexité de la France pour le développement d'une PME des ultrasons

La France ne réunit pas toutes les conditions pour la réussite d'une entreprise innovante en santé. Les PME du secteur de la santé bénéficient certes de la qualité de la recherche publique, fondement *sine qua non* des innovations, et d'un bon système de financement des *start-ups*. En revanche, au-delà de cette première étape, elles se heurtent non seulement aux limites du financement en capital que rencontrent la plupart des PME non numériques par rapport, par exemple, à leurs homologues américaines, mais aussi aux contraintes, plus spécifiques à la France, liées aux procédures d'accès au marché français,

aux essais cliniques ou à la valorisation de l'innovation. Ainsi, plus de 80 % des PME et des *start-ups* françaises du secteur des dispositifs médicaux ne disposent pas d'une trésorerie suffisante pour tenir au-delà de douze mois. Il n'y a pas ou peu de fonds permettant leur montée en puissance et la commercialisation de leurs produits de l'obtention du marquage CE jusqu'à l'atteinte de la profitabilité. Les innovations en santé ne bénéficient pas aujourd'hui encore de remboursements avant l'expiration d'une très longue et complexe période probatoire : les produits sont donc d'abord testés et diffusés à l'étranger⁽⁸⁾, et les PME comme Theraclion ne disposent pas d'une puissance financière suffisante pour pouvoir accélérer leur *go-to-market*, à savoir la constitution d'un réseau de distribution et l'obtention de remboursements.

En 2018, Theraclion a obtenu un Forfait innovation qui a contribué au financement partiel d'une étude technico-économique visant à démontrer que le traitement des fibroadénomes du sein par échothérapie est moins coûteux et aussi efficace que la chirurgie. Cette étude s'est révélée trop complexe à réaliser pour une petite société comme la nôtre ; Theraclion a donc dû renoncer et ne conduit plus à ce jour d'essai clinique en France.

Cet exemple n'est pas un cas isolé : une étude de France Biotech montre que 80 % des études menées par ses adhérents le sont à l'étranger. Le fait de ne pas voir des essais cliniques réalisés en France ne génère pas seulement un manque à gagner, c'est aussi une diminution de la capacité d'innovation de notre pays et une fuite de nos cerveaux et de nos entreprises.

Ainsi, Theraclion a choisi l'Autriche pour réaliser ses études cliniques relatives au traitement des varices. Elle y a trouvé une plus grande efficacité au plan procédural et des experts de niveau international. L'expertise médicale et le support administratif sont les piliers du succès d'une telle innovation en facilitant la mise au point de la technologie considérée en environnement de vie réelle. Ainsi, cet

(8) Par exemple, en Allemagne, dont le dispositif régionalisé réunit médecin, caisse et assureur pour décider du remboursement d'essais cliniques, ce qui permet de commencer à se faire connaître et de produire des résultats permettant d'obtenir l'autorisation de remboursement généralisé.

essai réussi de notre traitement sur les varices a permis à Theraclion de poursuivre son développement.

Par ailleurs, la compétence clinique acquise au travers d'essais combinant des ultrasons focalisés et différentes molécules utilisées en immuno-oncologie ne se trouve plus en France. Elle se développe en revanche aux États-Unis avec des essais cliniques en cours pour le traitement de cancers du sein métastatiques en combinaison avec l'immunothérapie. La FDA a répondu en moins d'un mois favorablement à notre dernier IDE⁽⁹⁾ combinant HIFU et immuno-oncologie. Le cahier des charges imposé est précis et a exigé de mobiliser rapidement les compétences nécessaires : un consultant spécialiste de la chirurgie du sein, trois chirurgiens en provenance de trois universités, des statisticiens et des spécialistes mondiaux des ultrasons focalisés. L'essai clinique portant sur 150 patientes est en passe de s'achever. Le traitement des tumeurs par ultrasons se poursuit sous la houlette de l'Université de Virginie, avec un savoir-faire transféré aux États-Unis.

En France, l'exigence d'un essai randomisé⁽¹⁰⁾ pour valider une technologie de rupture a fait fuir les praticiens et rendu difficile le recrutement de patients. Pour l'évaluation, comme il est difficile de trouver des experts pointus sans conflits ni liens d'intérêt dans des domaines aussi précis, il n'avait pas été possible de rassembler des personnes compétentes en matière d'ultrasons. Plusieurs administrations centrales sont impliquées et le processus administratif induit est très difficile à gérer par une entreprise de petite taille. Le récent décret du 23 février⁽¹¹⁾, visant à permettre un accès précoce aux dispositifs médicaux innovants, pourrait améliorer les choses en la matière. Mais il faudrait de surcroît simplifier plus encore les processus pour permettre aux patients de bénéficier des technologies innovantes et aux PME de se développer en France.

(9) Investissements directs à l'étranger.

(10) Un essai randomisé est un essai où les patients sont tirés au sort pour distinguer les résultats entre une solution innovante et une solution existante, ce qui dans le cas d'une innovation de rupture est compliqué ou impossible. Il est souvent impossible d'avoir des *end-points* communs pertinents ; les patients vont refuser une technique plus invasive, ou bien encore, le comparateur peut ne pas être recommandé pour tous les types de patients.

(11) Article L. 165-1-5 du Code de la sécurité sociale.