

# Flamel Technologies : pour réussir, il faut être unique

Laure Joumel

Nicolas Flamel est un grand alchimiste français du Moyen-Age. Il incarne la pensée alchimique qui associe science, philosophie et éthique. C'est cette réflexion triangulaire que Gérard Soula (*figure 1*) applique et développe au sein de son entreprise, Flamel Technologies. Cette société biopharmaceutique a inventé deux technologies de libération contrôlée de médicaments fondées sur les polymères : Micropump®, technologie microparticulaire qui permet de réguler l'absorption orale de petites molécules thérapeutiques et qui trouve ses applications notamment en pédiatrie et en gériatrie, et Medusa®, nanotechnologie conçue pour contrôler l'administration de protéines thérapeutiques. De plus, l'expertise de Flamel Technologies dans la science des polymères a contribué à la mise au point et à la commercialisation de verres photochromiques. Gérard Soula a fondé Flamel Technologies en 1990. Depuis, il en est le président-directeur général et le directeur de la recherche et du développement.



Figure 1 - Gérard Soula, président-directeur général et directeur de la recherche et du développement de Flamel Technologies dans son bureau, sur le site de recherche de la société à Vénissieux, en banlieue lyonnaise. Le site de production est localisé à Pessac (photo : L. Joumel).

## La rencontre

Tout commence par une rencontre. Celle qui arrive au bon moment, celle qui vous pousse à prendre en main votre destinée. Pour Gérard Soula, elle s'est produite en 1990 alors qu'il était directeur de recherche associé chez Rhône-Poulenc. « Toc-toc » entend-t-il à la porte de son

bureau : Jean Deleage fait son entrée. Ils ne se « sépareront » que treize ans plus tard. Jean Deleage est un investisseur en capital-risque reconnu pour son travail dans le domaine des technologies. Il est installé en Californie. Il est membre de l'Académie des technologies et a reçu la Légion d'Honneur en 1993. Au moment de « la » rencontre, il travaille pour quelques mois chez Rhône-Poulenc. Gérard Soula, lui, évolue au sein de l'entreprise depuis vingt ans. Ce marseillais et chimiste organicien de formation a réalisé sa thèse chez Rhône-Poulenc, à l'issue de laquelle il est employé comme chercheur dès 1973. En parallèle, il suivait les cours du soir de l'Institut d'Administration des Entreprises. Lorsque Jean Deleage entre dans son bureau, Gérard Soula explique : « *La chance a voulu que j'aie 45 ans et que je sois dans une phase d'excellence : je maîtrisais mon métier, j'étais voué à gravir les échelons, mais étant passionné par la matière, je n'étais pas intéressé par un poste purement de management. Mon esprit aventurier me donnait envie d'autre chose* ». Alors quand Jean Deleage lui murmure l'idée de fonder une entreprise et de l'y aider, il est tout de suite motivé. A vrai dire, suite à cette rencontre inopinée, la décision de Gérard Soula est prise : créer son entreprise.

## Un contexte peu enthousiaste

En effet, dans les années 90, Rhône-Poulenc cherchait ses orientations et la société n'était pas d'accord avec les projets personnels de Gérard Soula qui souhaitait de l'innovation, que de l'innovation. Il avoue être parti « non sans faire de bruit » : « *J'étais convaincu que l'avenir passait par l'innovation. Pour moi, celle-ci ne se faisait plus, dans les grandes entreprises, comme après la guerre et jusqu'aux années 80. L'Amérique a montré l'exemple avec les premières sociétés biotech. On a assisté à un épanouissement de l'innovation venant de petites sociétés tenues par des gens experts et motivés* ». L'avenir lui donnera raison. De l'innovation, il en fait depuis quinze ans avec Flamel Technologies. Une fois son objectif établi, il part alors pour un périple de recherches financières. Jean Deleage lui ouvre les portes des « grands » de la finance internationale. Mais attention, resituons le contexte des années 90 : à l'époque, annoncer que l'on montait une start-up, c'était encore unique et mal accueilli. Les premières réactions face au projet étaient sceptiques. Et Gérard Soula confesse, plein de reconnaissance, que « *sans Jean Deleage, je n'aurais pas su que mon projet était faisable car le travail était titanesque* ». Le parcours du combattant dure neuf mois au bout desquels ils ont rassemblé 35 millions de francs de fonds. Il faut alors élaborer le « business plan », puis rassembler des collaborateurs. Gérard Soula « débauche » une dizaine d'anciens collaborateurs de chez Rhône-Poulenc et l'aventure commence, non sans difficulté : « *Le schéma de la culture française est opposé à celui de la culture anglo-saxonne. Ce système de projet avait*

déjà fait ses preuves là-bas. Ici, on nous prenait pour des voleurs, or il faut être clair : si je n'avais pas eu les capitaux américains, ma société n'aurait jamais vu le jour. »

## Le bon choix

Au départ, Gérard Soula choisit quatre axes de développement pour son entreprise : l'optoélectronique, les matériaux pour la fusée Hermès, les biomatériaux et la libération contrôlée de médicaments. L'histoire a imposé sa sélection en 1993 : « Nous développons des produits pour le marché de la télécommunication et puis il y a eu une grande crise. A ce moment là, on a tout arrêté. Pourtant ça marchait bien, nous avions des contrats avec IBM... On s'est alors recentré sur les matériaux, mais le projet « Hermès » est tombé à l'eau. Après, il nous restait les biomatériaux et la libération contrôlée de médicaments. Pas de chance, les biomatériaux étaient basés sur le collagène et sont apparus alors les problèmes de la vache folle ! Nous avons abandonné les biomatériaux. Par conséquent, on s'est concentré sur la libération contrôlée de médicaments » relate-t-il, en ajoutant, non sans ironie : « des coups durs, il y en a eu quelques uns ! ». La libération contrôlée de médicament s'est avérée être la bonne pioche. Flamel Technologie s'est distinguée en inventant des technologies en interne.

Micropump® est une microparticule pour la libération contrôlée des médicaments par voie orale (figure 2). 75 % des médicaments utilisés par voie orale présentent des principes actifs qui sont absorbés uniquement par le petit intestin. Le temps de transit y est de 2 à 3 heures. Si l'on a besoin, pour un traitement optimum, de faire de la libération contrôlée sur 12 ou 24 heures, il faut maintenir ce médicament dans la fenêtre d'absorption pendant le temps correspondant. C'est tout le sujet de la technologie Micropump® : retenir les microparticules de façon à ce que leur temps de rétention dans l'espace d'absorption soit plus grand que les formes traditionnelles.

D'autre part, Gérard Soula était un précurseur de la nanotechnologie ; déjà chez Rhône-Poulenc, il s'était fait remarquer en catalyse. L'auto-assemblage était une passion et c'est le thème de Medusa® (figure 3 et 4). Cette technologie est basée sur le principe d'auto-assemblage d'un copolymère amphiphile-polyglutamate (hydrophile)-polyléucine (hydrophobe). Lorsque ce polymère est mis en présence

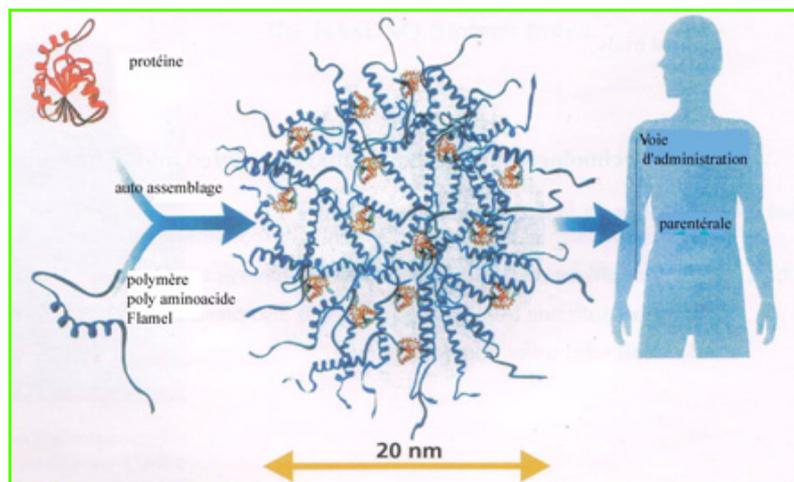


Figure 3 - Medusa®.

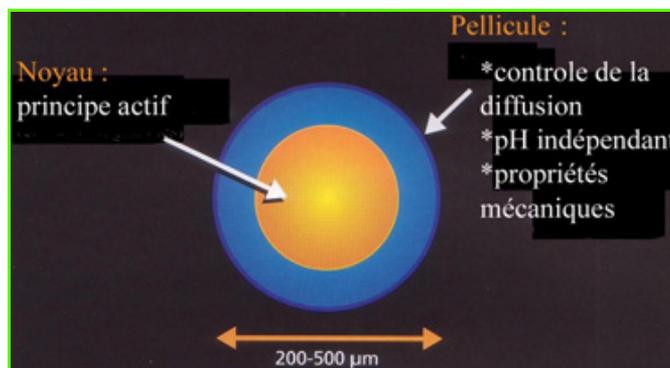
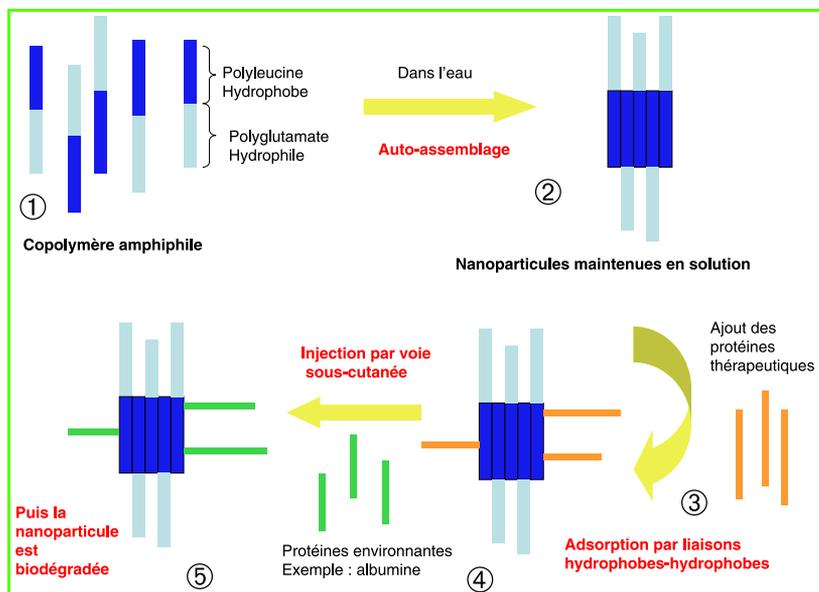


Figure 2 - Micropump®.

d'eau, les parties polyleucines hydrophobes s'auto-associent pour former des nanoparticules maintenues en solution par les chaînes hydrophiles polyglutamates qui leur sont attachées. Les protéines thérapeutiques qui sont ajoutées à ces nanoparticules en solution aqueuse vont venir s'adsorber sur les surfaces hydrophobes par des interactions hydrophobes-hydrophobes entre la nanoparticule et la protéine. Ainsi, la protéine qui reste à la surface de la nanoparticule, en milieu aqueux, n'est pas dénaturée. C'est là une approche totalement originale de fixation de protéines sur un « nano-carrier ». Une fois injectée par voie sous-cutanée, les protéines thérapeutiques sont remplacées à la surface des nanoparticules par les protéines biologiques environnantes telles que l'albumine. Ensuite, la nanoparticule est biodégradée. On peut obtenir ainsi des libérations sur un jour, une semaine et peut-être plus. Medusa® a déjà fait ses preuves sur l'insuline, l'interleukine-2, l'interferon- $\alpha$ , et bien d'autres protéines candidates sont à l'étude, précise Gérard Soula.

## Chance et persévérance

Aujourd'hui, Flamel Technologies emploie 220 personnes dont 180 aux différents postes de recherche et développement (figure 5). « Nous prenons des stagiaires, engageons des techniciens en alternance ; je considère que notre rôle est de transmettre notre savoir et de donner une vision réelle de l'entreprise » insiste Gérard Soula. La société est cotée en bourse (Nasdaq) où elle vaut 300 millions de dollars et la trésorerie est de 100 millions de dollars. Gérard Soula relativise immédiatement : « La difficulté est de tenir ces comptes dans la durée. En 1999, nous étions à court de trésorerie : juste de quoi payer les salaires. C'était horrible ! Plus de cash, plus de partenaires... ». Pour résister à la tourmente, le directeur a maintenu le cap coûte que coûte. Il juge qu'« il faut de la chance mais aussi, et surtout, des fondamentaux du management ». Gérard Soula, pour remonter Flamel Technologies, est allé une fois par mois aux États-Unis à la rencontre de Jean Deleage. Sa force a été de démarcher non seulement auprès des investisseurs « classiques », mais aussi auprès des industriels. Cette méthode est unique aux États-Unis car là-bas, les investisseurs suffisent aux entreprises qui ne sollicitent par conséquent jamais les industriels. Ils ont mis beaucoup d'argent, ce qui apporta à l'entreprise une crédibilité supplémentaire vis-à-vis des investisseurs.



Le mot « unique » apparaît comme un leitmotiv. Gérard Soula le crie : « *Il faut de la persévérance, de la chance, du courage et de l'opiniâtreté pour fonder une entreprise. Pour réussir, il faut être unique* ». Flamel Technologies s'est entourée de trois experts dans son équipe de recherche : Pierre Gille de Gennes (prix Nobel de physique 1991), Jean-Marie Lehn (prix Nobel de chimie 1987) et Sir John Vane (prix Nobel de médecine 1982). La société travaille en partenariat avec des industries pharmaceutiques comme GlaxoSmithKline, Merck & Co Inc., Bristol-Myers Squibb, avec lesquelles elle brevète l'utilisation de ses technologies.

**\*Flamel Technologies**

33 avenue du Docteur Georges Levy  
69693 Venissieux Cedex  
Tél. : 04 72 78 3 4 34. Fax : 04 72 78 34 35.  
www.flamel-technologies.fr

Figure 4 - Principe d'auto-assemblage : base de la technologie Médusa®. La protéine thérapeutique, qui reste à la surface de la nanoparticule en milieu aqueux, n'est pas dénaturée. C'est l'originalité de cette méthode.



Figure 5 - Florence Guimberteau, responsable du service Recherche Galénique, travaille sur Micropump® depuis quatre ans. Elle se trouve à côté d'un lit d'air fluidisé qui sert à enrober la protéine d'une pellicule homogène. A chaque passage devant la buse, la protéine reçoit progressivement la solution d'enrobage sous forme de gouttelettes (photo : L. Joumel).

**« Tête-à-tête » avec Gérard Soula**

**Quels sentiments avez-vous sur votre métier ?**

Je ressens de la fierté de jouer un rôle social fort, dans le sens où ce que je fais contribue à l'amélioration des effets thérapeutiques de médicaments. De la fierté aussi de créer des emplois en France, mais je ressens surtout du plaisir quand les concepts auxquels je rêve se matérialisent.

**Quels conseils pourriez-vous donner aux jeunes chercheurs ?**

Je leur dirais de croire en ce qu'ils font et les avertirais de se préparer à l'adversité. Si vous êtes sûr de votre valeur, il faut jouer sa chance : prendre son bâton de pèlerin et rechercher la personne qui sera sensible à votre projet.

**Que pourrait-on vous souhaiter ?**

De voir Medusa® toujours plus utilisée et se faire connaître. Et ma plus grande satisfaction serait que Flamel me survive ! Qu'elle se développe, continue à se transformer.



**Laure Joumel**

est journaliste scientifique à *L'Actualité Chimique*\*.

\* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.  
Tél. : 01 40 46 71 64. Fax : 01 40 46 71 61.  
Courriel : joumel@sfc.fr

**Affiches Nobel 2004**

Les affiches illustrées des prix Nobel 2004 de chimie (intitulée « Des protéines sont étiquetées afin d'être découpées en petits morceaux ») et de physique (« Un lien très coloré ») sont disponibles au siège de la SFC.

Réalisées par The Royal Swedish Academy of Sciences, elles ont été traduites, pour la chimie, par Andrée Marquet. Jolies et pédagogiques, ces affiches sont diffusées en France par la Société Française de Chimie, la Société Française de Physique et l'Union des Professeurs de Physique et de Chimie. Leur format déplié est 82 cm x 58,4 cm.

Si vous souhaitez les recevoir, envoyez une enveloppe format 32,4 x 22,9 cm, libellée à votre adresse et affranchie (1,45 euros en écopli) à l'attention de Marie-Claude Vitorge, SFC, 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.