

HOMMAGE À PIERRE POTIER

1934-2006

« DÉPASSER LES LIMITES DU PRÉSENT »

©CNRS Photographique - Photo : Laurence Médard



Abstract

Pierre Potier was a distinguished chemist cum pharmacist who developed and patented two major drugs - Navelbine® and Taxotère® - used to treat

cancer. He was conducting research on a treatment to treat diabetes when he died, aged 72, on 3 February 2006. For 26 years he was Co-Director, with Sir Derek Barton (Nobel laureate, chemistry), then Director, of the Institut de la Chimie des Substances Naturelles (ICSN), attached to the CNRS.

The article briefly outlines his upbringing and studies and goes on to examine his particular research methodology based on the identification of active substances in plants which could then be used to develop drugs. Navelbine® was in this way developed out of a Madagascar flower, Catharanthus roseus, and marketed by a French pharmaceutical firm «Laboratoires Pierre Fabre». The American Food and Drug Administration authorized the drug in 1994.

In 1979 an article in Nature published by S. Horwitz identified the anti cancer properties of Taxol, a substance derived from the bark of yew trees. But 8 tons of bark were required to produce 1.3kg of Taxol. Potier succeeded in deriving the same substance from yew leaves, then synthesizing it, and developed Taxotère® in collaboration with Rhône-Poulenc, which obtained the FDA's authorization to market the drug in 1995. The article stresses the seamless process between the initial basic and multi-disciplinary research through to product development and marketing, underlining the sometimes difficult nature of the relationship between the academic scientists and the scientists working in industrial corporations with different agendas and time frames. One of Potier's

major qualities was his leadership, bringing together scientists from different disciplines and nationalities and ensuring a fruitful and profitable collaboration between academia and industry.

Présenter la vie, la carrière et l'œuvre scientifiques du chimiste Pierre Potier révèle ce que furent les stratégies de recherche, les modalités de fonctionnement du milieu comme les échanges de savoirs et les transferts de connaissances, les interactions avec le monde socio-économique. Ce grand savant ne fut jamais enfermé dans une tour d'ivoire, il vécut et appartient pleinement à son époque. Cherchant en permanence à agir, à repousser les limites du possible, seule une approche globale, mais hélas non exhaustive, permet de saisir le sens de ses choix, de ses engagements, de ses combats tout comme la façon dont il réfléchissait et dont il cherchait. C'est ainsi que nous rendrons hommage à celui, qui par son œuvre, a cherché toute sa vie à soulager les maux de ceux qui souffraient, que cela ait été le cancer ou le diabète.

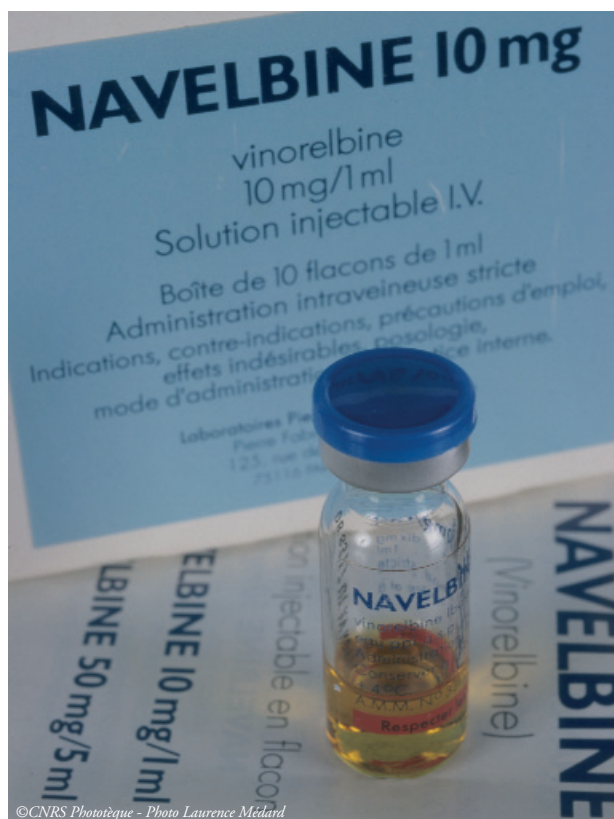
La notoriété de Pierre Potier et la reconnaissance académique nationale et internationale dont il jouissait dépassaient largement son quotidien, qu'il s'agisse des hommages de la République, de ses pairs, mais bien plus des remerciements des malades ou de leurs familles. Élevé au rang d'Officier de la Légion d'honneur par le Président de la République en 2003 et commandeur dans l'Ordre national du Mérite, il reçut la plus haute distinction de la recherche française, la médaille d'or du CNRS, en 1998. Il fut lauréat de nombreux prix. Il reçut nombre de médailles, mais aussi deux fois le prix Nativelle, en 1960 et 1990, décerné par l'Académie nationale de Médecine. Il reçut également ceux de la Société chimique de France, (Le Bel en 1970 et Raymond Berr en

HOMMAGE À PIERRE POTIER

1976) ; le prix Rosen de la cancérologie en 1982 ; celui de la Société royale de chimie de Londres en 1990 ; le prix Jeanne Loubaresse - Institut Curie en 1993 ; Gallien en 1994, Griffuel en 1996 ; la Société américaine de chimie lui remit le Ernest Guenther Award en 2000, tout comme la Fondation internationale pharmaceutique en 2002. Il fut nommé Docteur *honoris Causa* de l'université de Glasgow, de Regensburg, *visiting professor* d'autres universités, et il était également membre de conseils scientifiques universitaires et de centres de recherche et de soins médicaux comme l'Institut Gustave Roussy. En outre, il appartenait à des comités de surveillance d'entreprises pharmaceutiques. Mais il était tout aussi fier, si ce n'est plus, d'avoir été lauréat de la faculté de pharmacie au cours de ses études et d'avoir été invité permanent du service B de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif, l'autorisant à accompagner les médecins lors de leurs visites aux patients.

Sa réussite scientifique fut de grande ampleur : il déposa 68 brevets et rédigea et co-rédigea 485 articles scientifiques. Il s'était fixé une mission après le décès de sa première épouse, emportée par un cancer à 35 ans : mettre au point des médicaments pour sauver des vies. Il y parvint, ses médicaments guérissent ou atténuent les souffrances de centaines de milliers de patients dans le monde. Pierre Potier laisse derrière lui un héritage que l'on peut qualifier d'œuvre, au sens le plus noble, dont la Navelbine® et le Taxotère® ne sont que les bijoux les plus connus.

Dire que Pierre Potier fut un homme d'exception sans verser dans l'hagiographie est une tâche difficile. Aussi, avant d'envisager sa carrière et son



œuvre, songeons à l'homme qui se présentait de façon inhabituelle voire provocatrice comme «un rat qui parle» au travers de mots qui revinrent régulièrement au cours de nos nombreux entretiens. Seuls les mots que sa morale autorisait à écrire ont été retenus. Libéraire ou iconoclaste, mais très attentif aux autres cherchant à respecter leur nature, cet inventaire évite les mots qui pourraient heurter la sensibilité du lecteur. Au cours des entretiens, il parlait très librement sans retenue ni brider sa pensée. Les enregistrements laissent entendre une langue plus verte qu'il aimait tant, attestant de son indépendance d'esprit et de sa liberté. Il puisait dans la littérature les moyens de se détourner des stéréotypes tant il se défiait des idées préconçues. Aimant les bons mots, les plaisanteries, il n'hésitait jamais à émailler ses discours de références fussent-elles dérangeantes.

Les premières années

L'enfance

Pierre Potier était né, le 22 août 1934, à Bois-Colombes, (Seine et Oise) dans une famille repré-



Quelques vocables

ACADÉMIES : il fut membre des plus prestigieuses, dont l'Académie des Sciences (1988), l'Académie nationale de Pharmacie (1983), l'Académie des technologies (2000)... Mais il fut aussi membre d'académies étrangères faisant de lui un savant au sens classique. **ATTENTIF** : aux autres, à leurs paroles, leurs conseils, leurs travaux. **BIOLOGIE** : voir chimie. **BON DIEU** : créateur du magasin fournissant les substances naturelles. **BOTANIQUE** : magasin de substances naturelles. **BREVETS** : protection, valorisation et financement de la recherche académique. Voir l'histoire de la Navelbine® et du Taxotère®. **CÂBLAGE** : image qu'il utilisait pour expliquer comment il opérait la mise en réseau des informations nécessaires pour répondre aux questions qu'il se posait. **CARPE DIEM** : sa façon de vivre. **CERCHEUR** : ce qu'il fut avant tout, avec constance, vouant sa vie à son métier au détriment peut-être de sa famille et de sa santé. **CHIMIE** : «la chimie est à la biologie ce que le solfège est à la musique», une de ses devises sur la chimie, l'autre était «Alles ist Chemie» de Justus von Liebig. **CNRS** : lieu «exquis» (sic) de tous les possibles auquel il était très attaché. Pourtant son administration lui causa bien des tracas qui les conduisirent à la chicane. Le centre suscitait chez lui l'ambivalence des sentiments. Voir industries. **CRAINT** : homme de rigueur et de précisions, ses avis, souvent justes mais toujours écoutés étaient redoutés car il détestait les circonlocutions et la langue de bois. Il disait souvent avec humour et bonheur parfois de façon abrupte ce qu'il pensait... **CURIOSITÉ** : une qualité insatiable pour le chercheur qu'il était ; condition *sine qua non* pour chercher. **DIABLE** : «il se cache dans les détails», disait-il. **DIABÈTE** : thème de recherche et régime (opposé à fin palais). **DIPLÔMES** : cumul des formations à une époque où le double cursus était interdit, il devint pharmacien en 1957, docteur d'État ès sciences physiques en 1960. Voir premier. **DISTINCTIONS** : il en était fier car celles qu'il reçut signifiaient qu'il avait atteint son objectif. **DÉTERMINÉ** : ceux qui ont négocié avec lui ne le démentiront pas. **ÉQUIPE** : autre condition *sine qua non* de réussite : soutenir la «Gif connexion», porter haut les couleurs de l'ICSN. **ENSEIGNEMENT** : plaisir et déconvenue, il ne fut pas possible pour ce directeur de recherche de classe exceptionnelle d'être nommé au Muséum d'histoire naturelle, professeur de même classe. Il glosa sur le thème... **ENZYME ET CO-ENZYME** : définition de ses relations avec Sir Derek Barton. **FIDÉLITÉ** : il est resté près de 48 ans à l'ICSN... Si l'on y inclut les années d'éméritat. **FIN PALAIS** : Qui a partagé un repas avec lui se souvient de sa grande culture gastronomique, de son plaisir à partager, mais aussi de ses leçons de chimie qui souvent accompagnaient ces moments... **FRANC** : défaut pour les uns qualité pour les autres. Voir craint. **GÉNÉREUX** : trop diront certains, pas assez diront d'autres. Il partagea le prix Jeanne Loubaresse - Institut Curie avec ses collaborateurs, tout comme il les associa aux brevets déposés. L'histoire de la Navelbine® et du Taxotère® illustre ce point. **GIF CONNEXION** : Terme désignant les «anciens» de l'ICSN, qu'ils travaillent en France ou à l'étranger, en milieu académique ou dans l'industrie. **HOMME D'ACTION** : il était convaincu que seules les montagnes ne se rencontrent pas. Le reste était affaire de courage et de volonté. Il était servi par une mémoire exceptionnelle, une capacité de travail, d'analyse et une intelligence qui lui permettaient d'envisager une question dans sa globalité qu'il s'agisse du contenu ou du contenant. **HORLOGES ET MONTRES** : il les collectionnait avec passion. Les regarder, les écouter, les remonter lui permettait de réfléchir. **INDUSTRIES** : Rhône Poulenc, Roussel-Uclaf, Pierre Fabre, synonymes de partenariats, collaborations, d'applications, de développement, de brevets et de redevances. Voir CNRS. **INTERFACE DISCIPLINAIRE** : lieu où les chercheurs doivent travailler. **JALOUSIE** : avoir eu raison trop tôt et contre l'avis général. **ICSN** : lieu de ses découvertes. Voir fidélité, brevets, industries. **LÉGION ÉTRANGÈRE** : équipe internationale de chercheurs travaillant à l'ICSN sur le diabète ; sources de tracas pour l'administration du Centre. **LIBRE** : peu nombreux sont ceux qui peuvent prétendre l'avoir contraint ; s'il devait en être autrement Pierre Potier s'en allait... **MAISON DE LA CHIMIE ET FONDATION** : œuvrer pour le rayonnement de sa discipline. **MÉDICAMENT** : en trouver était la finalité de ses recherches.

HOMMAGE À PIERRE POTIER

Quelques vocables (suite)

MINISTÈRE : aurait dû être celui de la recherche, de la technologie, de l'industrie et de la bataille économique en laissant la tutelle des couches-culottes (de l'enseignement) à d'autres. **OBSTINÉ** : «qui s'attache avec énergie et de manière durable à une manière d'agir, à une idée». Paul Robert devait connaître Pierre Potier. **ONCOLOGIE** : douleur de la perte de la femme aimée, moteur de la quête de Pierre Potier. **PAIX** : associée à la liberté était selon lui ce qui est nécessaire aux chercheurs pour travailler. **PÊCHER** : Autre image pour présenter sa façon de chercher. Le chercheur comme le pêcheur en eau vive doit remonter le courant et s'arrêter à un endroit stratégique pour traquer le poisson. **PREMIER** : L'être était le moyen de parvenir à ses fins. **RECHERCHE** : contre l'avis des universitaires, activité qui peut être une fin en soi, «si le chercheur est bon». **REDEVANCES** : voir CNRS, valorisation et industries. **RESPECTÉ** : de tous, étudiants, collègues, cliniciens, médecins, industriels et politiques, français et étrangers ; les résultats scientifiques et industriels l'expliquent... **RIGOUREUX** : dans ses recherches comme dans son expression, l'écriture des multiples versions d'un texte le rappelle. **SÉDUCTEUR** : ne souffrant guère de blessure narcissique, il ne cherchait pas à plaire ; en revanche ayant la conviction d'avoir raison, il usait de la séduction pour forcer les résistances. À la question pourquoi travailliez-vous avec Pierre Potier, la réponse était : «On ne pouvait pas lui résister...» **STRATÈGE** : Il développa des stratégies afin de soutenir un homme, un projet, une application, un développement... **SERVICE MILITAIRE** : première déconvenue avec une administration... **THÉODULE** : nom des comités et commissions inutiles auxquels il participait néanmoins pour le dire... **TIMBRES** : collection et émission d'un timbre premier jour consacré à la pervenche de Madagascar, substance naturelle à l'origine de la Navelbine®, le 25 mars 2000, soulignant le partenariat Pierre Fabre/CNRS. **TRAVAIL** : voir le Laboureur et ses enfants de Jean de La Fontaine. **TRUCULENTE** : sa nature l'était, tout comme sa manière de chercher et de dire les choses... **VALORISATION** : mise à disposition des résultats essentiels de ses recherches, moyen d'en financer de nouvelles en dépit des obstacles. Voir redevances, industries, CNRS. **VILLECOMTAL** : enfance, famille, vacances, nature et observation de la nature. **VOCABULAIRE** : varié, nourri et précis, servait sa pensée sans omettre aucun registre.

D'autres mots encore pourraient compléter cette liste qui tente d'approcher les multiples facettes de la personnalité de Pierre Potier. Mais il est temps d'évoquer le cours de sa vie et son œuvre scientifique.

sentative de ce qu'était la société française des années de crise. Ses parents ayant divorcé, il disait savoir peu de chose sur son père si ce n'est qu'il était belge. La mère de Pierre Potier, quant à elle, ayant perdu son père au cours de la Première Guerre mondiale, fut élevée par sa mère qui comme veuve de guerre avait bénéficié d'un emploi réservé. Aussi fit-elle entrer le moment venu, sa fille, la mère de Pierre Potier, au ministère des Finances où elle devint secrétaire au cabinet du ministre.

Les souvenirs précis de Pierre Potier remontaient à la Drôle de guerre. Sa mère était remariée, la famille habitait Bois-Colombes non loin des

usines Hispano-Suiza et Hutchinson. Comme nombre d'enfants de la région parisienne, il avait été évacué en Normandie, à Gouville, où se produisit l'épisode qu'il aimait raconter : l'empoisonnement des chevaux allemands après qu'ils eurent mangé de l'if. Les Allemands auraient dû fusiller des habitants de Gouville, si le vétérinaire n'avait pas trouvé l'origine du mal. Ayant été choqué par l'histoire, il disait s'être toujours méfié de cet arbre et avoir compris assez vite que la nature était source de complexité.

L'Armistice signé, et les vacances passées, le jeune Pierre rentra à Bois-Colombes. Cependant les dif-

ficultés de la vie quotidienne sous l'Occupation obligèrent les enfants de la région parisienne à partir de nouveau. De 1942 à 1944 il fut réfugié à Longny-au-Perche en Normandie. Il se souvenait des promenades au cours desquelles il fut initié aux sciences d'observation par ses instituteurs. En juin 1944, sa mère vint le chercher pour rentrer à Bois-Colombes. Son beau-père, son père nourricier comme il l'appelait, était juif, originaire d'Ukraine, né à Jérusalem à la fin du XIX^e siècle. Cet horloger, parlant l'hébreu, le yiddish et parfaitement l'allemand, donna à Pierre Potier le goût des langues (il riait beaucoup en soulignant qu'il se souvenait encore de mots d'hébreu) mais surtout sa passion des montres et des horloges, qu'il collectionnait et qu'il aimait remonter lui-même. Il se souvenait de la façon dont il avait découvert la religion de son beau-père, une étoile jaune sur une gabardine qu'il ne portait jamais et combien il s'était senti investi d'une grande responsabilité par ce secret partagé. Il évoquait ainsi avec une joie enfantine les jours précédents la Libération de Paris car son beau-père l'emmenait voir les batailles de rues. Pierre Potier était fier de rappeler que, son père nourricier, parfaitement bilingue, fut l'un des traducteurs requis au moment de la reddition de la Kommandantur de Paris.

Vint le temps du collège, au lycée Michelet dont il fut renvoyé pour avoir «zigouillé» une des poules du censeur avec une pierre. Il termina son cycle au Lycée Claude Bernard dans une des classes pour enfants «agités» et entra en cours de seconde au lycée Jacques Decour près de la place Pigalle. Il y fut heureux et resta longtemps en relation avec son professeur de français qui fut présent lors des cérémonies de remise d'épée d'académicien et de médaille d'or.

Il eut son premier bac en 1951 mention assez bien et le deuxième, option «sciences ex», comportant plus de sciences naturelles, de physique de chimie et de philosophie et un peu moins de math qu'en «math élém», en 1952 avec la même mention.

L'université

Muni du premier grade de l'université, il s'inscrivit en propédeutique SPCN (sciences physiques,

chimiques et naturelles) rue Cuvier à la Sorbonne. Il aimait souligner avec force que cette année avait été cruciale, car l'enseignement dispensé était général et, de surcroît, incluait des cours de botanique qui l'avaient conduit avec ses condisciples jusqu'à Marseille. Cherchant sa voie, influencé par l'oncle maternel - le seul scientifique de la famille - qui était vétérinaire, le jeune Potier passa le concours d'entrée à l'école vétérinaire et obtint des notes tout à fait correctes. Fort de ces résultats encourageants, il décida donc de «faire «pharma», non pas pour vendre des pilules» mais pour y suivre les enseignements qui l'intéressaient. N'ayant pas suivi les cours de l'année 1952-1953, il ne put se présenter à la session de printemps et se présenta au concours d'entrée à la session d'octobre 1953 auquel il fut reçu. Ce *cursus* lui permettait d'allier l'assurance d'un revenu régulier assez rapidement (Pierre Potier était boursier) et de suivre les «programmes extraordinaires en chimie, en physique, en biologie...». Il voulait poursuivre sa formation générale. Les études de pharmacie débutaient par un stage d'un an en officine, ce qui procurait ensuite la possibilité de faire des remplacements pendant les congés afin de trouver des compléments de revenus. Il avait négocié avec le pharmacien de l'officine de l'avenue Mozart (non loin, du domicile de son oncle qui l'hébergeait afin de pas avoir trop de transport), de travailler de 17 heures à minuit ce qui lui laissait le reste de la journée libre...

Pour suivre les cours à la faculté des sciences, ce qui était possible puisqu'il avait suivi les cours de la propédeutique SPCN l'année précédente, mais qui était interdit puisqu'il était déjà inscrit en pharmacie. À la fin de l'année universitaire 1954, il obtint son certificat de physiologie végétale et de botanique, et fut lauréat de sa première année de pharmacie (tout comme il le fut en 1955, 1956 et même encore en 1960 alors qu'il avait déjà obtenu son diplôme en 1957). Ces prix s'accompagnaient d'une récompense financière et d'une gratuité de l'inscription universitaire pour l'année suivante, «ce qui n'était pas désagréable, ni négligeable pour un boursier». À la fin de sa seconde année de science, il obtint très brillamment son certificat de

HOMMAGE À PIERRE POTIER

chimie générale. Ainsi, à l'automne 1955 le jeune licencié de sciences pouvait s'inscrire en thèse tandis qu'il continuait à suivre sa troisième année de pharmacie.

Il alla se renseigner auprès des jeunes professeurs qui travaillaient avec le professeur titulaire de la chaire de galénique, au sein de sa faculté de médecine, Maurice - Marie Janot. Toutefois, s'il enseignait la galénique, il dirigeait l'une des deux seules équipes de recherche en chimie des substances naturelles françaises qui aient une notoriété internationale. L'autre était celle d'Edgar Lederer. Il retrouva Jean Le Men, dont il avait fait la connaissance en faculté de sciences. Ingénieur de formation, il avait dû lui aussi passer ses certificats de chimie et de botanique pour pouvoir s'inscrire en thèse. Jean Le Men accepta de diriger sa thèse après lui avoir présenté son patron M.-M. Janot, Pierre Potier avait rencontré les deux personnes qui allaient lui ouvrir le chemin de la recherche des substances naturelles.

À la fin de l'année universitaire 1955-1956, grâce au Professeur Raymond Paul, Pierre Potier partit faire un stage d'été (ce qu'il fit régulièrement et qu'il préconisa ensuite) chez Rhône Poulenc au laboratoire de recherche de chimie analytique de Vitry, pour me faire gagner de l'argent et «voir un peu comment on travaillait dans cette entreprise». Il rencontra quelques personnes avec qui il noua des relations suivies et qui plus tard seraient intéressées par ses travaux lorsqu'il serait un chercheur confirmé mais il pensa que la recherche industrielle n'était pas pour lui, du moins pas encore. Le jeune Potier multiplia les expériences tout en continuant à fréquenter le laboratoire de Janot, car la quatrième année de pharmacie était «un peu moins chargée que les autres puisqu'il s'agissait de passer ses examens définitifs» à savoir réviser les enseignements des années précédentes... En 1957 il devenait pharmacien et pouvait se consacrer entièrement à sa thèse.

Dans le même temps, en faculté de pharmacie, il avait rencontré Marie-France qu'il épouserait en 1958. Elle devint pharmacienne, ouvrant son officine à Bois d'Arcy. Ils eurent trois enfants avant qu'elle ne fût, à 35 ans, emportée par un cancer.

Pierre Potier n'était donc pas un héritier, au sens où Pierre Bourdieu l'entendait.

En écoutant ses entretiens, en consultant ses archives, force est de constater que son auto-analyse, qu'il présentait comme un «câblage», était intéressante. Il établissait une relation entre le choc de l'épisode allemand imprimé dans sa mémoire, les sciences de l'observation de son enfance, les avis de l'oncle maternel et le sens pratique que les anglophones nomment «learning by doing» de son beau-père. À la fin de l'année universitaire 1955-56, il décidait qu'il serait chercheur ou encore enseignant chercheur, étudierait les substances naturelles, et au moment de se lancer dans ses recherches en vue de soutenir un doctorat d'État et de choisir un sujet de thèse, il avait «câblé» ou mis en réseau les informations le conduisant à se déterminer.

Une thèse pour devenir chercheur

Pierre Potier n'arriva pas dans le laboratoire du professeur Janot par hasard. Il avait pris soin de faire quelques détours pour choisir plus sûrement ce qu'il ferait de sa carrière professionnelle. Il disait avoir toujours aimé ces disciplines d'observation qu'il avait choisies comme spécialités.

Alors qu'elle avait été brillante au XIX^e siècle et au début du XX^e siècle, après la Deuxième Guerre mondiale, la chimie académique s'était repliée sur elle-même. Les laboratoires étaient peu nombreux. Les écoles d'ingénieurs et les instituts privés financés par des fondations (Rothschild, Rockefeller) avaient maintenu un bon niveau d'enseignement et de recherche. La chimie organique attirait peu d'étudiants. Tout cela explique que Pierre Potier ait pu suivre un double cursus. On voulait garder les bons étudiants. On a vu que les recherches universitaires se faisaient autour de chaires dont les orientations premières n'étaient pas d'étudier les substances naturelles.

L'école de chimie des substances naturelles de Zurich restait la référence mondiale avec l'École britannique. Edgar Lederer, réintégré au CNRS en

1944, était hébergé à l'Institut de biologie physico-chimique faute de laboratoire ou de chaire pour l'accueillir.

Le «patron» de Pierre Potier, Maurice-Marie Janot, élève de Delépine, professeur de chimie au Collège de France, étudia les substances naturelles justement en Suisse, à Zurich, à l'Institut polytechnique fédéral, dans le laboratoire de Léopold Ruzicka (prix Nobel de chimie en 1939). Les liens noués au cours des années trente restèrent très vivaces puisque Pierre Potier fut lui-même envoyé en Suisse à Zurich dans le cadre de sa thèse. Dans le contexte français des années cinquante, les recherches de M.-M. Janot étaient avant-gardistes, notamment dans sa façon d'analyser les substances naturelles, il pratiquait l'analyse structurale.

Les instances gouvernementales, à la suite d'ailleurs des premières études disponibles sur le niveau général de la recherche française, décidèrent de créer un centre de recherche dévolu aux substances naturelles dont le but avéré était «d'envoyer des chimistes à Stockholm». Cette décision était dans l'air du temps. La France accusant un fort retard dans ce secteur, en 1955, sur proposition des directeurs Gaston Dupouy et Georges Champetier le directeur du CNRS décida de créer l'Institut de chimie des substances naturelles qui ouvrit ses portes en 1960. Cette décision de créer l'ICSN était antérieure à celle de créer la chaire de chimie des substances naturelles qui fut attribuée, «enfin !» à Edgar Lederer en 1958. Mais le véritable enjeu se situait davantage autour de la recherche que de l'enseignement. Il fallait des résultats rapidement pour repositionner la France dans le giron de la compétition scientifique. Le CNRS pouvait accueillir un centre de recherche d'envergure puisque celui-ci avait justement été fondé pour fournir un effort de recherche coordonné que l'université ne soutenait pas faute de moyens. Pour de nombreuses raisons politiques, mais aussi à cause des liens qui unissaient E. Lederer à l'industrie en général, mais aussi du fait même de la traditionnelle rivalité entre le monde de l'Université et celui de la Recherche, la direction de l'ICSN fut bicéphale puisque dès 1958, année de la mise en chantier de l'Institut,

Janot et Lederer en furent nommés directeurs. Ils s'y installèrent en 1960. Les réseaux de Janot et de Lederer avec l'École suisse, les collaborations avec les chercheurs anglais et les collaborations régulièrement pratiquées par Lederer avec le monde industriel avaient désormais un cadre et un lieu pour prospérer.

«Grisbi clericalis»

Pierre Potier proposa à Jean Le Men et Maurice - Marie Janot d'étudier les pseudo-alcaloïdes du groupe de la lunarine, isolés des graines de la monnaie du pape.

Assez vite, M.-M. Janot avait demandé à son étudiant ce qu'il comptait faire de sa carrière, voulait-il comme Jean Le Men suivre une carrière universitaire ou entrer au CNRS et à terme s'installer à Gif, lorsque l'ICSN ouvrirait ses portes ? Pierre Potier entra dès octobre 1957 comme stagiaire de recherche au CNRS, ayant à l'esprit de partir à Gif dès que possible.

Son sujet était très original pour le laboratoire dont les recherches étaient spécialisées autour des alcaloïdes indoliques car de façon générale les apocynacées sont des plantes dont les molécules sont assez compliquées.

Apparaît ce qui devint au fil du temps un trait tout à fait caractéristique de sa personnalité : choisir des thèmes de recherche originaux. Il insistait sur ce point en soulignant qu'il avait toujours choisi des thèmes peu ou pas étudiés par les autres. Résoudre la tension entre deux nécessités : appartenir à un groupe de spécialistes afin de bénéficier de l'accumulation de connaissances, préalable nécessaire à toute recherche et choisir des terrains totalement originaux afin d'assouvir ce besoin de découverte, de compréhension des modes fonctionnement des substances naturelles pour investir le vaste domaine de la nature, telle était son ambition.

Gai par nature, il avait gardé un esprit de potache, aimant les plaisanteries. Il avait surnommé la monnaie du pape «grisbi clericalis», ce qui n'avait

HOMMAGE À PIERRE POTIER

pas manqué de faire tousser M.-M. Janot. Pierre Potier lui avait dit qu'il n'utilisait ce surnom qu'entre eux, on sait ce qu'il en advint puisque l'on retrouve cette mention même dans le discours qu'il prononça le jour où il reçut son épée d'académicien. Dans le laboratoire, encore avenue de l'Observatoire à Paris, un samedi après-midi alors qu'il dégradait la molécule, M.-M. Janot lui fit remarquer la forte odeur qui régnait dans la pièce, Pierre Potier protesta de son innocence disant que cette odeur résultait de son travail sur les graines du «grisbi clericalis». Quelques semaines plus tard il isolait de la spermidine considérée jusque-là comme un composé d'origine uniquement animale. J. Le Men et M.-M. Janot furent d'abord sceptiques car il s'agissait d'une première d'autant que l'autre partie de la molécule était elle aussi très originale. Afin de compléter cette étude, Pierre Potier identifia, en Grande-Bretagne et en Suisse, des équipes travaillant également sur les alcaloïdes. Il partit en Écosse, à Glasgow, chez le Professeur Bladon afin d'effectuer ce qu'il appelait par dérision son «stage pré-doctoral» car si son statut de sursitaire (comme pharmacien) autorisait Pierre Potier à terminer sa thèse, il ne pouvait pas obtenir de prolongation pour effectuer un «post-doc».

En Grande-Bretagne, il existait en parallèle au réseau universitaire décentralisé, le réseau des Colleges of Science and Technology. Le plus prestigieux, du moins pour les disciplines qui intéressaient Pierre Potier, était celui de Londres considéré comme une pièce majeure du système d'enseignement et de recherche international ; ensuite venait celui de Glasgow. Le professeur Bladon, qui l'y accueillit, lui permit d'avoir accès à ses équipements qui n'existaient pas en France, à savoir un spectromètre de masse. De surcroît le chimiste écossais lui permit également d'envoyer ses échantillons au laboratoire de la firme californienne Varian installée à Palo Alto en Californie, qui fabriquait des spectrographes à résonance magnétique nucléaire. Après quelques mois passés en Angleterre, pour faire ses essais, il rentra en France, car les militaires l'attendaient. Mais, avant de déposer sa thèse, grâce à une introduction de M.-M. Janot, il repartit à Zurich afin de vérifier ses résultats car le laboratoire de l'École polytechnique fédérale venait acquérir le premier spectro-

graphe à résonance magnétique nucléaire de routine. Il déposa finalement son mémoire qui fut le premier en France à présenter des spectres de RMN. En attendant le jour de la soutenance, il étudia la structure d'un antibiotique pour le compte de Marc Julia (médaillé d'or du CNRS en 1990) à l'Institut Pasteur dans un laboratoire qui coopérait avec les services de santé des armées.

Un colonel, lui aussi pharmacien, intéressé par le profil de Pierre Potier, lui suggéra de rester soldat de deuxième classe contrairement aux prérogatives auxquelles il pouvait prétendre comme pharmacien. Les médecins, les pharmaciens et les dentistes étaient aspirants et partaient après les EOR en Algérie. Or ce colonel voyait un intérêt à ce que Pierre Potier fit son service militaire comme chercheur dans son laboratoire.

Le 21 décembre 1960, le jury composé M.-M. Janot, J. Le Men, M. Julia, C. Prévost et H. Normant le déclara digne de recevoir le titre de docteur d'État ès-sciences physiques. Le pharmacien, docteur d'État, Pierre Potier, bientôt père d'un second enfant se présenta le 3 janvier 1961 à la caserne de Vincennes.

Pierre Potier a finalement suivi un parcours très atypique au cours de ses études. Outre le double cursus dont on a déjà souligné l'originalité, il a bénéficié de concours et de soutiens très différenciés, allant de l'université de sciences au Royal College de Glasgow en passant par le laboratoire de l'École polytechnique fédérale de Zurich. Il chercha à rencontrer les scientifiques travaillant sur le même terrain que lui, mais de surcroît, il se déplaça là où se trouvaient les équipements dont il avait besoin travaillant (notamment à Glasgow) avec les ingénieurs pour préciser les utilisations des machines auxquelles il avait accès. C'était déjà avoir une vision ambitieuse et globale de la recherche associant recherche et technologie, recherche fondamentale, recherche appliquée et développement dans un continuum. Ce besoin d'excellence qui l'obligea à voyager, soutenu en cela par ses patrons, sera une constante de sa carrière pour lui qui considérait que la recherche n'était pas une fin mais un moyen. C'est pourquoi, fort de l'exemple de ses

ainés, mais aussi de son expérience doctorale, il animerait sans relâche un réseau de spécialistes des substances naturelles, organisant en son sein la mobilité des chercheurs afin de renforcer les liens et la complémentarité entre les pôles d'excellence qu'ils aient été français ou étrangers publics ou privés, le tout devant permettre de faire progresser la connaissance et de trouver de nouvelles applications.

Un service militaire digne de Rocambole

Le pharmacien - colonel rencontré à Paris avait expliqué à Pierre Potier que les soldats de deuxième classe, pères de deux enfants n'étaient pas envoyés en Algérie, ainsi s'il restait «soldat deuxième pont», il pourrait être affecté dans son laboratoire comme scientifique du contingent afin de continuer ses recherches. Ce qui plaisait à Pierre Potier que les questions militaires n'intéressaient pas le moins du monde et qui voyait là le moyen de ne pas partir en Algérie.

Après quatre mois de service (deux mois de formation commune et deux mois dans un hôpital militaire), il fut envoyé à Libourne pour devenir élève officier de réserve du corps médical.

Il reçut un appel téléphonique du pharmacien - colonel parisien lui conseillant de donner sa démission du corps des EOR au médecin - colonel commandant le peloton des élèves officiers. Ce qu'il fit. Malgré les pressions de son supérieur, il la maintint. Mais, cela se sut comme une traînée de poudre... Très vite, une trentaine d'autres élèves - officiers tentèrent également de démissionner. Le gradé parisien resta très discret tandis que Pierre Potier désigné comme «un dangereux meneur» fut envoyé en Allemagne, comme deuxième classe. Après avoir effectué nombre d'analyses, refusé de modifier ses rapports lorsqu'il s'agissait d'effacer les écarts de conduite de gradés ramenés en état d'ébriété par la police allemande, «alors que les troupes prenaient des jours de forteresse», et pratiqué quelques parties de pêche à la truite, il fut convoqué par le médecin - colonel. Il lui proposa, après que Pierre Potier lui eut expliqué pourquoi il avait été envoyé en Allemagne, de retourner à Libourne, de suivre à nouveau la formation

d'EOR et de partir en Algérie. Ce deuxième classe surdiplômé était trop encombrant et bien trop conscient des droits que lui procuraient ses diplômes. Pierre Potier accepta. Il arriva en Algérie au printemps 1962. Après être passé par l'hôpital militaire d'Alger, il fut affecté à l'hôpital de Reggane. Tout se passait bien jusqu'au jour où il refusa de fournir de l'eau distillée à la femme du général qui avait la peau sèche au motif qu'il servait les hôpitaux et non les intérêts particuliers. Le général ne prit aucune sanction contre lui, mais, Pierre Potier fut muté trois jours plus tard à Adrar. Il gardait un souvenir formidable de son service dans cet hôpital civil où militaires et civils, français et algériens, travaillaient ensemble. Il y resta jusqu'à sa démobilisation en octobre 1962, puisque les accords d'Évian prévoyaient qu'un personnel reste dans les administrations pour assurer la transition après la proclamation de l'indépendance.

S'il n'a pas gardé rancune de ces tracasseries militaires qui, replacées dans le contexte de la guerre d'Algérie, ne lui furent pas propres, il a vécu ces 22 mois de service militaire comme une perte de temps, une parenthèse inutile dans sa vie de chercheur seulement compensée par la richesse procurée par la proximité humaine avec un autre monde durant le séjour algérien. Bien que son livret militaire ait comporté de nombreux intercalaires afin de justifier ses différentes allées et venues aussi bien géographiques que hiérarchiques, les militaires ne lui tinrent pas rigueur d'avoir été «une forte tête» puisqu'ils demandèrent qu'il soit fait chevalier de la Légion d'honneur, mais cela, quelques années plus tard.

Gif me voilà !

Chercheur un jour, chercheur toujours, au service de la recherche et de l'ICSN.

Aussitôt démobilisé, Pierre Potier reprenait ses chères recherches et prenait le chemin de l'Institut de chimie des substances naturelles du CNRS qui avait ouvert ses portes deux ans plus tôt sur le campus du CNRS à Gif-sur-Yvette. Très rapidement, grâce à la notoriété de ses deux directeurs, à leurs méthodes de travail en équipe et grâce à leurs

HOMMAGE À PIERRE POTIER

réseaux académique et industriel, l'ICSN devint un centre emblématique de la recherche sur les substances naturelles de rayonnement international. La composition du Comité de direction accueillant des chimistes étrangers devait aller dans ce sens.

Janot affirmait, après avoir travaillé chez Léopold Ruzicka, que seul le travail accompli au sein d'une d'équipe structurée permettait de soutenir la compétition internationale. Aussi, intégra-t-il Pierre Potier à son équipe. Il lui ouvrit la voie en le faisant travailler avec lui sur les alcaloïdes et des glucoïdes et, plus précisément sur des alcaloïdes des pervenches indigènes et exotiques - vincamine et vincamédine - qui reçurent des applications thérapeutiques en cancérologie (Vinblastine et Vincristine). Pierre Potier avait été stagiaire de recherche au CNRS de 1957 à 1959 pour achever sa thèse. Ce nouveau titre devait lui permettre de devenir de facto chargé de recherche, mais le service militaire avait différé la promotion. Ce fut chose faite en 1962. Obtenant des résultats, il devint maître de recherche dès 1967. En 1971, il fut nommé directeur de recherche. En neuf ans, il avait gravi un à un tous les échelons de la hiérarchie, ce qui fut extrêmement rapide. Il avait eu le temps de se constituer sa propre équipe de recherche. Dans le même temps, les chercheurs de «l'aile Lederer» prospectaient dans leur champ mais davantage tourné vers la biologie. Tandis que le patron maintenait ses relations contractuelles avec certains industriels et assurait la promotion internationale de l'ICSN.

Il ne fut sans doute pas aisé de préparer la succession des deux hommes. Lorsque M.-M. Janot prit sa retraite en 1974, Pierre Potier lui succéda, Lederer, devant quant à lui partir en 1978. On ignore s'il avait été prévu de mettre fin à cette direction bicéphale mais, à la surprise générale, Sir Derek Barton, qui avait reçu le prix de Nobel de Chimie en 1969, arriva en 1976, comme troisième directeur afin de préparer la succession d'Edgar Lederer. La situation était pour le moins inédite.

Ainsi, la direction bicéphale initiale évoluait. Loin d'en prendre ombrage, il n'avait ni l'âge de E. Lederer ni encore sa réputation internationale, Pierre Potier devint le co-directeur de Sir Derek

se comparant au «co-enzyme par rapport à l'enzyme». Il soulignait toujours que cela avait été une chance formidable pour l'ICSN et pour lui que d'avoir pu travailler avec Barton. Pendant près de huit années, ce tandem fonctionna parfaitement, il considéra cette période comme la plus enrichissante de toute sa vie professionnelle et scientifique : côtoyer quotidiennement un tel homme était «extraordinaire». Il précisait d'ailleurs avoir plus appris avec Sir Derek Barton que tout au long de ses années antérieures.

Forts de l'héritage laissé par Janot et Lederer, les chercheurs et Pierre Potier devaient développer les possibles et élargir le réseau initial de la «Gif connection». Ce qu'ils firent. Les échanges avec la Grande-Bretagne s'intensifièrent, tout comme ceux avec les États-Unis une fois que, de nouveau atteint par la limite d'âge, Derek Barton dut migrer à l'université A&M College Station au Texas pour continuer ses recherches. Grand esprit et travailleur hors du commun, Sir Barton totalisait plus de 1000 publications en 1998, année de son décès. Il influença Pierre Potier par son regard britannique trop souvent étonné par le fonctionnement de l'Institution, aussi bien le contenu des recherches que son administration. Son influence fut très sensible aussi en matière d'écriture et de publications et de présence des Giffois dans les réseaux académiques internationaux. Leur correspondance montre des relations reposant sur une confiance mutuelle, l'aîné conseillant et guidant le cadet.

Lorsque Sir Derek Barton prit sa retraite, en septembre 1985, ce fut au sein du conseil de direction de l'ICSN que l'on chercha une personne de notoriété internationale. Alors que le successeur naturel aurait dû être Pierre Potier, le nouveau mandat de directeur fut confié à son «grand frère», Guy Ourisson, professeur de chimie des substances naturelles à l'université Louis Pasteur de Strasbourg, membre de l'Académie des sciences puis Président. Au cours de cette période, Pierre Potier, décidé à suivre le fruit de ses recherches jusqu'au bout accepta de créer et diriger, à la demande de Pierre Papon, Directeur général du CNRS, et de Edouard Sakiz, président de la firme Roussel-Uclaf, un laboratoire de recherche mixte à

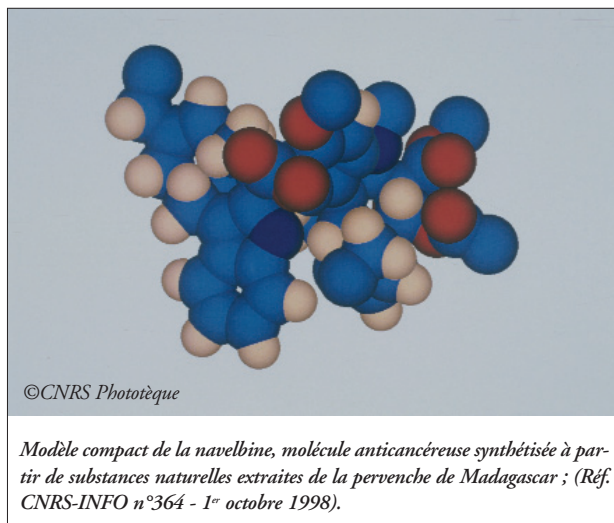
Romainville. Il n'était, cependant, pas question pour lui de renoncer à sa présence à Gif. Par amitié, Guy Ourisson vint donc à Gif. Les deux hommes prolongeaient la bicéphalie directoriale pour la durée du mandat. L'ICSN fut dirigé par de grands noms de la chimie des substances naturelles et de la biologie. Ils y amenèrent outre leurs spécialités, leurs recherches et leurs équipes, leurs façons de s'informer et de communiquer : «des tournées de conférences organisées dans un grand nombre de pays sensibles m'ont permis de renforcer le réseau mondial établi par E. Lederer et développé par Sir Derek Barton autour de l'ICSN» disait Pierre Potier.

Il fut donc co-directeur ou directeur de l'ICSN pendant 26 ans. Cette longévité fut exceptionnelle dans le système de recherche français limitant à 12 ans le mandat de directeur à la tête d'un institut de recherche. Elle permit à Pierre Potier de maîtriser tous les rouages du système de l'intérieur mais aussi avec l'extérieur. D'autant plus aisément qu'il fut élu de nombreuses fois au sein des différentes commissions nationales régissant le système public de recherche.

De l'intuition à l'audace : l'utilisation du magasin du «Bon Dieu» à des fins thérapeutiques

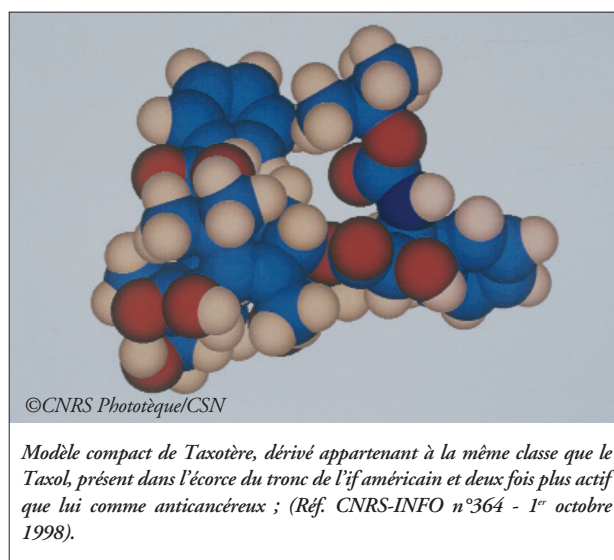
Ce fut dans le contexte scientifique prestigieux de l'ICSN que Pierre Potier mena à bien sa carrière de chercheur pendant près de 48 ans, en incluant les années d'éméritat après qu'il fut lui aussi touché à son tour par «la loi scélérate» le contraignant à la «retraite administrative» le 1^{er} septembre 2000.

Ayant reçu la médaille d'or du CNRS en 1998, il est le chimiste français dont on disait : «Il a mis deux molécules sur le marché américain», la Navelbine® et le Taxotère®. C'était un homme intuitif qui préférait les chemins de traverse aux logiques raisonnables de la pensée dominante des disciplines qu'il pratique le plus la chimie et la biologie. Il aimait rappeler la façon dont il choisissait ses thèmes de recherche «lorsque je vois les chercheurs partir par paquets dans un sens, je choisis la direction opposée».

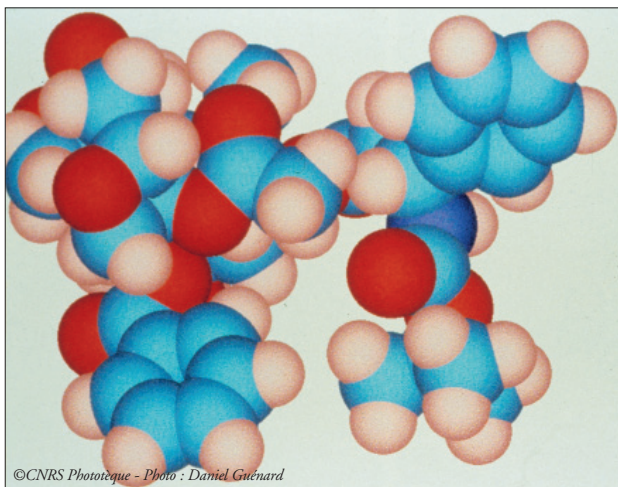


Après avoir isolé la spermidine des graines de la monnaie du pape, il a repris et modifié la réaction de Polonovski (découverte à Paris en 1926) en 1965 dont les résultats furent publiés dans *Tetrahedron* en 1967. La modification de cette réaction permet la synthèse biomimétique des substances naturelles et permit la synthèse de la Navelbine®.

Lorsque Pierre Potier décida à la fin des années soixante de travailler avec ses collaborateurs sur les substances naturelles ayant des vertus antitumorales, il était déjà un spécialiste international des alcaloïdes. Sa double formation de pharmacien et de chimiste lui permit, alors qu'il accompagnait son épouse pour son traitement, de prendre la mesure du décalage important qui existait entre la



HOMMAGE À PIERRE POTIER



©CNRS Photothèque - Photo : Daniel Guénard

La molécule de Taxotère, dérivé du Taxol extrait des feuilles d'if et possédant une activité anticancéreuse.

recherche, les médecins, l'industrie pharmaceutique et les patients atteints de cancer. Ce fut avec une vision globale de «pharmacien - chimiste», mais aussi en connaissant intimement les attentes et les besoins des malades qu'il se lança dans la quête de substances actives pour fabriquer des médicaments anticancéreux. En 1968-1969, Rhône Poulenc lui avait proposé de prendre la direction d'un centre de recherche, proposition qu'il déclina, voulant préserver sa liberté de choix dans les directions à suivre disant qu'il avait «tracé son plan» et que ce n'était pas dans l'industrie qu'il aurait pu aboutir. «C'était en restant au CNRS, mais en travaillant en interaction avec l'industrie lorsque cela était nécessaire que l'on pouvait avancer, car il faut rester maître de sa cuisine, or la chimie est de la cuisine». Cette interaction s'est sublimée avec la Navelbine® et le Taxotère®.

Il mena d'abord un programme sur les substances naturelles à activité thérapeutique et en 1972, il proposa une association à Rhône Poulenc afin de bénéficier de substances mais aussi de moyens d'essais inexistant dans le secteur public. Même si traditionnellement ce type de collaborations était encore peu apprécié par les responsables du ministère, Pierre Potier, bénéficiant de l'autorisation et de la protection des deux directeurs de l'ICSN, profita de la réglementation floue du CNRS sur la question, pour utiliser de façon complémentaire

les moyens de la recherche publique et ceux offerts par l'industrie.

Il disait qu'il avait choisi Rhône Poulenc car, à l'époque, il s'agissait de «la plus grosse firme pharmaceutique française ayant d'intéressants moyens de développement». Mais il y connaissait, de surcroît, les personnes compétentes capables de réagir rapidement à ses demandes. Un premier contrat de collaboration fut donc passé. Toutefois, il faut souligner que Pierre Potier n'associa jamais aucun industriel à une recherche au moment où il se lançait dans un nouveau programme.

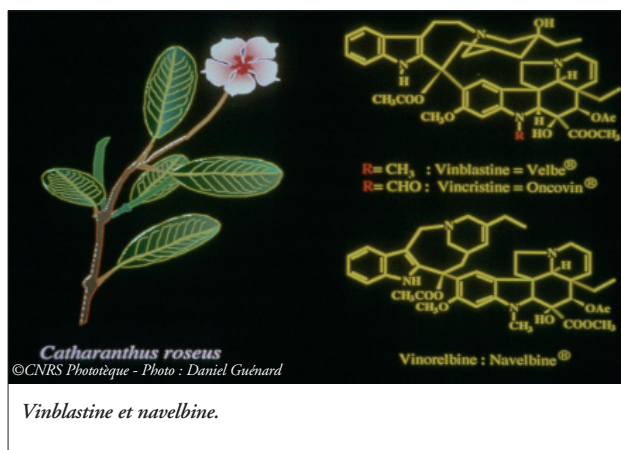
Pierre Potier et ses équipes fonctionnaient ainsi : d'abord ils défrichaient un domaine et une fois que la phase des recherches fondamentales étaient bien avancées, Pierre Potier négociait avec un industriel susceptible d'être intéressé par les résultats. Cette négociation intervenait lorsque les chercheurs étaient quasi certains de la faisabilité du médicament. Premièrement cela leur garantissait un droit de propriété intellectuelle, mais cela leur garantissait aussi un droit de propriété industrielle, en cas de développement réussi. Ainsi d'une certaine façon, Pierre Potier utilisait la recherche industrielle d'abord française puis, en cas d'échec, la recherche étrangère, comme prestataire de service complémentaire de la recherche académique.

Comme tous les scientifiques, les Giffois étaient abonnés aux principales revues internationales. Il connaissait donc les travaux des Américains sur les substances naturelles antitumorales. Mais avant



©CNRS Photothèque - Photo : Thierry Serenet

La pervenche de Madagascar «Cathartus rosaeus».



d'aller plus loin, il travailla sur le fonds commun des connaissances de l'ICSN, réétudiant les alcaloïdes de la pervenche. Ce sont des alcaloïdes indoliques extrêmement difficiles à travailler. Pendant un an et demi, Pierre Potier s'entraîna à manipuler ces produits afin de parvenir à isoler les substances facilement. À cette époque, il était déjà connu que les alcaloïdes de la pervenche de Madagascar agissaient sur la tubuline. La tubuline est une protéine qui sert de cible et permet de tester l'efficacité antitumorale des substances isolées.

Le test

Sur le campus de Gif-sur-Yvette, se trouvaient d'autres laboratoires dont l'Institut d'enzymologie où travaillait le biologiste Dominique Pantaloni qui étudiait la structure biologique de la tubuline. Il signala à Pierre Potier que la mescaline (substance d'un champignon hallucinogène mexicain) agissait sur la tubuline. Or la mescaline est proche des alcaloïdes de la pervenche. Pierre Potier avait lu un article de l'Américain Shelansky qui décrivait la tubuline et expliquait comment suivre l'activité de la tubuline *in vitro*. Pierre Potier demanda à l'un des jeunes chercheurs de l'ICSN, Daniel Guénard, d'aller travailler quelques mois à l'Institut d'enzymologie sous l'égide de Pantaloni afin de bien comprendre le fonctionnement de la tubuline. De retour à l'ICSN, Daniel Guénard et Pierre Potier travaillèrent à la mise au point du test à la tubuline. Désormais, les Français possédaient un moyen fiable d'évaluer l'activité antitumorale d'une substance naturelle.

En réfléchissant aux réactions rencontrées dans l'étude des alcaloïdes du groupe quinquina, (recherches effectuées par René Beugelmans, chercheur et collègue de P. Potier à l'ICSN), il commença à étudier les dérivés les N-oxydes, étudiés 40 ans auparavant par les Polonovski à Paris. En collaboration avec Adrien Cavé et Alain Ahond, ils découvrirent le réactif de Mannich. Ces premières recherches conduisirent Pierre Potier à proposer un procédé de synthèse des alcaloïdes complexes du groupe de la vinblastine. Ces composés antitumoraux étaient très actifs, ils avaient été découverts dix ans plus tôt par les Américains et étaient exploités par la firme américaine Eli Lilly. Mais, il était toujours impossible d'effectuer la synthèse de ces produits naturels extraits de la pervenche de Madagascar.

Dans le même temps, Pierre Potier demandait à Nicole Langlois de travailler avec lui sur les N-oxydes. Cela leur permit d'en réaliser la synthèse. Parallèlement à cela, pour prouver la validité du test de la tubuline, Pierre Potier et Daniel Guénard l'utilisèrent avec toutes les substances manipulées à l'ICSN dont la vinblastine qui était bien connue pour ses vertus anti-tumorales. À partir de 1978, le test à la tubuline était fiable comme test de «screening» d'agents antitumoraux. Chemin faisant, à mesure que les travaux sur la pervenche de Madagascar se précisaient, le test fut définitivement mis au point. D'ailleurs deux autres publications le confirment en 1978 et 1981.

Aussi, lorsque les Français commencèrent les travaux sur le Taxol et le Taxotère®, contrairement aux Américains, ils possédaient le test à la tubuline. De tous ces efforts résultait un premier médicament dont les brevets furent pris conjointement par les chercheurs de l'ICSN et l'Agence nationale pour la valorisation de la recherche, filiale du CNRS créée en 1967 : la Navelbine®.

La Navelbine®, le Taxol et le Taxotère®

Au début des années soixante, de grandes campagnes de collectes furent lancées par le National Cancer Institute américain pour échantillonner les plantes des régions tempérées. Les chercheurs financés par ce

HOMMAGE À PIERRE POTIER

programme mirent à la disposition de la communauté une masse d'informations importantes et publièrent un grand volume d'articles dans toutes les revues intéressées de près ou de loin par les recherches sur le cancer qui était une cause nationale aux États-Unis.

Dans le même temps, Pierre Potier, à l'ICSN, avait mis au point sa réaction de nature biomimétique Polonovski-Potier qui imitait le processus de fabrication de certains alcaloïdes à l'intérieur des plantes ainsi que le test à la tubuline.

La Navelbine®

La pervenche de Madagascar était utilisée en pharmacopée depuis très longtemps. En 1958, les Canadiens R. Noble et C. Beer cherchant à mettre au point un nouveau traitement pour le diabète isolaient la vinblastine, un alcaloïde de la pervenche. Aux États-Unis, la firme Lilly travaillait sur les mêmes questions. De la collaboration américano-canadienne naquirent deux médicaments extrêmement chers, disponibles en France en 1969. Pierre Potier les étudia.

Ce fut d'ailleurs une de ses stratégies régulières pour gagner du temps que de reprendre les études des substances actives pour, soit essayer de parvenir à la synthèse, soit comprendre pourquoi la substance était toxique... C'est dans cette compétition pour fabriquer des composés à la formule chimique complexe par synthèse que se lança Pierre Potier et son équipe.

Lorsque les recherches qui aboutirent à la Navelbine® commencèrent, Pierre Potier ne travaillait déjà presque plus à la paillasse contrairement à ses collaborateurs. Il demanda à Nicole Langlois de s'associer à lui, tout comme un peu plus tard le ferait Françoise Guéritte. Ce qui lui faisait dire qu'il ne s'était éloigné «que physiquement» de la paillasse. Cela lui permettait de réfléchir, de formuler des hypothèses et d'orienter les recherches dans des directions inédites en conjuguant les connaissances accumulées. Il cherchait avec les cerveaux et les bras des autres car la chimie le permet, mais aussi parce qu'il était intimement persuadé que la complémen-

tarité du travail d'équipe permet d'aboutir, car «chaque individu possède des compétences et une approche spécifiques» disait-il. L'idée qui était sous-jacente était d'utiliser les moyens spécifiques (liberté, tranquillité, etc.) de la recherche fondamentale pour réaliser la synthèse de ces substances permettant à terme l'industrialisation de la substance.

Ayant beaucoup travaillé, breveté et publié sur la vinblastine, ils étudièrent la structure de *Catharanthus roseus*, la pervenche de Madagascar. Très vite, Pierre Potier eut la conviction qu'ils «tenaient un bon produit». Possédant, à l'issue des tests à la tubuline, des preuves démontrant que le produit pouvait devenir un médicament, Pierre Potier s'en fut trouver le professeur Mathé, qu'il connaissait personnellement, à l'hôpital Paul Brousse, pour évaluer avec lui la qualité des substances. Ils montèrent ensemble le dossier médical pour le présenter aux laboratoires pharmaceutiques. Ce qui dura environ trois ans. Ensuite, Pierre Potier proposa «naturellement» la Navelbine® à Rhône Poulenc.

Mais la firme était devenue méfiante vis-à-vis de la recherche publique. Elle gardait un mauvais souvenir de la signature de l'accord-cadre général entre le CNRS représenté par son directeur général Bernard Grégory et cette entreprise représentée par André Pacoud en 1975. François Guinot, président de l'Académie des technologies (dont Pierre Potier était également membre) représentant l'entreprise dans les négociations rappelait, il y a peu, la violence des réactions que cet accord souleva. Elle résultait selon lui d'une erreur d'évaluation commise par les deux parties : préparer cet accord dans le plus grand secret. On put lire dans la presse que l'État avait laissé Rhône Poulenc mettre la main sur la recherche publique. Pourtant, cet accord entérinait des pratiques qui existaient déjà, Pierre Potier étant un exemple connu de tous. D'ailleurs, les statuts du CNRS stipulaient que l'organisme devait se préoccuper des retombées socio-économiques. Mais Rhône Poulenc, en pleine crise, restructurant son organisation, les services de la recherche et ceux du développement ne dépendaient pas de la même direction. Alors que l'on parlait de sa nationalisation, elle refusa le dossier et cessa même pour un temps ses collaborations. Ces turbulences

n'entamèrent pas la détermination de Pierre Potier. Après ce premier refus, Pierre Potier avait soumis le dossier à Servier, qui refusa également sans doute parce que la grande entreprise Rhône Poulenc l'avait refusé. Il prit son bâton de pèlerin et proposa la Navelbine® à la firme américaine Eli Lilly qui déclina l'offre aussi. Pourtant, tandis qu'il continuait à animer son équipe aidé par le professeur Mathé, il contacta l'Anvar dirigée alors par Maurice Ponte qui démarcha d'autres industriels car Pierre Potier avait réussi à le convaincre.

C'est ainsi que Pierre Fabre, patron des laboratoires du même nom, rencontra Pierre Potier. Après un temps de réflexion très court aux dires de Pierre Potier, Pierre Fabre acceptait de produire la Navelbine®. Un partenariat liant l'Anvar, le CNRS, l'ICSN, Pierre Potier et ses collaborateurs et les Laboratoires Pierre Fabre fut conclu. Le temps du développement était venu. Pour l'entreprise pharmaceutique, le risque était mesuré puisque l'Anvar finançait les prises de brevets. Mais il s'agissait tout de même d'un changement de direction radical à un moment où les grands groupes pharmaceutiques n'étaient pas aussi impliqués que cela dans la production d'agents thérapeutiques antitumoraux.

Dès lors tout s'est passé très vite, puisque finalement l'équipe Potier-Mathé avait effectué le plus gros du travail. L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament fut accordée rapidement. Alors que les tentatives pour produire des produits de synthèses copiant les principes actifs de la pervenche de Madagascar avaient échoué quinze ans plus tôt, à partir de 1974, N. et Y. Langlois, F. Guéritte, P. Mangey, sous la direction de P. Potier parvenaient en huit ans à inventer une nouvelle molécule, la Nor-vinblastine qui a donné la Navelbine®. Enfin, en 1989, l'autorisation de mise sur le marché fut accordée, mais la Food and Drug Administration américaine ne le fit qu'en 1994.

Il fallut toute la ténacité et la détermination de Pierre Potier pour aller au bout du processus. On lui avait vivement reproché, dans un premier

temps, de travailler avec Rhône Poulenc dans les années 1975, même s'il est certain que les directeurs de l'ICSN le soutenaient. Ensuite, on le railla car les entreprises lui refusaient son produit. Aussi, après que la Navelbine® a été mise sur le marché, il s'amusait à souligner qu'il avait eu «raison trop tôt et contre les oiseaux de mauvais augures» notamment lorsque l'on commença à citer la réussite de son équipe en exemple. Très vite, grâce aux contrats passés avec les Laboratoires Pierre Fabre, le CNRS, l'ICSN et tous les chercheurs impliqués dans les recherches dirigées par Pierre Potier perçurent des redevances (60% pour les chercheurs, 20% pour l'ICSN, 20% pour le CNRS). Cela suscita envies et jalousies.

Le Taxol

Après avoir réalisé des essais systématiques, lors des campagnes de collectes du National Cancer Institute pour échantillonner les plantes des régions tempérées, il fut découvert qu'un extrait d'écorce d'if détruisait des cellules tumorales. La molécule chi-



L'if «*Taxus baccata*».

mique responsable fut isolée par M. Wani en 1971. La lecture de ce texte rappelait que le Taxol était une molécule originale, ayant des propriétés cytotoxiques. En 1979, l'Américaine S. Horwitz expliquait comment le Taxol arrivait à vaincre les cellules cancéreuses. Cette publication dans Nature relançait la compétition à un moment où les autres pistes n'avaient pas abouti et où le défi lancé, par Nixon, dix ans plus tôt pour vaincre le cancer n'était pas relevé. Mais le Taxol était peu soluble et difficile d'usage.

HOMMAGE À PIERRE POTIER

Les Américains avaient publié les premiers résultats de leur recherche révélant la structure du Taxol et ses propriétés antitumorales. Il n'était plus possible de déposer un brevet sur ce point précis. Mais il fallait 8 tonnes d'écorces d'ifs, (arbres sauvages à croissance très lente, il faut cent ans pour qu'un arbre atteigne sa maturité), pour 1,3 kg de Taxol (les besoins américains étaient de 25 kg /an). La réaction des écologistes américains devant le risque que couraient les forêts d'ifs de la côte ouest fut très vive. Seule la chimie de synthèse pouvait remplacer la chimie extractive. Afin de répondre à la pression des associations de malades, entre 1983 et 1993, trente équipes ont essayé de synthétiser le Taxol. Les Français y parvinrent.

Et le Taxotère®

En France, alors que le programme Navelbine® était sur le point d'aboutir, on procéda, en 1979, à l'abattage d'une partie des ifs du campus de Gif-sur-Yvette où était situé l'ICSN. Or, Pierre Potier avait en cours un programme étudiant l'activité du thuya à partir duquel on fabrique une teinture active sur les verrues. Les verrues sont des tumeurs bénignes et ont des points communs avec les tumeurs malignes. Fort des acquis de ces travaux et des publications américaines sur le Taxol, Pierre Potier constitua une autre équipe autour de François Guéritte et Daniel Guénard et se fixèrent comme objectif d'atteindre le plus vite possible la synthèse... En fait, il s'agira de l'hémi-synthèse.

Ils commencèrent à travailler sur les propriétés du Taxol et n'ayant pas oublié le principe que la photosynthèse est à l'origine de la fabrication de substances organiques, les Français avaient prévu d'étudier les feuilles d'if. En général, les chercheurs jettent les produits intermédiaires. Pierre Potier en revanche imposait à tous ses collaborateurs de passer au test à la tubuline toutes les molécules ayant un aspect chimique à peu près analogue à la molécule dont on veut faire la synthèse. Or, Pierre Potier et Daniel Guénard s'étaient entraînés de nombreux mois à vérifier la fiabilité du test à la tubuline afin que l'utilisation du test devienne routinière. L'enjeu étant d'importance, Pierre Potier demanda à Françoise Guéritte et Daniel

Guénard d'étudier toutes les parties de l'if et non plus seulement l'écorce. Ils passèrent toutes les substances extraites de toutes les parties de l'arbre au test à la tubuline afin de vérifier leur activité antitumorale. Françoise Guéritte, quant à elle, utilisa une réaction (Sharpless) pensant ainsi arriver à la synthèse du Taxol. La manipulation échoua, mais donna un composé deux fois plus actif que le Taxol. Il s'agissait d'un composé non naturel, mis en évidence au cours de l'hémi-synthèse présentant un spectre d'activité plus large, le Taxotère® ! Peu de temps après, Pierre Potier et son équipe parvinrent les premiers à l'hémi-synthèse du Taxol, à partir des feuilles de l'arbre domestique européen, *Taxus baccata*. Les questions environnementales étaient résolues.

Contrairement à la pratique dominante au CNRS, avant de commencer à songer à déposer un brevet ou à publier, Pierre Potier attendait d'avoir la preuve de l'activité de la molécule non pas *in vitro*, mais *in vivo*. Ainsi, les Français se sont rendu compte, grâce au test de la tubuline, que pour que le Taxotère® ait une action véritable, il fallait que lui soit greffée une chaîne latérale. C'est ainsi que Pierre Potier, alors directeur du Programme interdisciplinaire de recherche sur les bases scientifiques du médicament (Pirmed) mandata une de ses collaboratrices, pharmacienne, afin de trouver en France, de préférence dans un organisme public, quelqu'un capable de les aider à faire la synthèse de cette chaîne latérale. Le Pirmed permettait de financer rapidement ces recherches. C'est ainsi que fut contacté Andrew Greene. Dans cette histoire, soulignons que ce furent les Français et non les Américains qui découvrirent la source inépuisable du Taxol. Ce fait est occulté dans l'histoire de la médecine américaine. Pierre Potier, Françoise Guéritte et Daniel Guénard et leur équipe ont isolé le 10-deacetylbaaccatine III à partir des feuilles d'ifs européens en 1982 alors que les Américains isolaient le Taxol à partir de l'écorce de l'if. L'hémi-synthèse du Taxol devenait possible et fut réalisée. Ils ont commencé à déposer des brevets à partir de 1988. Si les Français ne réussirent pas à faire valoir leurs droits aux États-Unis, des dizaines de laboratoires mondiaux se sont acharnés, en vain, à trouver une meilleure solution.

Il était également possible de breveter la nouvelle molécule, le Taxotère® et la façon d'y parvenir. Dès lors, afin de poursuivre les recherches, Pierre Potier prit langue avec François Lavelle responsable de la recherche du département oncologie de Rhône-Poulenc. Il fut associé aux études à partir de ce moment-là.

Les recherches de développement du Taxotère® furent rapides car, d'une part, la firme Rhône Poulenc était informée des recherches américaines sur le Taxol et, d'autre part, le rendez-vous manqué de la Navelbine® était récent. Le réseau personnel de Pierre Potier au sein de l'entreprise a utilisé cette erreur pour imposer la collaboration avec Pierre Potier et son équipe dont la crédibilité s'était notablement accrue.

Il y eut des contrats entre l'ICSN, le CNRS et Rhône Poulenc pour chaque étape des recherches ; chaque avancée fut négociée. Pierre Potier était devenu stratège en innovation, cherchant, développant, gérant les découvertes de son équipe tout comme l'aurait fait un industriel. L'évolution des industries pharmaceutiques changeait les modalités de la recherche et rendait dissuasif le coût des dépôts de brevets pour un organisme d'État. Seules, les finances de Rhône Poulenc permirent de franchir ces étapes et prendre les brevets (1988-1989), pour la molécule de synthèse. L'enjeu était à la mesure de la compétition scientifique internationale qui durait depuis plus de vingt ans. En 1990, la molécule était synthétisée en grande quantité ; en 1995 Rhône Poulenc obtint l'autorisation de mise sur le marché pour l'Europe et les Etats-Unis.

Le travail de recherche s'est fait de façon complémentaire entre chimistes, pharmacologues, toxicologues, médecins et industriels. «Notre collaboration a été tout à fait claire (rappelait François Lavelle), les chimistes de Gif ont travaillé à l'étude fondamentale, les industriels se sont occupés de mise en forme pharmaceutique». Plusieurs brevets furent pris au nom de la firme à la fin des années quatre-vingt. Le coût des recherches de développement d'un futur médicament était devenu dissuasif. Aucun laboratoire public ne pouvait l'assumer, les recherches de développement

d'un médicament durant de huit à douze ans et coûtant plusieurs centaines de millions de dollars. Cela rend la collaboration entre recherche académique et recherche industrielle nécessaire même si dans des «commissions Théodule» où siégeaient des représentants des organismes publics et des industriels certains disaient que «ce n'est pas aux chercheurs du public de tenter de trouver des médicaments...». Ces propos mettaient Pierre Potier en colère car d'une part, il pensait, s'agissant de la pharmacie, que cela était faux et que, d'autre part, ce n'était qu'un moyen pour utiliser les résultats de la recherche publique à moindres frais. Jusque dans les années 1980, si les entreprises passaient des contrats, c'était bien pour "utiliser", et même «pillar» la recherche publique et non pour travailler d'égal à égal ou encore de façon complémentaire. Il ajoutait qu'il fallait «toujours saisir une opportunité lorsqu'elle se présente, donc collaborer avec l'industrie mais à condition de rester maître de ses choix de recherche». Il était jaloux de son indépendance et refusait de subir les dictats de la relation investissement/temps/retour sur investissement propre à l'industrie.

Ainsi pour la Navelbine® fallait-il croire à une erreur de jugement collective des industriels ou imaginer une stratégie d'attente par rapport aux résultats de la recherche publique ? La réalité doit être à mi-chemin. L'attente était souvent assez courte pour les industriels et le risque de voir leur échapper une découverte majeure était tempéré par la gratuité qui accompagnait le renoncement du chercheur à breveter son travail. Pierre Potier refusait cela. La rapide évocation de la Navelbine® et du Taxotère®, atteste des difficultés que le chercheur Pierre Potier dut surmonter pour défendre ses découvertes. Son parcours laisse penser que la réussite s'explique parce qu'il a su contourner des obstacles administratifs, juridiques, institutionnels, grâce à sa capacité d'adaptation aux exigences qui prévalaient en dehors du monde de la science. Le chercheur devint un redoutable homme d'affaires.

La stratégie

Pierre Potier avait lentement élaboré une stratégie de contrôle de la circulation des connaissances au sein

HOMMAGE À PIERRE POTIER

de l'ICSN. Avoir été co-directeur et directeur pendant presque 26 ans lui a laissé le temps de mettre au point sa stratégie. Il transforma peu à peu l'institut en «bulle hermétique privée». Dès les années soixante-dix, c'est-à-dire bien avant que les cahiers de laboratoires ne deviennent des documents juridiques reconnus comme tels par le CNRS, il demandait que les chercheurs travaillant avec lui laissent leurs cahiers au laboratoire, notamment pour les doctorants à qui il imposait la confidentialité. Il lisait tout ce qui devait être publié avant que les textes ne quittent le laboratoire. Lorsqu'il fut responsable de l'ICSN, peu de publications se faisaient sans son accord. La circulation des connaissances passait par lui selon un principe d'organisation pyramidale qui n'est pas sans rappeler celle qui existe dans les laboratoires de recherche industrielle. Si un programme de recherche pouvait aboutir à un dépôt de brevet, Pierre Potier interdisait toute communication, qu'il s'agisse de notes dans une revue, d'une participation à un colloque, d'un poster, d'un article ou d'une thèse de doctorat. Certaines soutenances de doctorat eurent lieu à huis clos, tout comme l'évaluation des chercheurs qui travaillaient sous son égide. De toute évidence, la gestion de la connaissance selon Pierre Potier était en rupture avec les règles de la république des sciences. Pourtant, ce secret imposé à tous est l'une des premières explications du succès.

Ces pratiques n'étaient pas isolées et existaient dans d'autres grands centres de recherche de réputation internationale. À ma connaissance, aucun chercheur n'a eu à pâtir de cette gestion du savoir tourné vers l'intérieur du laboratoire qui se préservait ainsi de toute fuite qui aurait exclu le dépôt de brevet. S'il y eut un retard dans les publications, les membres de l'ICSN en récoltèrent les fruits après coup et ne connurent pas de retard dans leur carrière car Pierre Potier mit la même énergie à leur obtenir promotions et décorations que celle qu'il déploya pour protéger et promouvoir leurs découvertes.

Une fois que les recherches de développement confirmaient la découverte en préparant l'industrialisation de la molécule, Pierre Potier et ses chercheurs publiaient dans toutes les revues, partici-

paient à de nombreux congrès. Loin de gêner les partenaires industriels, ces publications et les débats qu'elles suscitaient furent utilisés par ceux-ci comme argument quand arrivait le moment de demander l'autorisation de mise sur le marché du médicament. Ainsi, au temps du secret succédait le temps de la publicité, animé par Pierre Potier lui-même.

Pierre Potier, par un contrôle strict du savoir, un climat de confiance entre les chercheurs de son équipe et lui, un management entrepreneurial de l'ICSN s'imposa comme un acteur de l'innovation en dehors des sphères de la recherche publique tout en restant un acteur actif. Il utilisa toutes les procédures légales qui étaient à sa disposition au CNRS. Pour y parvenir, ce chercheur devint tour à tour juriste pour protéger et faire valoir les droits de la recherche publique, négociateur pour convaincre les industriels, financier pour obtenir que chacun soit rémunéré selon ce qui lui revenait... Car tous les chercheurs ayant participé aux recherches percevaient leur part des redevances perçues. Il apprit à maîtriser le langage et les règles de chaque milieu pour soutenir ses découvertes jusqu'à l'étape de l'industrialisation. Il démontra qu'il n'y avait pas d'incompatibilité entre la recherche académique et l'industrie. Les centres de recherche publique sont avant tout un espace de liberté, de créativité et d'invention qui doivent aussi utiliser les stratégies du monde économique pour être des acteurs dynamiques de l'innovation. Mais le succès de Pierre Potier ne doit pas être l'arbre cachant la forêt. Il y a très peu de molécules d'origine française parmi les substances médicamenteuses vendues dans le monde.

Pierre Potier, par sa façon d'agir, n'altéra en rien les spécificités de la recherche publique. Les valeurs de la recherche fondamentale (le temps long, l'indépendance, la qualité des résultats) l'animaient, mais il considérait qu'il n'y a pas de science sans applications et que l'exploitation économique des découvertes était normale si elle était possible, si la discipline l'autorisait. Trouver de nouvelles molécules relevait de sa compétence, pas les fabriquer. En fait, il se différenciait des chercheurs chimistes, biologistes industriels, qui doivent mettre au point des

médicaments parfaits, pour une pathologie bien identifiée, possédant une structure chimique absolument inédite pour être brevetable et fondés sur un mécanisme biologique original, ayant de surcroît peu d'effets secondaires. Il ne croyait pas à cette façon d'appréhender la recherche car cela incite les entreprises pharmaceutiques à développer des stratégies de criblage onéreuses et pas nécessairement efficaces. Cette stratégie dictée par une obligation rapide de résultats et de retours sur investissement lui faisait qualifier ces nouvelles firmes de «cimetières à médicaments».

Les options qu'il a développées laissent une grande place à la recherche publique qui, jusqu'à présent, a su utiliser l'arsenal juridique et contractuel sans renoncer à maintenir des axes de recherche à long terme ; le brevet n'est qu'un moyen pour la recherche et pas une finalité. Le moteur de l'action de Pierre Potier et de ses collaborateurs n'était autre que le souci de répondre avant tout à la demande sociale : trouver des remèdes aux maux dont les hommes souffrent.

Ses missions collectives

Il a, à chaque fois qu'on le lui a proposé, accepté les responsabilités collectives afin de servir son ambition : inventer des médicaments et promouvoir la recherche et la connaissance. Outre la création et la direction du laboratoire CNRS-industrie Roussel-Uclaf, de 1984 à 1989, il fut directeur du Pirmed (programme interdisciplinaire de recherche sur les bases scientifiques du médicament) de 1977 à 1984, conseiller scientifique du directeur général du CNRS jusqu'en 1978. Il fut nommé directeur général de la Recherche et de la Technologie au ministère de l'Éducation nationale de l'Enseignement supérieur et de la Recherche de 1994 à 1996 et ensuite conseiller du ministre François Bayrou.

Il fut toujours très discret sur les raisons qui le conduisirent à écourter son expérience chez Roussel-Uclaf. Il semble qu'il ait existé un profond désaccord sur le développement d'une molécule que Pierre Potier avait l'intention de réétudier peu de temps avant son décès. Toujours est-il que cette nouvelle

expérience dans l'industrie le conforta dans les décisions qu'il avait prises plusieurs décennies auparavant : travailler pour la recherche publique.

Sur une proposition de Robert Chabbal, il fut patron du Pirmed qui devait créer des synergies entre les services de recherche des différentes entreprises pharmaceutiques françaises et les organismes de recherche académique. Dans l'esprit de ces hommes, le Pirmed complétait l'accord-cadre CNRS-Rhône Poulenc et devait permettre, en s'inspirant de ce qui se faisait en Suisse et aux États-Unis d'obtenir des résultats et surtout de commencer à envisager les questions de recherche dans ce secteur selon une perspective européenne. Car, avant le Pirmed, cette vision était encore assez étrangère à la façon de gérer la recherche thérapeutique ; on avait d'ailleurs songé à créer PharmaFrance, qui aurait été une sorte de champion national. L'action de Pierre Potier à la tête du Pirmed fut celle d'un animateur de réseau, mettant les uns en relation avec les autres, créant des passerelles.

Enfin, même s'il fut heureux d'être appelé «aux affaires», il fit preuve de la même analyse critique que celle qui l'animait dans son activité scientifique, le conduisant à prendre des positions parfois radicales par rapport aux structures de recherche et à leurs organisations. Il s'en allait rapidement lorsque les «technocrates» faisaient mine de ne pas comprendre ce qu'il préconisait. Au ministère, les conseillers du ministre craignaient toujours ses avis et il dit avoir entendu plus d'une fois cette remarque «mais Monsieur Potier, il est impossible d'appliquer vos recommandations, on va tout faire sauter !» ce à quoi il répondait «et alors ! Je ne suis pas ici pour vous dire ce que vous avez envie d'entendre mais pour agir, pour faire avancer la recherche !» Conscient des inerties administratives, ce fut avec sa fougue et sans doute une certaine naïveté qu'il aborda ces fonctions, il croyait peut-être qu'il suffisait d'agir pour faire bouger les organisations. Il est certain qu'il ne s'épuisa pas en vaines batailles et quitta le champ dès qu'il était sûr de l'inefficacité de sa tâche ou, tout de même, qu'il avait accompli ce pourquoi il avait été nommé, comme ce fut le cas pour le Pirmed. Il avait toujours «autre chose à

HOMMAGE À PIERRE POTIER

faire». À moins qu'il n'ait occupé ces fonctions pour faire progresser les intérêts de l'ICSN, conscient qu'il était des lourdeurs bureaucratiques qui administraient la recherche française ?

Pour certains, Pierre Potier fut un homme de pouvoir. Pour d'autres, sa carrière ressemble à celle d'un chef d'orchestre symphonique. Il passa sa vie scientifique à mettre en musique ses connaissances, ses découvertes, celles de ses collaborateurs et confrères. Pour lui, le travail d'équipe fut le seul qui prévalait, peu lui importait le maillot du chercheur avec qui il travaillait, «CNRS, Inserm, Rhône Poulenc, tout cela c'est la même chose, ce qui compte c'est le résultat !» disait-il.

Il ne souffrait pas de blessure narcissique et n'attendait rien de qui que ce soit si l'on excepte les collaborations scientifiques. Donc, s'il était respectueux de la hiérarchie des savoirs, il était très distancié voire critique par rapport à l'administration centrale qu'il s'agisse de celle du CNRS, du ministère de la Recherche ou encore de celles des entreprises avec qui il passa contrat. Il voulait atteindre un objectif : inventer de nouveaux médicaments anticancéreux. Cette détermination, tout le monde le savait, s'expliquait par le décès de son épouse, emportée en 1968, par un cancer à 35 ans.

Respectueux de l'éthique et de la déontologie du métier de chercheur, même si ses découvertes lui valurent des jalousies, il se plaça toujours à la croisée de réseaux scientifique et industriel qui ne lui firent jamais défaut, n'hésitant pas à contourner les obstacles et à prendre les administrations et les principales tutelles à revers pour aller au bout de ses intuitions, les transformer en agents thérapeutiques et faire valoir ses droits.

L'aventure de la chaire du Muséum le souligne. Élu en 1990, alors que la Navelbine® était au début de son aventure économique, aucun haut fonctionnaire ne trouva une solution pour que son indice salarial reste au même niveau : «cela n'est pas possible Monsieur Potier» fut la réponse de l'administration. «C'était agréable car d'un certain point de vue, cela me rajeunissait, mais en fait

j'avais passé l'âge d'accepter ces incongruités administratives, d'ailleurs je ne les avais jamais acceptées, donc je n'allais pas commencer à 56 ans. Tant pis pour le Muséum, j'avais d'autres projets». Il quitta le Muséum au bout d'un an.

Le CNRS : fidélité et défiance

Il est difficile de passer sous silence ce qui occupa une grande partie des dernières années de sa vie : ses recherches sur le diabète gras de type 2 et le conflit qui l'opposa jusqu'au bout à l'administration du CNRS.

Au printemps dernier, il avait organisé une journée de conférence présentant les travaux en cours sur le diabète, donnant la parole, comme à l'accoutumée, à tous les intéressés, (inviter Pierre Potier à colloque était s'exposer à voir arriver trois ou quatre chercheurs). Il avait exposé ses théories sur le diabète dans lesquelles il fondait de grands espoirs. Diabétique, lui-même, il avait choisi d'étudier cette maladie avec la même énergie que celle qu'il avait mise au service de sa quête de substances anticancéreuses. Il n'hésita pas à se prendre comme objet de recherche «je suis un rat qui parle» disait-il, «je fais ce que je veux de mon corps, il m'appartient» ajoutait-il devant l'air effaré de ses interlocuteurs lorsqu'ils réalisaient ce qu'il faisait. La lettre qu'il envoya au professeur Ourisson, le 24 janvier 2006, disait qu'il s'agissait «d'une histoire d'un intérêt expérimental extrême» et, promettant davantage d'explications ultérieures, il achevait en écrivant «l'animal d'expérience continue...» Homme de science avant tout, voilà ce qu'il fut. Ses collaborateurs ayant pris le relais de son action, espérons qu'ils concrétiseront ses espoirs.

Mais, c'est fâché contre le CNRS que ce grand savant a tiré sa révérence.

Proposant une nouvelle fois un brevet au CNRS pour sa fameuse «pommade universelle du bon docteur Potier», il découvre que rien n'était prévu pour régir les relations entre un directeur de recherche émérite et le Centre. Il trouva cela inadmissible. Il faut dire que cela s'ajoutait aux différents échanges aigres-doux antérieurs, conséquences du procès qu'il

avait entamé contre le CNRS. Il déplorait cette situation. Il fut, de son vivant, le premier chercheur du CNRS dont les découvertes rapportent un montant si élevé de redevances au CNRS. Le seul Taxotère® a fourni un chiffre d'affaires de 1,7 milliards d'euros à Aventis-Synthelabo en 2004 et le CNRS est bien payé en retour puisque dans les années 1998-2005, ses deux médicaments représentaient 90 % des redevances perçues par le Centre. Le CNRS aura touché, toutes redevances confondues, mais surtout grâce au Taxotère®, plus de 400 millions d'euros. Ces deux médicaments figurent toujours parmi les antitumoraux les plus vendus au monde. Le brevet de la Navelbine® vient de tomber dans le domaine public (2004) et le brevet du Taxotère® y tombera en 2010 mais reste un produit majeur dont on ne cesse d'élargir la prescription.

Médaillé d'or du CNRS (qui lui a remis la plus haute distinction française de la Recherche) il était mortifié d'avoir à plaider contre le Centre, d'avoir recours à un avocat pour «démolir ma maison que j'aime bien». Il avait, au préalable, exposé ses doléances aux différents directeurs généraux. Mais il n'aurait pas renoncé à faire valoir les droits de son équipe car il avait été blessé et vivait les mesures appliquées par le CNRS comme une trahison.

Depuis un certain nombre d'années, une règle s'appliquait pour le partage des fruits de l'invention édictée par le CNRS qui la tenait de l'Anvar. Pour stimuler l'innovation, en cas de paiement de redevances, les chercheurs recevaient 60 % des redevances, le CNRS en gardait 20 % et le laboratoire où avait eu lieu la découverte 20 %. C'était la règle qui prévalait pour les contrats passés pour la Navelbine® et le Taxotère® jusqu'en octobre 1996 date de parution des décrets dont Pierre Potier était à l'origine.

Il y avait une loi promulguée en 1976. Lorsque Pierre Potier arriva à la DGRT en 1994, elle avait 18 ans et aucun décret d'application n'avait jamais été publié. Cela était illégal, deux arrêts du Conseil d'État stipulaient que si une loi était promulguée, les décrets devaient sortir au cours des deux années suivantes. Son prédécesseur, Bernard

Decoms, lui précisa que jamais personne n'avait pu faire évoluer le dossier.

Pierre Potier décida de suivre ce dossier et proposa que les taux de distribution des redevances soient répartis ainsi : 50% pour le CNRS, 25 % pour le laboratoire et enfin 25% pour le chercheur. Mais la rédaction définitive lui échappa car ayant eu le sentiment d'avoir fait le tour de la question, il aurait dit au ministre Bayrou qu'ayant fait son travail à savoir avoir établi le diagnostic et rédigé l'ordonnance, la pharmacie étant fermée, il ne pouvait rien faire de plus et retournait à Gif.

Lorsqu'en 1996, ces décrets furent publiés stipulant que désormais il y avait cette nouvelle répartition 50/25/25, le CNRS appliqua le nouveau ratio au contrat portant sur la Navelbine® qui avait été signé selon l'autre répartition 20/20/60 sans prévenir Pierre Potier et ses co-inventeurs.

Pour répondre aux protestations de Pierre Potier, les directeurs généraux ont avancé une circulaire de la comptabilité publique. Mais il fit valoir que ce n'était pas conforme au droit, une circulaire n'ayant pas force de loi et que de surcroît un décret n'était pas rétroactif. Seule une loi pouvait l'être. C'est sur ce motif qu'il plaida contre sa maison...

Il disait que lorsque les représentants du CNRS avaient porté sur le contrat que le ratio serait de 60 % des redevances pour les chercheurs, personne ne croyait que le CNRS toucherait ces redevances. Peut-être, peut-être pas.

Ajoutons pour compléter l'approche de l'homme, qu'il aurait pu déposer le brevet de sa «pommade cicatrisante universelle» le 1^{er} septembre 2000, le 1^{er} jour de sa retraite, alors qu'il le déposa en mai 2000 afin que le CNRS soit nommé sur l'acte. Il le fit pour que ses collaborateurs soient récompensés mais aussi pour prouver qu'il avait toujours été honnête et correct et continuerait à l'être.

Le 3 février 2006, à 71 ans, Pierre Potier s'est éteint, alors qu'il espérait voir aboutir ses travaux pour le traitement du diabète de type 2 «diabète gras».

HOMMAGE À PIERRE POTIER

Malgré ses réussites, il continuait à chercher. Car même si ses médicaments guérissent ou atténuent les souffrances de centaines de milliers de patients dans le monde, il ne s'en contentait pas car il ne renonçait jamais à une idée s'il avait la conviction d'avoir raison : intuition et audace étaient ses moteurs, rigueur, séduction et persuasion ses moyens. Son œuvre, dont la Navelbine® et le Taxotère® ne sont que les bijoux les plus évidents, comporte un autre aspect qui transparaît tout au long de sa vie : sa méthode qui a fait de lui un découvreur, un manager de la recherche et un grand innovateur.

Anti-conformiste et anti-dogmatique, libre chercheur, passionné et sincère, au franc parler, il était un travailleur infatigable, partageant son temps entre l'argumentation des idées, la paillasse, l'écriture des résultats, la gestion de la recherche, les négociations avec les industriels et les combats contre les inerties administratives.

- Il avait une vision ambitieuse des finalités de sa recherche, vaincre le cancer, guérir le diabète, ou encore réformer la recherche. Oser être ambitieux devrait être la qualité première d'un chercheur.
- Il aimait débrouiller des problèmes complexes, mais réfléchissait dans le même temps à l'application qui résulterait de son travail. La recherche sans objectif défini ne l'intéressait pas. Deuxième enseignement, la recherche est un moyen et non une fin.
- Forte personnalité, il choisissait ses thèmes de recherche indépendamment des modes scientifiques après avoir lu, réfléchi et analysé les connaissances existantes. Il constituait son équipe en associant des spécialistes des domaines concernés, de disciplines différentes. Cette équipe, dirigée par Pierre Potier, travaillait dans une confiance mutuelle, chacun étant responsable de son domaine. Travail collectif et transdisciplinaire en synergie, selon des règles partagées et acceptées constitue le troisième enseignement.

- Le respect de la chose publique, donc du contribuable finançant cette recherche publique qu'il aimait tant, le rendait très exigeant quant à la qualité du travail. Aussi évaluer avec rigueur les résultats, arrêter une recherche dans l'impasse, a contrario défendre farouchement un projet à risques tout cela était un exercice qu'il s'imposait quitte à se créer des inimitiés. Évaluation critique permanente et courage sont le quatrième enseignement.

- Tous les membres de l'équipe étaient signataires des publications et brevets et intéressés selon le travail effectué aux redevances perçues en cas de valorisation des découvertes. Cette équité et ce respect du travail d'autrui lui assuraient les meilleures et les plus fidèles collaborations. La reconnaissance de la compétence et la promotion au mérite de tous les artisans de la recherche sont le cinquième enseignement.

- D'esprit pasteurien, Pierre Potier considérait que la recherche académique même la plus fondamentale et la recherche industrielle formaient un continuum. Il collabora avec l'industrie, discutant pied à pied pour développer ses découvertes. Mais, soucieux des droits des chercheurs, il le faisait selon des procédures qui garantissaient ces droits, n'hésitant pas à fonder lui-même la structure de valorisation. Créer un réseau humain autour d'un projet afin d'exploiter et de rentabiliser des découvertes sont le sixième enseignement.

- Dans notre société de la connaissance, le coût de l'innovation est toujours plus lourd. Tirer profits de ses travaux lui a permis de réinvestir dans de nouveaux projets, d'en faire bénéficier le CNRS et de recevoir avec toute son équipe, la part qui leur revenait légalement. Il dénonçait les stratégies de technocrates essayant de ne pas respecter les lois favorisant ces collaborations, mettant en cause l'intéressement des chercheurs. Pourquoi un chercheur n'aurait-il pas droit aux lauriers et aux redevances alors qu'il a rempli sa mission ? Reconnaître que la recherche a un coût et qu'il est légitime qu'elle rapporte sont le septième enseignement.

HOMMAGE À PIERRE POTIER

- Sincère, il n'avait de prévention que contre ceux qui profitaient des rigidités de notre système de recherche portant atteinte à ceux qui, comme lui, l'utilisaient au mieux de ses possibilités. Profondément attaché à la recherche publique et ses organismes, dont le CNRS et l'INSERM, dans ce qu'ils offrent d'espaces de liberté et d'autonomie, il dénonçait inlassablement les rigidités administratives que les grandes organisations produisent. Persuadé que les chercheurs ont besoin de calme et de temps, il défendait le principe d'une recherche publique aux objectifs ambitieux.

La méthode de Pierre Potier montre que notre système de recherche et d'innovation n'est pas si inadapté aux contraintes actuelles. Il s'agit d'introduire un changement partagé, de la souplesse, de la responsabilité à tous les niveaux dans les organisations de recherche, dont les universités.

En ce sens, l'histoire de Pierre Potier donne matière à réflexion. C'est bien là ce qu'il aimait : que l'on réfléchisse et que l'on trouve. «Encore faut-il aller pêcher là où il y a du poisson...» répétait-il souvent.

Muriel Le Roux
Chargée de recherche au CNRS
Institut d'histoire moderne et contemporaine
Muriel.Le.Roux@ens.fr

NDLR – Cet article est l'occasion de rappeler que dès le Bulletin n° 2 de l'association (p. 16 - 27), en septembre 1992, Pierre Potier nous avait remis la traduction d'un article rédigé à notre intention par le Prix Nobel de Chimie «Les souvenirs de Sir Derek Barton» ; il rajoutait «Les lecteurs du bulletin apprécieront l'humour et la sensibilité» de celui qui fut avec lui co-directeur de l'ICSN.

