

Rendre hommage et prendre exemple

Gilbert Schorsch

Une journée mémorable à la Maison de la Chimie

Collègues et collaborateurs, représentants des diverses académies, responsables des administrations d'enseignement et de recherche, ministres, partenaires universitaires et industriels, français et étrangers, famille et amis de Pierre Potier, tous avaient répondu à l'invitation du 12 mai de la Fondation de la Maison de la Chimie.

Avec dignité mais non sans émotion, les plus proches ont témoigné des apports du scientifique et de l'homme public. Les autres écoutaient, puis échangeaient leurs propres expériences. Par touches successives, chacun rectifiait les diverses facettes de la personnalité qu'il avait gravées en sa mémoire.

En coulisse, le personnage central pouvait être satisfait de son œuvre, rassuré aussi par la prestation de ceux qui désormais la reliaient.

Pour tous ceux qui n'ont pas eu la chance de connaître Pierre Potier, l'évocation de la journée leur permettra de méditer la leçon de vie que nous laisse le grand absent.

Les témoignages

Venons-en à l'essentiel et montrons en quoi sa carrière peut servir de guide.

Le scientifique et l'homme d'action

Ses plus proches collaborateurs de Gif – Nicole Langlois pour la Navelbine® (figure 1), Françoise Gueritte pour le

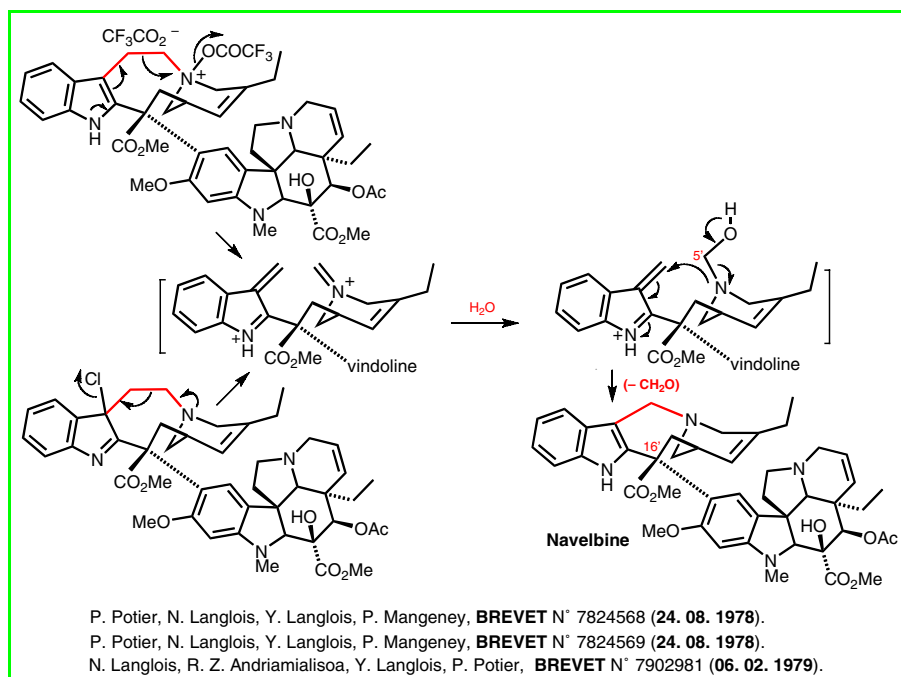


Figure 1 - Le couplage final pour la préparation de la Navelbine®. ©Nicole Langlois, ICSN.

Taxotère® – nous ont rappelé les bases scientifiques et les circonstances qui ont conduit au développement industriel de ces deux antitumoraux majeurs de l'industrie pharmaceutique française. Pierre Potier aurait pu se reposer sur ses lauriers. Ses deux anticancéreux commercialisés, il s'attaque au diabète gras de type 2, avec la même énergie débordante. Joanna Bakala a expliqué son approche, que les spécialistes qualifient de déroutante, selon Jean-François Bach, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences.

Environ 500 publications, près de 70 brevets portent sur des avancées majeures de chimie [1]. Ils ont valu des distinctions nombreuses et prestigieuses à ce scientifique fécond, et portent tous la signature d'un **bon scientifique**. Dans la communauté universitaire française, il personnifie un scientifique plutôt atypique, car il fut en même temps un « **acteur** » et un **passeur hors pair**, aux deux sens du terme. - Acteur de la valorisation de ses propres recherches, **homme d'action infatigable**. Par ses contacts avec l'industrie, à une époque où ceux-ci étaient souvent mal vus par ses collègues des laboratoires publics – les représentants de Pierre Fabre, Rhône-Poulenc Santé et Servier ont témoigné de cette collaboration : « *l'action était sa drogue* » confessa l'un de ses partenaires –, il a réussi à développer deux « **blockbusters** », ces médicaments dont le chiffre d'affaires dépasse le million d'euros. Avec un chiffre d'affaires de 1,61 milliards d'euros en 2005, le Taxotère® s'est hissé au 3^e rang des médicaments de Sanofi-Aventis, après le Lovenox® et le Plavix®. Le CNRS a perçu 240 millions d'euros en dix ans pour la valorisation commerciale du travail de ses équipes. La somme versée en 2005 représentaient 90 % des redevances totales du CNRS ! « *Quelle satisfaction pour un pharmacien de mettre sur le marché un nouveau traitement!* » fera remarquer Jean-François Bach. Sur le terrain, confiance, amitié et respect réciproques ont toujours régné entre chercheurs du privé et du public, signalera Jean-Louis Fabre de Rhône-Poulenc Santé. Au sommet, les relations n'étaient pas toujours aussi apaisées.

- Acteur, il le fut aussi car il faut l'être pour devenir **bon communicateur et meneur d'hommes**. Par sa vaste culture générale et son robuste bon sens, il sut toujours trouver les métaphores qui donnaient à ses interlocuteurs l'impression de comprendre ce qu'il leur expliquait. La force de conviction du chercheur venait à bout des hésitations des dirigeants de l'industrie pharmaceutique, parfois partisans de stratégies à courte vue.

« L'administrateur » avisé, parfois déçu

Le scientifique et homme d'action accepta aussi des missions plus collectives, pour faire bouger les choses, pensait-il naïvement. Il fut, entre autres, directeur général de la recherche et de la technologie au Ministère (1992-1994), conseilla directeurs généraux du CNRS et ministres successifs – il savait de quoi il parlait. Il prit enfin la présidence de la Fondation de la Maison de la Chimie.

Parallèlement à toutes ces missions successives, il poursuivait ses propres recherches. Jamais il ne coupa le cordon ombilical, et toujours il resta disponible. Ses plus proches collaborateurs [2] ont illustré la hauteur de vue de ses analyses ; pas seulement sa vision... mais ses **réalisations concrètes**. Retenons les plus marquantes : l'ouverture internationale, le décloisonnement des administrations et des équipes de recherche, la valorisation de la recherche publique par des contacts efficaces avec l'industrie [3]. En leur temps, les critiques ne lui furent pas épargnées. A présent, quelques-unes de ces actions figurent en bonne place dans la Loi d'orientation sur la recherche, engagée par François Fillon et votée récemment. Il avait raison avant la date. François Fillon – qui l'avait sollicité, à deux reprises au moins, au Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, puis récemment encore comme conseiller pour la mise en place de la Loi d'orientation sur la recherche – a d'ailleurs rendu un hommage appuyé à son conseiller. Pierre Potier assurait ses charges d'administrateur « *davantage comme un sacerdoce que comme un honneur. [...] il avait tout à donner et rien à attendre* » constate l'ancien ministre. François Loos, ministre délégué à l'Industrie, engagé dans une réflexion sur l'avenir de la chimie française, a rappelé qu'il l'avait reçu tout récemment encore.

La lourdeur des organisations et des administrations de recherche l'agaçait, certaines « mesquineries administratives » le blessèrent. Trop impatient, souvent déçu, le conseiller dévoué parfois se déroba, et alla de nouveau se ressourcer dans sa « bastille » de Gif.

L'homme libre

« *Une personnalité complexe, sans complexes* », a résumé d'emblée François Goulard, l'actuel ministre délégué à l'Enseignement supérieur et à la Recherche. Les deux facettes de Pierre Potier – il avait une personnalité (voir encadré) et il était une personnalité – expliquent pourquoi il rassembla autour de lui un cercle d'amis fidèles, fascinés par son originalité, son intelligence, et l'attention qu'il leur portait. Sa forte personnalité lui attira aussi des inimitiés. Elles émanaient de personnes jalouses de son charisme, de son « pouvoir », ou choquées par la franchise de ses commentaires et par son franc-parler...

Exemple à suivre, plébiscité par les jeunes, il fut toujours de bon conseil pour les responsables, politiques ou scientifiques. « *Il disait ce qu'il pensait et il faisait ce qu'il disait* » : mieux que quiconque, il personnifiait ce slogan, très à la mode mais rarement mis en pratique. A l'époque « du politiquement correct » et de la « langue de bois », son exemple et son discours pouvaient indisposer. « *Personne n'avait critiqué mon choix, mais beaucoup craignaient le personnage* » dira François Fillon à propos de sa nomination au Ministère en 1992. Ses prestations lors d'interventions officielles – la remise de son prix Galien en 1994, qu'il partagea avec son ami Alain Mérieux, ou la remise de sa

Quelques « flashes » du portrait de Pierre Potier, tirés par ceux qui l'ont côtoyé

« *Une vie extraordinaire, au service de la science et de l'action. [...] dérangeant et déroutant* » selon François Goulard, qui introduisait la journée.

François Loos a retenu « *sa capacité à mettre en réseau des compétences humaines, à attirer les jeunes et à comprendre le monde moderne.* »

Son besoin et sa capacité de « *pourchasser la bête* » ont frappé Jean-François Bach, qui perd un « *ami irremplaçable. [...] à la fois caustique et dévastateur (envers les corps constitués) et tendre dans la relation humaine (envers ses amis)* ».

« *Jovial et persuasif* », selon Nicole Langlois.

« *Brillant, chaleureux, généreux* » pour François Fillon, qui « *[gardera] en mémoire sa silhouette débonnaire et son regard malicieux.* »

« *Généreux et roublard* » corrigera Jean-Yves Lallemand.

« *Imaginatif et persévérant* » constatera enfin Catherine Bréchnac, ajoutant une autre « contradiction » apparente à l'image du scientifique « atypique ».

Médaille d'or du CNRS par Claude Allègre en 1998 – ont apporté la preuve de sa totale franchise.

Il dérangeait d'autant plus qu'il était consulté et suivi par les plus clairvoyants. Écouté et suivi, justement parce qu'il se comportait en homme libre, qui savait ce qu'il voulait... et qui n'hésitait jamais à remettre en cause les idées reçues, à prendre à contre-pied les voix dominantes, à s'engager à contre-courant pour résumer.

La « recette Potier »

« La recette Potier » est à base de quatre ingrédients essentiels. La cuisine de Gif l'a particulièrement bien mise en valeur.

Une formation pluridisciplinaire solide

Par deux fois, la guerre avait obligé le jeune Pierre, né à Bois-Colombes, à se réfugier en Normandie. Il y découvrit les merveilles de la nature, et y goûta avec gourmandise. Revenu à Paris, il s'orientera – tout naturellement ! – vers les sciences naturelles : sciences expérimentales d'abord pour le bac, sciences physiques chimiques et naturelles pour la propédeutique. Un début de formation analogue à celui de Jean-Marie Lehn ! Il préparera ensuite le diplôme de pharmacien... tout en fréquentant les enseignements de la licence à la Sorbonne. Il passera successivement ses certificats de botanique et de physiologie végétale, puis de chimie générale et de chimie approfondie [4].

Au carrefour de la botanique, de la chimie et de la physique, sa formation initiale lui apporte les bases de description et de classification pour découvrir la nature, et les outils analytiques pour en approfondir le comportement et en percer les mystères.

C'est le professeur Raymond Paul, pharmacien-chimiste lui aussi, directeur scientifique de Rhône-Poulenc, qui proposera à Pierre Potier en 1956 un stage dans le service d'analyse à Vitry. Cette connivence n'est certainement pas étrangère au souci de valorisation qui a toujours accompagné Pierre Potier, et à la collaboration fructueuse sur le Taxotère® avec Rhône-Poulenc qui avait pourtant refusé auparavant de s'engager avec lui sur la Navelbine®.

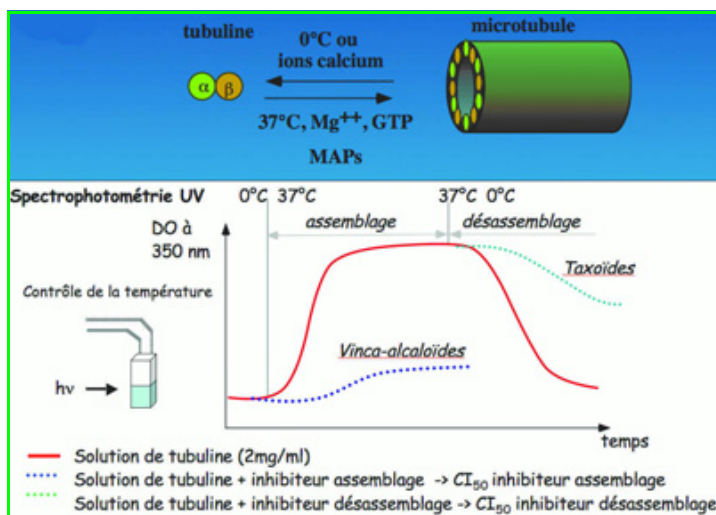


Figure 2 - L'agrégation/désagrégation de la tubuline. ©Daniel Guénard, ICSN.

Pierre Potier préparera ensuite une thèse dans le laboratoire du professeur Maurice-Marie Janot, sur les alcaloïdes de la monnaie du pape, dont il isolera la spermidine. Occasion d'aller à Zürich, dans le laboratoire de Leopold Ruzicka, prix Nobel de chimie en 1939, et à Glasgow, chez le professeur Peter Bladon, c'est-à-dire dans les deux laboratoires leaders de la chimie des substances naturelles de l'époque, où il y découvrit l'analyse structurale moderne.

Bref, le jeune Potier s'est abreuvé aux bonnes sources. Il aimait la nature, il s'intéressera donc à la chimie des substances naturelles. Il fera de sa passion son métier et vivra son métier avec passion : l'identification des substances naturelles et leur chimie, pour en assurer l'approvisionnement en tant que médicaments.

Une intense curiosité et une motivation intime

Désormais, l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif (ICSN) lui permet de donner libre cours à sa curiosité naturelle. Ses recherches le mettent en contact avec les zones riches en substances naturelles : les forêts tropicales du Brésil et de Madagascar, les récifs coralliens de Californie et du Pacifique. Expéditions enrichissantes car il n'en rapporte pas que les fruits de ses cueillettes. De solides amitiés se nouent au cours de ces expéditions... Il a l'occasion d'interroger les populations sur leurs traditions ancestrales. De ce double voyage, dans l'espace et le temps, il rapportera toutes ces petites anecdotes qui alimenteront cours et conférences, pour le plaisir de son public. Son encyclopédie de l'histoire des médicaments – et pas seulement ceux dérivés des ifs et des pervenches de Madagascar – s'enrichit progressivement.

Ses motivations réelles sont plus intimes. Il croquait la vie à pleines dents. Cet immense appétit manifestait son insatiable curiosité.

Issu d'un milieu modeste, il avait dès le départ choisi une formation professionnelle. Mais les substances naturelles, médicaments et poisons à la fois selon la dose, l'intéressaient davantage que l'officine. Le décès de sa jeune épouse d'un cancer décuple sa motivation première et lui fixe à présent un objectif ambitieux car complexe : il déclare la guerre au cancer. Plus rien ne l'arrête. Surtout pas la lourdeur des administrations, ou la frilosité des industriels de la pharmacie. Il ira jusqu'au bout. Au cours de ses dernières

années, souffrant de diabète lui-même, il se prend comme cobaye et propose une approche originale et dérangeante du diabète de type 2.

Une « Discours de la méthode » pratiqué quotidiennement

Observer, interpréter, expérimenter ; il suivra ses deux modèles : Louis Pasteur et Claude Bernard. Pragmatique et instinctif, il sensibilisera ses jeunes collaborateurs aux trois règles du pêcheur : choisir et observer le cours d'eau pour trouver le bon emplacement – *celui où il y a beaucoup de poissons et peu de pêcheurs* –, se munir d'un bon matériel – *un moulinet silencieux de préférence...* –, et se montrer persévérant – *pour ferrer au bon moment le bon poisson*. Davantage coureur de fond que sprinter, il se méfiait du court terme, qui motive trop l'industrie pharmaceutique actuelle. Entre la cueillette du naturaliste et la moulinette de la chimie combinatoire, il fera usage d'un double filtre : l'**analyse structurale moderne** (analyses spectroscopiques, RMN en particulier, disponibles à Gif pour une caractérisation précise des substances), et d'un **test pertinent** pour mesurer leur activité. Exemples de tests ? Le test d'agrégation ou de désagrégation de la tubuline (figure 2), mis au point avec Daniel Guénard, pour mesurer l'activité de la substance sur les mécanismes intimes de la division cellulaire. Le test d'agrégation des métabolites du glucose avec les protéines de l'organisme, et la formation des AGE (« advanced glycation end products », produits terminaux de glycation avancée) qui en résulte, mis au point avec Joanna Bakala (figure 3).

Merci au défenseur de la chimie

Ne concluons pas les temps forts de cette journée sans rendre hommage au défenseur acharné de la chimie. Il portait la chimie comme un oriflamme ; mieux que quiconque, il pouvait témoigner de l'apport de la chimie. Elle intervient dans l'identification des substances naturelles. La chimie n'est-elle pas le scalpel des substances naturelles, pour paraphraser la formule célèbre de Claude Bernard ?

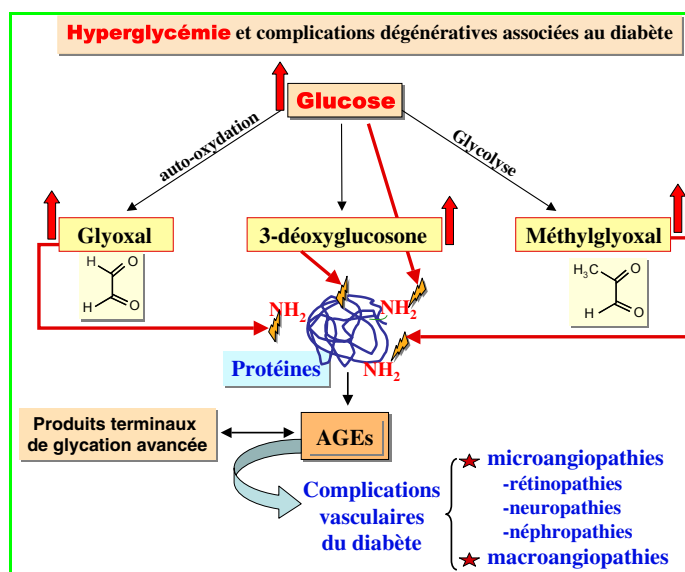


Figure 3 - L'agrégation des métabolites du glucose avec les protéines de l'organisme. ©Joanna Bakala, ICSN.

Certes, les techniques d'analyse modernes ont réduit son influence dans ce domaine, mais les hémisynthèses s'avèrent toujours déterminantes pour accéder à des matières actives plus efficaces. Le Taxotère® en fournit un exemple spectaculaire. La synthèse chimique assure aussi l'approvisionnement en substances actives lorsque la disponibilité des matières naturelles ne peut le garantir. La Navelbine® est là pour en témoigner.

Pour lui, la chimie fut toujours un moyen, jamais un but en soi. Sa défense et illustration de la chimie était d'autant plus crédible. Il avait une passion pour la chimie, elle-même objet de passion à l'heure actuelle ! *L'Actualité Chimique* perd un supporter de poids. Il avait, au nom de la Maison de la Chimie, répondu le premier à la proposition de partenariat que *L'Actualité Chimique* venait de mettre en place pour élargir son audience.

Bravo et merci à celui qui, avec d'autres, moins charismatiques, a ouvert sa génération aux extraordinaires richesses thérapeutiques des plantes et des animaux. A-Dieu à l'auteur du « Magasin du Bon Dieu » [4], qu'il faut absolument visiter ou revisiter.

Notes et références

- [1] Avec ses équipes, il a réussi successivement : (a) la synthèse complète de la nor-vinblastine par la réaction de Polonovski qu'ils améliorèrent

(32 publications, dix brevets déposés dont quatre retenus et exploités) : (b) l'isolement de la 10-deacetylbaicatin III des aiguilles d'if, deux fois plus active que le Taxol®, son concurrent américain, et la synthèse du Taxotère® ; (c) la mise en évidence des interactions du glyoxal et du méthylglyoxal, provenant du glucose, avec toutes les protéines de l'organisme.

- [2] Jean-Yves Lallemand, son successeur à Gif ; Catherine Bréchnignac, présidente actuelle du CNRS ; Bernard Bigot, son successeur à la tête de la Fondation de la Maison de la Chimie ; Jacques Hui, l'un de ses plus proches collaborateurs à la Fondation.
- [3] Dès le départ, la mise en place de structures de recherche à Madagascar ou en Nouvelle-Calédonie et l'accueil de chercheurs étrangers à Gif témoignaient des apports d'une ouverture internationale. Dès 1976, le programme PIRMED expérimentait le décloisonnement des administrations et des équipes de recherche. Dès 1984, la mise en place et la direction d'une équipe mixte CNRS/Roussel-Uclaf à Romainville traçait la voie d'une collaboration efficace entre laboratoires publics et privés.
- [4] Potier P., Chast F., *Le magasin du Bon Dieu : les extraordinaires richesses médicales des plantes et des animaux*, Éditions J.-C. Lattès, 2001.



Gilbert Schorsch

est chargé de la rubrique « Industrie » de *L'Actualité Chimique*.*

* 250 rue Saint-Jacques, 75005 Paris.
Courriel : cgschorsch@aol.com



La Maison de la Chimie a fait salle comble le 12 mai dernier. © Maison de la Chimie.