

Pierre Potier, un chimiste trouveur

Pierre Potier nous a quittés le 2 février 2006 ; je ne reviendrai pas sur la personnalité connue : académicien, Médaille d'or du CNRS, président de la Maison de la Chimie, ancien directeur général de la Recherche et de la Technologie, docteur honoris causa de nombreuses universités étrangères... Mais je voudrais plutôt rendre hommage au chimiste, et plus particulièrement sur son flair et son intuition des axes de recherche « utiles » ou « payants » comme il aimait dire.

Les prémices

Comment Pierre Potier est-il arrivé à être universellement connu dans un secteur des substances naturelles où les botanistes et les biologistes sont particulièrement nombreux et bien implantés ? Plusieurs fois, il nous a parlé de « câblage », en sous-entendant le câblage cérébral. Il évoquait alors son enfance vécue dans la période troublée de 39-45, marquée de déménagements successifs de son collège de Bois-Colombes en 1940 et en Normandie en 1944 et des alertes aux bombardements. Avec son humour « chimique » bien à lui, il rappelait que le stress et l'anxiété peuvent développer certaines β -carbolines dans le cerveau à partir du tryptophane (ou de la tryptamine) – qui sont anxiogènes et à faibles doses promnésiants, facilitant la mémorisation et donc l'apprentissage. C'était favoriser l'émergence des plus « dégourdis » ou la sélection par... l'infortune !

Après le contact avec d'excellents professeurs de lycée et un baccalauréat (encore en deux parties), il se dirige vers l'université et passe le SPCN (Sciences physiques, chimiques et naturelles) à Paris comme Jean-Marie Lehn à Strasbourg, puis une licence en botanique et physiologie végétale, avec aussi l'inscription en pharmacie et aux certificats de chimie générale et chimie approfondie – en même temps –, ce qui dénotait déjà une certaine puissance de travail. C'est cette formation pluridisciplinaire en chimie, botanique, pharmacie, biologie, avec en plus l'approche d'un métier « pharmacien » qui, selon Pierre Potier, a forgé cette culture d'interfaces qui l'a accompagné et marqué tout au long de sa vie et de son parcours professionnel.

Il entre véritablement dans la carrière de chimiste des substances naturelles lors de sa thèse avec le professeur Jean Le Men. Son sujet est l'étude des alcaloïdes (déjà !) contenus dans les graines d'une plante, la monnaie du pape. Il met en évidence, pour la première fois dans le règne végétal, une substance : la spermidine. Après un stage « prédoctoral » en 1960 à Glasgow où il profite d'appareillages physico-chimiques modernes, il soutient sa thèse en décembre 1960, et comme beaucoup de jeunes hommes de sa génération, passe près de deux ans au service militaire, dont une partie en Algérie.

C'est à son retour en 1962 qu'il rejoint l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette (ICSN, CNRS), dirigé à l'époque par le professeur Maurice-Marie Janot ; il fait partie du groupe de chimie organique dirigé par ce dernier, à côté du groupe de chimie biologique dirigé par Edgar Lederer. Tout naturellement, il se dirige vers le développement d'un axe qu'il connaît déjà bien, celui des alcaloïdes, en étudiant ces molécules appelées N-oxydes. Avec deux étudiants, Adrien Cavé et Alain Ahond, il modifie

la réaction dite « des frères Polonovski » d'oxydation des alcaloïdes par l'anhydride acétique en lui donnant alors une allure biomimétique, car elle imite le procédé de fabrication naturel de certains alcaloïdes par les plantes elles-mêmes. Cette découverte en 1965 fut fondamentale et riche pour le futur, car elle ouvrait la voie de synthèse biomimétique à de nombreuses substances naturelles, et notamment à celles du groupe de la vinblastine, réputées comme antitumorales.

C'est alors que sa jeune épouse Marie-France est atteinte par un cancer ; soignée par le professeur Georges Mathé qui devait devenir plus tard un ami, elle bénéficie d'une période de rémission, mais est terrassée par le mal en 1968. Cet événement douloureux décide de l'orientation d'une partie des recherches de Pierre Potier vers la mise au point de nouvelles molécules antitumorales, malgré dit-il les « ayatollahs » qui prédisaient (déjà) la fin de la chimiothérapie au profit de la thérapie génique (cette dernière orientation ayant négligé la chimie et comme on le sait, conduit au désastre certaines firmes pharmaceutiques).

Un premier essai : la Navelbine®

Dans les années 1935, des chercheurs canadiens avaient étudié une plante florale, la *Cathartus roseus*, dite pervenche de Madagascar. Mais ce n'est qu'en 1955, après que la faculté de pharmacie de Paris ait isolé les premiers alcaloïdes issus de la plante telle la vinceine en 1953, et mis en évidence ses propriétés antibactériennes et antivirales, que deux chercheurs canadiens, Robert L. Noble et Charles T. Beer, en injectant des extraits de cette plante à des rats constatent leur mort par effondrement du nombre de globules blancs (leucopénie). Poursuivant leurs travaux, ils identifient en 1958 la vinblastine, alcaloïde de la pervenche, comme responsable de cette action. A peu près à la même époque, des chercheurs de Eli Lilly à Indianapolis testent un grand nombre de plantes sur des souris leucémiques et isolent aussi la vinblastine et un autre alcaloïde, la vincristine, qui aboutissent dans les années 60 à deux médicaments destinés à la chimiothérapie anticancéreuse, Velbé® et Oncovin®, disponibles en France au début des années 70. Parallèlement, les chimistes butent sur la synthèse chimique de ces substances et la firme rencontre donc de gros problèmes d'approvisionnement qui se répercutent sur les prix, car ces alcaloïdes sont très minoritaires dans la pervenche. Une tonne de plante séchée donne 6 à 10 g de vinblastine et 0,3 à 1 g de vincristine. La synthèse est en effet très coriace car c'est une synthèse dite de « chimie asymétrique », la molécule de vinblastine n'étant active que sous sa forme « gauche ».

Pierre Potier sent et juge que le challenge mérite d'être relevé. Une conjoncture et une conjonction allaient l'aider : la

présence de biologistes sur le site du CNRS de Gif allait être un puissant facteur de réussite. Ils avaient en effet isolé une protéine cible, la tubuline. Ces molécules se polymérisent en chaînes appelées microtubules ; ces processus de polymérisation et de dépolymérisation interviennent lors de la division cellulaire par la formation de fuseaux. Lors d'un cancer, les cellules se divisent et prolifèrent de façon anarchique ; en bloquant l'assemblage et le désassemblage des microtubules, on bloque le processus. En spectrométrie, on peut repérer assez facilement tout composé chimique qui se fixe sur la tubuline et qui inhibe la polymérisation. C'est le test à la tubuline, qui est vite apparu à Daniel Guénard, collaborateur de Pierre Potier, comme l'un des tests clés, rapide et simple, de toute molécule à propriété antitumorale. Tout était en place pour aller de l'avant.

L'équipe autour de Pierre Potier, composée de Françoise Gueritte, Nicole et Yves Langlois, réussit de 1974 à 76 à synthétiser l'anhydrovinblastine (voie qu'utilise la pervenche) par réaction biomimétique (Polonovski modifiée). Un jeune étudiant de thèse d'Yves Langlois, Pierre Mangeney, lors d'un énième essai d'hémisynthèse d'hydratation de l'anhydrovinblastine, remarque lors d'une analyse chromatographique des produits de synthèse, une minuscule tache bleue qui n'est pas celle de la vinblastine, mais d'une nouvelle molécule inédite et artificielle qui se révèle – oh miracle ! – positive au test de la tubuline. Baptisée « nor-vinblastine », elle fait l'objet d'un dépôt de brevet dès 1974 et d'une publication sous pli cacheté à l'Académie des sciences. Restait à améliorer le rendement de la réaction « détournée » afin de la produire en plus grande quantité. Françoise Gueritte et R. Zo Andianialisoa réussissent après de nombreux essais à en produire 10 grammes ; ils sont conditionnés à la pharmacie centrale des hôpitaux de Paris et testés à Toulouse par S. Cros en toxicologie sur des animaux souffrant de tumeurs. La toxicité étant acceptable, les premières évaluations sur des patients sont menées à l'hôpital Paul Brousse de Villejuif chez le professeur G. Mathé, avec le professeur Marol ; elles confirment l'excellence de « ce fameux produit ».

Pierre Potier voulait marquer l'essai en lui trouvant un développement industriel. Il était déjà bien introduit dans les grandes firmes et avait engagé avec Rhône-Poulenc des contrats de recherche sur la pervenche et sur les substances d'origine marine, plus généralement sur les alcaloïdes. Mais début 80, Rhône-Poulenc est confronté à des difficultés financières et ne peut hélas s'investir. Avec le dossier déjà bien alléchant, Pierre Potier frappe aux portes de Roussel Uclaf, Servier, Eli Lilly, sans succès. C'est finalement Pierre Fabre, alerté par l'ANVAR (Agence nationale de valorisation de la recherche), tout d'abord interloqué à la perspective de développer une molécule anticancéreuse et d'entrer dans l'oncologie, domaine thérapeutique habituellement réservé aux « big pharma », qui disait « banco » avec son directeur des recherches, et quinze jours plus tard, avec la collaboration des chercheurs de Gif et de Castres, lançait le développement qui se fit en un temps record. Le dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché) s'étoffe par des essais cliniques, et en 1989, c'est l'acte de naissance de la Navelbine®, acceptée par la Food and Drug Administration pour le marché américain en 1994. Ce médicament est toujours utilisé pour les cancers des poumons et du sein. Il reste un élément essentiel d'activité pour les Laboratoires Pierre Fabre et se prolongera par un dérivé fluoré dû à nos collègues de Poitiers.

Un deuxième essai réussi : le Taxotère®

Déjà dès l'Antiquité, Pline mettait en garde les vigneron contre l'usage des tonneaux en bois d'if pour garder le vin. On empêche toujours les vaches et les chevaux de goûter aux feuilles d'if qui est donc connu comme un arbre toxique. Dans les années 60, suite à une campagne du National Cancer Institute, le botaniste A. Barclay recueille des lamelles d'écorce d'ifs qui, en 1964, font l'objet d'extraits et de tests par M. Wani et M. Wall. Ils décèlent une action sur des cellules tumorales et M. Wani réussit à isoler la molécule responsable en 1971 ; baptisée taxol, sa structure est publiée en 1972. Compte tenu des difficultés d'approvisionnement et de solubilité, la molécule est négligée un certain temps jusqu'à ce qu'en 1979, S. Horwitz élucide le mécanisme d'interaction : la molécule taxol s'accroche aux microtubules, bloquant ainsi la division cellulaire. L'intérêt est relancé et en 1983, les essais cliniques montrent son activité dans le traitement des cancers de l'ovaire, du sein et des poumons. Cependant, l'approvisionnement par l'écorce de l'if du Pacifique reste un problème crucial, puisque après une campagne d'abattage, huit tonnes d'écorces n'avaient produit que 1 300 g de taxol. C'était évidemment un défi scientifique lancé aux chimistes, et près d'une trentaine d'équipes de recherche de par le monde se lancent sur la piste de la synthèse du taxol.

Or fin 1979, la municipalité de Gif avait négocié avec le CNRS le passage d'une route dans une partie du parc du campus et plusieurs ifs européens centenaires avaient été abattus. Aubaine pour Daniel Guénard, champion du test à la tubuline, qui avec la bénédiction de Pierre Potier recueille les aiguilles, broie les branches, pile les fruits et désosse les racines, fabrique de multiples extraits et trouve une substance modérément active au test, sous le nom de 10-DAB. Elle diffère du taxol par une chaîne latérale. Avec Françoise Gueritte et des thésards de l'équipe, Pierre Potier se lance dans le greffage chimique de cette chaîne. Après de multiples essais, ils échouent dans la synthèse du taxol, mais isolent 12 mg d'un composé intermédiaire : le N-dibenzoyl-N-ter-butoxycarbonyl-10-déacetyl taxol, deux fois plus actif que le taxol au test tubuline ! Le Taxotère® est né.

Cette fois, Rhône-Poulenc qui était partenaire de l'ICSN sur l'étude de l'if et du thuya, complétait les évaluations par des tests *in vivo* des molécules fournies par les chercheurs du CNRS, parmi lesquelles figurait le Taxotère®. François Lavelle, directeur du département Cancérologie chez Rhône-Poulenc, ne laisse pas passer le coche et s'engage à fond sur l'avenir en investissant plusieurs millions dans le développement. Il fallait 100 g de produit : en 1985, toute l'équipe se mue en bataillon arboricole et part à la cueillette dans le parc ; et avec une tonne d'aiguilles, « l'usine » de Gif élabore les extraits, le labo les traite et obtient *in fine* les 100 g visés. Les essais toxicologiques s'étant révélés intéressants, les chimistes de Rhône-Poulenc réussissent à mettre au point un procédé industriel capable de produire le Taxotère® par kilos.

En 1990, les essais cliniques peuvent débiter en France, au Royaume-Uni et aux États-Unis ; ils confirment la bonne activité anticancéreuse du produit. En 1995, quinze ans après les premières recherches sur l'if, l'AMM est obtenue en Europe et aux États-Unis. Actuellement, c'est un « blockbuster » : ce médicament fait partie des cinq anticancéreux les plus vendus au monde, dans plus de 86 pays, et c'est l'une des molécules vedettes de Rhône-Poulenc Rorer,

puis d'Aventis, et maintenant de Sanofi où il représente un chiffre d'affaires de plus de 1,5 milliard d'euros.

Comme Pierre Potier avait eu avec son équipe l'intelligence et l'habileté de déposer des brevets au nom du CNRS et des co-inventeurs, et surtout de les suivre et de les défendre, les redevances perçues grâce aux ventes de ces deux molécules constituent à peu près 95 % des redevances touchées par l'établissement et dépassent 50 millions d'euros.

Analyse et leçons

Quel modèle et quels enseignements peuvent nous léguer Pierre Potier et son équipe au vu de si belles réussites :

- réussite scientifique et intellectuelle... « *elles sont si belles nos molécules* »,
- réussite industrielle : l'oncologie chez Pierre Fabre et le « blockbuster » chez Sanofi,
- réussite humanitaire : plus de 300 000 vies humaines sauvées par an dans le monde.

La première leçon est sans doute celle de la formation multidisciplinaire : on l'a vu, après le SPCN, c'est la pharmacie, la chimie, la biochimie et la recherche qui construisent la culture de Pierre Potier. Il a su plus tard s'entourer d'une équipe diverse de chimistes, de biologistes et de pharmaciens botanistes, dans un campus où se croisaient des physiciens, des cristallographes, des médecins, du CNRS, de l'Inserm et de l'université. Dans ce domaine de la pharmacochimie, il y a l'équipe, mais l'environnement et le réseau externe sont aussi importants. A l'ICSN, ouvert sur le monde scientifique, où nombre de visiteurs, de conférenciers, de stagiaires et de post-doc brassent des idées, confrontent des méthodes, dans cette floraison de sujets que certains planificateurs jugent anarchique, il y a souvent éclosion d'idées neuves, d'analogies, de transpositions, qui enrichissent la réflexion des chercheurs. Pierre Potier, ardent défenseur de l'interface chimie/biologie, déplorait parfois que les spécialistes élevaient des barrières autour de leur domaine : « *Certes les spécialistes sont indispensables, mais à force de creuser un sujet, on peut s'y enterrer ! Il faut qu'il y ait toujours quelqu'un qui reste sur la margelle du puits pendant que d'autres creusent plus profond, chargé à ce guetteur de faire la liaison entre le général et le spécifique et de faire surgir la lumière !* » Était-il cette vigie dont il parlait ?

La seconde leçon est sans doute son anticonformisme et son culot. On se rappellera sans doute longtemps son discours à l'occasion de la Médaille d'or du CNRS en 1998, et la remise de la médaille de l'ICSN « en retour » au ministre Claude Allègre en lui recommandant de la garder soigneusement, car elle prendrait de la valeur si les UPR unités propres de recherche – disparaissaient. Avec quel œil amusé rappelait-il qu'il avait fait toute sa carrière durant 40 ans à l'ICSN, à l'époque où les tutelles prônaient la mobilité comme panacée universelle ; il le faisait d'ailleurs avec une certaine mauvaise foi, lui qui avait été « visiting professor » à Glasgow et premier directeur de l'unité mixte

Roussel Uclaf-CNRS. Ses relations avec l'industrie dans les années 60-70 étaient aussi politiquement incorrectes à l'époque : les scientifiques, y compris dans les commissions, y étaient réticents et les quelques-uns qui passaient la barrière public-privé étaient accusés de « vendre la recherche publique au grand capital ». Il avait pourtant en ce domaine les idées claires et n'admettait pas le mélange des genres : les chimistes de Gif travaillaient à l'étude fondamentale, les industriels de Pierre Fabre ou de Rhône-Poulenc s'occupaient du procédé et de la mise en forme pharmaceutique. Son goût pour les secteurs négligés, son

talent de négociateur, son humour décapant sous des allures de bonhomie paysanne ont fait le reste et bâti cette image de « chercheur trouveur », académicien et mécanicien des molécules, pharmacien et administrateur, un CNRS atypique !

Le troisième trait est celui du manager d'équipes ; il a su insuffler dès les années 60 et 70 un esprit battant caractéristique à ses collaborateurs proches. C'est tout d'abord un esprit audacieux en synthèse chimique qui s'appuie sur une culture et une connaissance de ce qui s'est déjà fait même 10 à 20 ans auparavant et sur ce qui se fait dans les meilleures écoles de chimie organique aux États-Unis, au Japon et au Royaume-Uni. Il n'a jamais pratiquement publié seul, mais toujours à plusieurs auteurs, et les discussions parfois vives sur les stratégies et routes de synthèses menées entre collègues conduisaient toujours à des encouragements à persévérer, à orienter, à

creuser de nouvelles voies. « *Primum Observare* » disait-il, en pastichant le « *Primum Purgare* » de Molière ; le don d'observation avec la culture chimique et l'habileté de manipulation sont les qualités primordiales du chimiste. Il a mené son équipe comme un commando, en contraste avec les armées massives des Américains mobilisées sur le taxol, en maîtrisant une chimie innovante, un réseau scientifique pluridisciplinaire, la propriété intellectuelle et le développement industriel.

La quatrième leçon est justement la propriété intellectuelle. Au moment crucial, c'est-à-dire celui où la réaction conduit à une molécule nouvelle, potentiellement riche d'applications avec des preuves raisonnables de son activité, il sait bloquer le réflexe naturel du chercheur de publier sa découverte et le remplace par la prise de brevet, dont il suit l'évolution et l'entretien et sait, grâce à son réseau, le valoriser et à l'occasion le défendre chèrement. Cela met son équipe dans une situation enviable, aucun industriel n'étant associé au début à la genèse de l'étude ; et s'il trouve par la suite une industrie intéressée par le développement, l'équipe et l'établissement CNRS ont la garantie des retombées en cas de succès. Il rappelait assez souvent que les pépites ne se trouvent pas dans les travaux de routine sans risques, mais aussi que l'on découvrait en France beaucoup de choses dont les développements étaient réalisés à l'étranger. Les résultats publiés par nos chercheurs sont vite dérobés par de soi-disant agences de veille technologique. Trop de chercheurs, disait-il, sont plus intéressés par leur carrière académique que par la



Du Taxotère® taiwanais.

valorisation de leur découverte (et malgré la loi sur l'intéressement dont il fut l'un des porteurs !).

La cinquième caractéristique est la référence aux substances naturelles. En tant que pharmacien ayant vu la disparition des « herboristeries », il contemplait amusé le retour sur les rayons des huiles essentielles, des tisanes et de l'aromathérapie. La vague verte touchait la pharmacie ! Écologiste et défenseur de la biodiversité avant l'heure, il souhaitait vivement que l'université, le CNRS avec la chimie et les sciences de la vie s'engagent plus franchement dans cet axe très riche de la chimie thérapeutique à partir des plantes et des substances naturelles. L'observation des coutumes médicales des peuplades par des ethnopharmaciens, la récolte de plantes médicinales au Brésil, en Nouvelle-Calédonie, au Vietnam avec Thierry Sevenet par exemple, la collaboration avec l'ORSTOM (Institut français de recherche scientifique pour le développement en coopération) à Madagascar (opération SNOM, substances d'origine naturelles d'origine marine), furent tant d'actions à mettre à son initiative et à celle de ses collaborateurs « chercheurs crapahuteurs ». Il restait persuadé qu'il fallait se préoccuper bien plus de la façon dont les plantes, les insectes, les organismes marins avaient survécu depuis des millions d'années et des substances qu'ils avaient réussi à synthétiser pour subsister. Avec les moyens modernes de la microanalyse et les progrès des spectrométries, les isoler, les identifier et les tester sur des cibles biologiques, puis lancer l'arsenal des chimistes de synthèse sur les molécules intéressantes devait être un axe fort. L'ICSN est évidemment le fer de lance dans ces orientations, mais nombre de firmes pharmaceutiques se sont déjà lancées dans l'aventure.

Enfin, le chantre et le défenseur d'une chimie ouverte ; tout le monde connaît l'expression qu'il utilisait souvent : « *La chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique* ». C'est dire que toute transcription de phénomène biologique est due à la chimie. Pour compléter, il y ajoutait le point « triple » : la physique ou la thermodynamique et les progrès de la résonance magnétique nucléaire et des spectrométries de masse qui sont devenus indispensables aux chimistes et qui ont tant fait pour les progrès des sciences pharmacologiques. Évidemment, parler de synthèse organique, se pencher sur de « vieux produits » et la chimiothèque, sur les ressources offertes par des plantes ou organismes millénaires n'a pas bonne presse à l'heure du « gène superstar » et des milliards qui sont consacrés à décrypter le génome et à installer les canceropôles. Même si les thérapies géniques font un jour des progrès pour le

traitement des cancers, en dehors de leurs applications pour les maladies rares, elles devront faire partie des outils de lutte avec la chimiothérapie et la thérapie cellulaire. Actuellement, plus de 95 % des médicaments sont constitués de « petites » molécules, et on ne voit pas vraiment comment on pourra s'en passer d'ici 20 à 30 ans. C'est pourquoi il souhaitait qu'à côté des « choses en pôles », on n'oublie pas les « chimio-pôles » où chimistes de synthèses, physiciens des spectroscopies, pharmacologues et biologistes unissent leurs efforts avec des moyens modernes de criblage et d'investigations au service de molécules salvatrices, c'est-à-dire au service de l'humanité. Il a toujours été un ardent défenseur de la chimie, on se rappelle son adresse fin 2005 devant les plus hauts représentants des tutelles quand des bruits avaient couru sur la disparition du département Chimie au CNRS... : « *avec les prix Nobel dont celui de 2005, on aurait eu l'air fin...* » Défenseur, mais sans œillères, partisan d'une chimie ouverte aux substances naturelles, complémentaire et partenaire des sciences du vivant.

Conclusion

S'il fallait démontrer que la chimie organique de synthèse n'était pas morte, Pierre Potier en serait un exemple : chercheur en chimie fondamentale, porté par quelques axes forts la chimie des alcaloïdes, les synthèses biomimétiques, les substances naturelles – sous-tendus par un but applicatif, une passion dévorante, la recherche de nouveaux antitumoraux. Son originalité le poussait à rechercher des chemins de traverse, des routes peu fréquentées, si possible éloignées des « ukases des comités Théodule ». Souvent antimode, prêchant pour une réflexion et un retour sur « les vieilles réactions », « les vieux produits », l'observation méticuleuse des réactions, la culture du chimiste de synthèse et du pharmacien, au temps des modèles informatiques et des analyses presse-bouton. Pourfendeur de la loi scélérate, « *Les vieux chiens courent moins vite que les jeunes, mais ils sentent mieux les truffes* », tout en se battant contre l'administration pour consacrer les redevances à des bourses pour les jeunes chercheurs. Opiniâtre, persévérant, grand cœur, négociateur redoutable, Maître aux formules percutantes, humaniste aux mille facettes, il a été l'exemple du « chercheur trouveur » qu'on aimerait rencontrer souvent.



Jean-Claude Bernier



La table ronde qui a clos la journée de conférences « Chimie et bien-être » destinée aux lycéens lyonnais le 19 octobre 2005 a profité de « l'humour chimique » de Pierre Potier.

De gauche à droite : Bernard Sillion (vice-président de la SFC), Pierre Potier, Armand Lattes (président de la SFC), Jean-Claude Bernier et Richard-Emmanuel Eastes (ENS, Les Atomes Crochus). Photos : S. Bléneau-Serdel.