

3 décembre 2021

**Découvertes remarquables de la médecine « post-vitaliste »
à Montpellier: entre rationalité et sérendipité**

Joël BOCKAERT

Institut de Génomique Fonctionnelle, Université Montpellier,
Centre National de la Recherche Scientifique,
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

Nota. Pour retrouver les autres conférences de ce colloque : dans la page d'accueil (<https://www.ac-sciences-lettres-montpellier.fr/>) cliquer sur " Rechercher un document " et dans la fenêtre qui s'affiche, entrez le mot-clé : COLL2021

MOTS-CLÉS

COLL2021, Montpellier, médecine, vitalisme, neurobiologie du langage, transfusion sanguine, sulfamides hypoglycémiant, RCPG : récepteurs couplés aux protéines G, cycle cellulaire, cancer, biopsie liquide.

RÉSUMÉ

Paul-Joseph Barthez meurt en 1806, laissant à l'École de médecine de Montpellier une théorie du vivant basée sur l'observation et l'unité de l'organisme : le vitalisme. Une approche réductionniste de la médecine se développe à partir du 19^{ème} siècle. Les médecins et biologistes de Montpellier y prennent toute leur place. Les domaines d'excellence de la médecine post-vitaliste de Montpellier sont nombreux : localisation cérébrale du langage (un grand débat), rôle décisif dans la mise au point de la transfusion sanguine, découverte des sulfamides hypoglycémiant qui traitent toujours des millions de diabétiques, découverte de récepteurs aux hormones et neurotransmetteurs et de médicaments les ciblant, découverte des mécanismes du cycle cellulaire, de la réplication de l'ADN et de leurs dérèglements conduisant à la formation de cancers, par exemple. Une nouvelle « École de médecine de Montpellier » devrait se développer, s'articulant autour du concept de « Santé globale » prenant en compte la santé humaine, animale et environnementale.

KEYWORDS

COLL2021, Montpellier, medicine, vitalism, neurobiology of language, blood transfusion, sulphonylurea, GPCR : G protein coupled receptors, cell cycle, cancer, liquid biopsy.

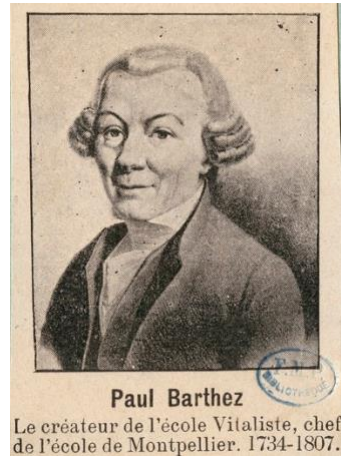
ABSTRACT

Paul-Joseph Barthez died in 1806, leaving at the Montpellier medical school a theory of medicine based on the observation and the unity of the organism: the vitalism. A post-vitalist and reductionist approach is taking over since the beginning of the 19th century. The fields of excellence of post-vitalist medicine in Montpellier are numerous : cerebral language localization (an intense debate), decisive role in blood transfusion,

development, discovery of sulfonylureas which still treat millions of diabetics, discovery of hormone and neurotransmitter receptors and drugs targeting them, discovery of the mechanisms of the cell cycle, DNA replication and cancers, just to name a few. A new "Montpellier medical school" should develop around the concept of "One Health" taking into account human, animal and environmental health.

1. Introduction

Les premiers statuts de « l'universitas medicorum » de Montpellier sont datés du 17 août 1220, soit environ vingt ans avant la naissance d'Arnaud de Villeneuve (vers 1240). Cet illustre médecin fut un acteur majeur du renouveau de la Médecine médiévale après l'obscurantisme en matière des maux des corps au profit des maux des âmes. Il remit à l'honneur la médecine gréco-romaine de Galien, d'Hippocrate et d'Aristote, revue par Rhazès (persan), Avicenne (persan) et Averroès (arabe). Pendant plusieurs siècles, des médecins montpelliérains vont marquer la médecine de notre pays et bien au-delà. Se promener dans la ville c'est voir leur statue, aborder une place, une rue ou un Hôpital portant leur nom : Gui de Chauliac, François Gigot de Lapeyronie, Richer de Belleval, François Rabelais, Antoine Saporla, Jean Guillaume Rondelet et, inévitablement, Paul-Joseph Barthez (1734-1806) pour n'en citer que quelques-uns. Paul-Joseph Barthez était un personnage érudit, parlant un grand nombre de langues européennes (Figure 1). Sa réputation était internationale. Il a eu des relations compliquées avec la Faculté de Médecine de Montpellier qu'il quitta pour Paris devenant, en 1801, médecin de Napoléon Bonaparte. Malgré cela, il est considéré, avec Théophile de Bordeu, comme le fondateur de l'École vitaliste aussi appelée « doctrine médicale de l'École de Montpellier ».



Paul Barthez
Le créateur de l'école Vitaliste, chef de l'école de Montpellier. 1734-1807.
Figure 1 : Paul Barthez
Wikimedia Commons
Page de David Benoist, BIU Santé

Cette doctrine vitaliste a profondément marqué la pratique médicale à Montpellier. Elle propose une approche globale de la santé et de la médecine de type hippocratique et humaniste. Elle stipule que le vivant n'est pas réductible aux lois physico-chimiques, ce qui était un principe largement admis par les physiologistes du 18^{ème} siècle. Un des meilleurs exemples de cette assimilation du vivant à des processus chimiques est la démonstration par Antoine Lavoisier que la respiration animale et humaine n'est qu'une oxydation : "Elle n'est qu'une combustion lente de carbone et d'hydrogène, qui est semblable en tout à celle qui s'opère dans une lampe ou dans une bougie allumée et, sous ce point de vue, les animaux qui respirent sont de véritables corps combustibles qui brûlent et se consomment" (Holmes 1985; Lavoisier 1793).

Par opposition, pour Barthez, la vie est une matière animée d'une *force vitale* distincte à la fois de l'âme pensante et des propriétés physico-chimiques du corps. « J'appelle principe vital de l'homme la cause qui produit tous les phénomènes de la vie dans le corps humain. Le nom de cette cause est assez indifférent et peut être pris à volonté » (extrait de son ouvrage « Nouveaux éléments de la science de l'Homme », Barthez, 1778).

En cela, cette doctrine s'oppose à la conception « mécaniste » de Descartes, assimilant la vie organique à un automate, certes complexe, mais régi par les lois de la matière inanimée (Descartes, 1637).

On s'est souvent moqué, à juste titre, de cette vision mécanistique de Descartes mais parfois la biologie cellulaire et moléculaire moderne nous montre, « in live », si j'ose dire, que l'association de molécules organiques peut générer un « automate » doué de mouvements. C'est le cas spectaculaire des moteurs moléculaires comme celui des kinésines. La kinésine est une molécule dimérique formée d'une tige ayant, à une extrémité, une structure globuleuse (sorte de pieds) et, à l'autre extrémité, une structure pouvant lier d'autres molécules qu'elle est chargée de transporter. Mis en présence de microtubules et d'ATP (molécule qui fournit l'énergie à la cellule), les parties globuleuses se comportent comme des pieds se déplaçant le long des microtubules, de vrais robots moléculaires (Galli and Paumet, 2002)¹. C'est ce que l'on a récemment appelé le « Vitalisme moléculaire » (Kirschner et al., 2000).

Le vitalisme était, par définition, une approche holistique du vivant, opposée à une approche réductionniste. L'exemple des moteurs moléculaires nous montre que la biologie moderne ne choisit pas son camp. Elle fait des allers-retours incessants, allant d'une approche réductionniste (isoler les kinésines, les microtubules et l'ATP) à une approche holistique (leur association génère un robot moléculaire qui se déplace).

En 1806, Paul-Joseph Barthez meurt, un peu après un autre vitaliste célèbre qui ancre cette théorie dans une démarche résolument scientifique, Xavier Bichat (1771-1802). Pour lui, le principe vital est une résistance à la mort et donc à l'altération des objets physiques.

À partir du 19^{ème} siècle, la théorie vitaliste est mise à mal, sans jamais disparaître complètement. Auguste Comte, Henri Bergson et, plus récemment, Georges Canguilhem garderont en partie l'idée qu'il existe un principe vital. Le vitalisme intéresse toujours les philosophes comme Pascal Nouvel, qui enseigna à Montpellier, ou et les biologistes comme Michel Morange enseignant à l'École Normale Supérieure.

Il est toujours difficile d'admettre que nous ne sommes que physique et chimie !!

C'est Claude Bernard (1813-1878) qui va imposer le moteur moderne du progrès des connaissances : l'approche réductionniste avec une médecine qui cherche à comprendre les mécanismes physiologiques, cellulaires, moléculaires et biochimiques de la vie pour comprendre la physiologie et les pathologies. La médecine d'observation ne peut plus suffire, même si elle reste majeure. Il faut faire des hypothèses, expérimenter, analyser, revoir ces hypothèses dans un cercle vertueux. C'est la médecine expérimentale. Elle s'est imposée et a remporté de splendides succès.

Pour autant, les découvertes médicales et pharmacologiques ne sont pas toujours le résultat de processus rationnels. Elles le sont parfois, mais elles sont aussi dues à ce qu'on appelle la sérendipité. La sérendipité, c'est trouver ce que l'on ne cherche pas. Seuls, les esprits éclairés vont ensuite être capables de comprendre les dessous de cette « trouvaille » pour la transformer en découverte. « Le hasard ne favorise que les esprits préparés » (Louis Pasteur).

On peut citer de multiples exemples de découvertes faites par sérendipité en médecine : les antibiotiques (pénicilline), le premier antipsychotique (Chlorpromazine), un antidépresseur traitant les troubles bipolaires (le Li+), le Viagra pour les troubles de l'érection et les sulfamides hypoglycémifiants. Nous parlerons de ces sulfamides, une des découvertes majeures faite à Montpellier.

¹ <https://youtu.be/EdkmbGuX5Z4>

2. Cerveau et langage : un débat Montpelliérain

Marc Dax est peu connu à Montpellier malgré le rôle majeur qu'il a joué dans le débat sur la localisation cérébrale des fonctions impliquées dans l'élaboration du langage.

Il est plus connu à Sommières où une plaque, déposée le 1^{er} septembre 2018, rend hommage au médecin de Sommières qui, le premier, en 1836, a proposé la localisation cérébrale du langage (Figure 2).

Marc Dax est né en 1770 à Tarascon et mort, en 1837 à Sommières.



Figure 2 : Plaque en hommage à Marc Dax déposé à Sommières en 2018

Wikimedia Commons, Cliché de Xavier Caré

Il est considéré comme un précurseur de la théorie de la dominance de l'hémisphère gauche dans la production du langage, devançant de 25 ans les travaux de Paul Broca. Médecin généraliste à Sommières, sa curiosité scientifique l'amène à s'intéresser à des sujets variés. C'est, en servant comme chirurgien des armées de Napoléon, que Dax constate qu'un des blessés ayant une aphasie (incapacité à communiquer verbalement) présentait une lésion cérébrale de

l'hémisphère gauche.

Il fait une quarantaine d'observations de même nature et rédige, en 1836, un mémoire intitulé : « *Lésions de la moitié gauche de l'encéphale coïncidant avec l'oubli des signes de la pensée* ». Mémoire qui devait être (ou a été : on ne sait pas !) présenté au Congrès Méridional de Montpellier. C'est son fils, Gustave Dax, médecin lui-même, qui publiera les résultats de son père. Il en fera, en 1863, une communication à l'Académie des Sciences et à l'Académie de Médecine sous le titre : « *Observations tendant à prouver la coïncidence constante des dérangements de la parole avec une lésion de l'hémisphère gauche du cerveau* ».

Il publia, en 1965, l'ensemble des travaux dans *La Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie* (Dax, 1965; Finger, 1994).

Paul Broca présenta une communication à la Société d'Anthropologie, en 1861, au sujet du patient Leborgne souffrant d'aphamie (aphasie) qui ne pouvait dire que « Tan Tan » et qui, à l'autopsie, présentait une lésion de la partie postérieure de la 3^{ème} circonvolution frontale gauche (Broca, 1861). Il ne pouvait, à cette date et sur la base d'un seul cas, généraliser et proposer une dominance de l'hémisphère gauche dans l'élaboration du langage articulé. Ce n'est qu'en 1865, une semaine après l'article de Gustave Dax, qu'il avait réuni suffisamment de cas pour proposer que la parole a pour origine le lobe frontal gauche, excluant une localisation droite : ce qu'on appelle l'aire de Broca. La médecine parisienne fut plus que méprisante envers Dax. Broca ignorait, ou faisait semblant d'ignorer, les travaux de Dax. En 1865, il a nié l'existence de la communication de Dax à Montpellier et affirma que la lecture de cette communication n'avait jamais été faite (Broca, 1865).

Il a écrit aussi : « Il ne serait pas impossible que, préparé pour le Congrès, il n'eut pas été lu et « les hypothèses de Dax étaient nulles et non avenues aux yeux de l'histoire puisque non publiées » » (Broca, 1865).

Louis-Francois Lelut, médecin philosophe parisien, fut plus terrible encore. « Il paraît au premier abord surprenant qu'un mémoire d'un médecin de campagne ait été accepté par l'Académie de Médecine » (Lelut, 1865). Dax fut oublié en France mais aussi à Montpellier. Des historiens des sciences, comme Stanley Finger, et des

neurologues américains ont récemment réhabilité les travaux de Marc et Gustave Dax (Drouin and Pereon, 2019; Finger, 1994; Joynt and Benton, 1964). Parfois les neurologues américains parlent de la théorie de Dax-Broca.

Dax et Broca sont-ils allés trop loin dans le localisme de l'aire du langage dans le lobe frontal gauche ? Bien évidemment. Cependant, ni Dax, ni Broca n'ont semblé ignorer que le cerveau est plastique et que cette localisation n'est pas aussi fixe que cela. Dax notait qu'une affection lentement progressive de l'hémisphère gauche pouvait ne pas entraîner de trouble du langage (Rondal and Thibaut, 1987).

En d'autres termes, le cerveau peut s'adapter et utiliser d'autres régions ou réseaux pour pallier la lésion. Broca notait que, si un enfant naissait avec une troisième circonvolution gauche atrophiée, il parlerait en utilisant la droite. La localisation gauche du langage n'est pas génétique (Rondal and Thibaut, 1987).

De nombreux chercheurs se sont insurgés contre l'idée simpliste, présente dans tous les manuels, que la génération du langage est localisée dans l'aire de Broca. C'est le cas de Hughes Duffau, le neurochirurgien montpelliérain qui a révolutionné la chirurgie des tumeurs cérébrales de bas grade. Hughes Duffau, sur la base des observations faites au cours d'opérations chez le sujet éveillé, a montré que le langage, comme toutes les fonctions du cerveau, est le résultat de la mise en réseau de multiples régions grâce à un connectome de fibres blanches les reliant entre elles. « Les fonctions du langage ne sont pas localisées dans une seule zone du cerveau mais prises en charge par des réseaux capables de se réorganiser », « Leborgne était devenu aphasique en raison d'une lésion qui avait endommagé plusieurs aires corticales mais aussi leurs connexions sous-jacentes », écrit-il dans l'« Erreur de Descartes » (Duffau, 2016). Une conclusion identique fut tirée après une étude faite chez des patients ayant eu un AVC dans l'aire de Broca (Gajardo-Vidal et al., 2021).

3. Médecine de guerre : la transfusion sanguine

C'est le médecin montpelliérain Jean-Baptiste Denis (1635-1704) qui a été un des premiers, sinon le premier, à tenter de transfuser du sang d'animaux (veau, agneau) directement dans la veine du bras de chiens puis d'homme. Comme on pouvait s'y attendre les malades moururent tous. Un procès fut fait à Denis et le Parlement de Paris interdit cette pratique sous peine de peine corporelle ! (Peumery, 1974).

Au début du 20^{ème} siècle, la transfusion sanguine devint véritablement une technique révolutionnaire notamment pendant la guerre de 14-18. Deux médecins montpelliérains, Emmanuel Hédon (1873-1930) et Émile Jeanbrau (1873-1950) y ont joué un rôle éminent.

Emmanuel Hédon, titulaire de la chaire de Physiologie, réussit, dès 1902, à ranimer des chiens et lapins, après hémorragies, avec des globules rouges mis en suspension dans une solution isotonique (Hédon, 1902). Émile Jeanbrau était un urologue réputé de Montpellier (Figure 3²). C'est dans son service qu'il pratiqua avec E. Hédon, en janvier 1914, les premières transfusions sanguines chez l'homme, les toutes premières en France. Il s'agissait d'une perfusion directe artério-veineuse d'un patient donneur à un patient receveur par la méthode de l'américain Georges Crile (1907). Cependant, il semble qu'une perfusion directe de ce type ait été pratiquée par James Blundell, du bras d'un mari à celui de sa femme souffrant d'hémorragie post-partum, un siècle auparavant (Blundell, 1828-9).

² Source : <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/image?medchanteclx1926x16x0019>



Figure 3 : « Le Professeur Jeanbrau de la Faculté de Médecine de Montpellier » Caricature de H. Frantz dans Chanteclair, 1926

Dès 1916, Jeanbrau est affecté au service de chirurgie mobile des armées installé en Champagne. Il sauve un jeune médecin de l'État-major, saigné à blanc, grâce à une transfusion directe. L'opération était longue et dangereuse. En 1917, Hédon fut un des premiers, en Europe à expérimenter le citrate de soude comme anticoagulant (Jeanbrau, 1917). Cette méthode fit faire un bond décisif à la perfusion sanguine, particulièrement sur le front, et permit la stabilisation du sang et sa perfusion directe dans une veine périphérique du receveur.

En 1917, Jeanbrau fit les premières perfusions de sang citraté sur le front et en fit, lui-même, la démonstration aux chirurgiens des armées.

Tous les transfusés de 1917-1918, qui ont survécu, durent leur vie à Jeanbrau. En 1933, il devient directeur du Centre de Transfusion des Hospices de Montpellier et, en 1947, l'un des administrateurs du nouveau Centre régional de transfusion sanguine.

L'Académie des Sciences attribua à Jeanbrau, le prix Mari-Guido-Triossi, « Prix décerné au savant qui a œuvré pour le bien de l'humanité » : un exemple de médecin humaniste.

4. Une découverte pharmacologique parmi les plus importantes du siècle : les sulfamides hypoglycémiantes. Un exemple de sérendipité

En 1942, le Pr Marcel Janbon dirigeait la Clinique des Maladies infectieuses de Montpellier. Il traitait de nombreux cas de typhoïde dus à la consommation d'aliments contaminés, dont les moules de Palavas, par le bacille d'Eberth. Les sulfamides commençaient à être utilisés contre la plupart des maladies infectieuses et Rhône Poulenc envoya le 2254 RP au Pr Janbon. Sur les 30 premiers malades traités, 3 décédèrent. Leur mort fût attribuée à une hypoglycémie sévère (Janbon et al., 1942).

Avec une clairvoyance remarquable, Janbon confia à Auguste Loubatières (Figure 4) le soin d'analyser les effets du 2254 RP sur la glycémie du chien. Le produit se révéla avoir un puissant effet hypoglycémiant qui disparaissait lorsque l'animal était dépourvu de pancréas. Loubatières constata, entre autres, que les veines pancréatiques contenaient beaucoup d'insuline après injection de 2254RP (Loubatières, 1944).

Il pressentit que les sulfamides hypoglycémiantes pourraient traiter la « paresse des mécanismes insulino-sécréteurs » (diabète de type 2), mais pas le diabète de type 1, qui résulte de l'altération des îlots pancréatiques.

Le premier sulfamide hypoglycémiant, mis sur le marché aux USA, fut le tolbutamide. Il fut suivi par d'autres comme le glibenclamide ou le glipizide qui sont toujours utilisés. Auguste Loubatières, membre de l'Académie des Sciences, fut sollicité pour déposer sa candidature au prix Nobel de médecine.



Figure 4 : Auguste Loubatières
Source Wikimedia Commons

L'attribution de ce prix aurait été une récompense méritée, qu'il aurait dû partager avec M. Janbon, pour ce médicament qui a permis, et qui permet encore, de traiter des millions de patients dans le monde entier.

Le CNRS construisit, pour Auguste Loubatières, sur le site Arnaud de Villeneuve, le Centre de Pharmacologie et de Pharmacodynamie. Malheureusement, Auguste Loubatières fut terrassé par un AVC, en janvier 1977, alors qu'il écoutait des étudiants.

Le centre deviendra le Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie-Endocrinologie (CCIPE) que j'ai eu l'honneur de cofonder, puis l'Institut de Génomique Fonctionnelle³.

5. Biologie et Médecine contemporaines

5.1 Le diabète

Le traitement du diabète de type 2, autrefois appelé non insulino-dépendant (DNID), caractérisé par une sécrétion insuffisante d'insuline, avait été amélioré par la découverte des sulfamides hypoglycémisants. Le diabète de type 1, dit insulino-dépendant, est caractérisé par une destruction de type auto-immune des îlots de Langerhans produisant l'insuline. Ces patients ont donc besoin d'insuline en permanence. Ce sont les docteurs Jacques Bringer et Éric Renard qui ont développé une insulinothérapie automatisée couplant pompe à insuline, mesure continue du glucose et algorithmes de contrôle, selon un modèle prédictif « pancréas artificiel » pour la thérapeutique du diabète de type 1 (Renard et al., 2006; Renard et al., 2019). Ils ont aussi développé la transplantation d'îlots pancréatiques dans la thérapeutique du diabète. Sur la plate-forme PRIMS (Plateforme Recherche Îlots Montpellier Sud)⁴, le pancréas d'un donneur en état de mort cérébrale est prélevé. On purifie ensuite les îlots de Langerhans contenant les cellules sécrétrices d'insuline qui sont mises dans une poche implantée dans le ventre du patient, sous la paroi abdominale. L'idée est que les îlots sécrètent l'insuline en fonction des besoins du patient diabétique.

5.2 Pharmacologie moléculaire des récepteurs. Le leadership de Montpellier

Au début des années 1970, on connaissait beaucoup d'hormones et de neurotransmetteurs, mais on ne connaissait rien de leur mécanisme d'action. En particulier, on ne connaissait pas les récepteurs cellulaires chargés de les reconnaître et de traduire leur action au sein de la cellule. Certains doutaient même de leur existence. Les premiers récepteurs ont été découverts peu de temps après et, parmi ceux-ci, une famille de récepteurs extraordinaires appelés RCPG (Récepteurs couplés aux protéines G) car utilisant le GTP (guanosine-triphosphate) pour leur action (Figure 5).

Ces récepteurs ont 7 hélices transmembranaires (cylindres gris). Ils ont évolué à partir d'un ancêtre commun. Au cours de l'évolution, ils ont été sélectionnés pour reconnaître des messages (premiers messagers) de structures très diverses, allant du photon à de grosses protéines hormonales. Une fois activé par un de ces messages, ils activent des protéines G qui, via la stimulation d'effecteurs, produisent des seconds messagers à l'intérieur de la cellule et en modifient les fonctions (Bockaert, 2012; Bockaert and Pin, 1999).

³ <https://www.igf.cnrs.fr/index.php/fr/>

⁴ <https://www.chu-montpellier.fr/fr/plateformes-recherche/therapie-cellulaire-du-diabete-primis>

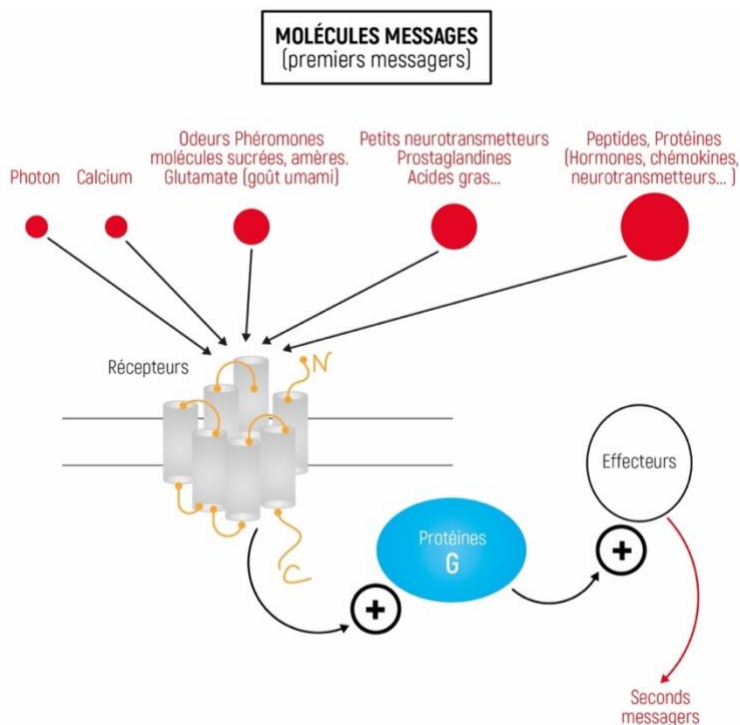


Figure 5 : Schéma représentant la famille de Récepteurs couplés aux protéines G. Les RCPG sont capables de reconnaître des messages aussi divers que les photons (pour la vision, les odeurs, beaucoup de molécules du goût (sucré, amer et umami), ou que la plupart des hormones et des neurotransmetteurs et des drogues d'abus (morphine, cannabis). (Bockeaert, 2012; Bockeaert and Pin, 1999)⁵.

Les RCPG constituent environ 3% des protéines produites par le corps humain, ce qui est considérable. Satisfaire la communication avec le monde extérieur, mais aussi entre les millions puis les milliards de cellules, est très coûteux.

Le CCIPE de Montpellier (aujourd'hui IGF-Institut de génomique fonctionnelle) fut et est toujours un des tous premiers laboratoires mondiaux de ce domaine. Une famille de RCPG y a été découverte par l'équipe de Joël Bockeaert : la famille C dont les membres reconnaissent le glutamate (neurotransmetteur excitateur majeur du cerveau, le gaba (neurotransmetteur inhibiteur majeur), les molécules sucrées, et le goût umami (goût du glutamate dans la viande, le fromage...) (Sladeczek et al., 1985). Les récepteurs RCPG du glutamate sont l'objet d'intense recherche dans l'industrie car ils sont de très bonnes cibles putatives pour traiter la schizophrénie, le Parkinson ou la douleur (Nicoletti et al., 2011). Jean Martinez, qui a travaillé au CCIPE, puis a fondé ensuite l'IBMM (Institut de Biomolécules Max-Mousseron) a synthétisé de nombreux agonistes et antagonistes de ces récepteurs. Parmi ceux-ci le JMV1843, un agoniste des récepteurs de la ghréline qui stimule la sécrétion de l'hormone de croissance (Moulin et al., 2007). Un médicament pour traiter le déficit en hormone de croissance et la cachexie a été mis

⁵ <https://doi.org/10.1051/medsci/20122812026>

sur le marché : le macrilenTM⁶. Un exploit quand on sait la difficulté de développer, avec succès, un médicament.

5.3 Le cycle cellulaire et cancer

Le cycle cellulaire consiste en une série d'étapes : croissance-duplication du matériel génétique, division en deux cellules identiques (la Mitose). En 1988, au CRBM (Centre de Recherches sur la Biochimie des Macromolécules, aujourd'hui le Centre de Recherche en Biologie Cellulaire de Montpellier), qui était dirigé par Jacques Demaille, Marcel Dorée et son équipe ont fait une découverte majeure sur les mécanismes fondamentaux du cycle cellulaire. Ils ont en effet isolé MPF (Maturation Promoting Factor), un complexe protéique majeur qui stimule les phases mitotiques et permet l'entrée en mitose : phase M du cycle cellulaire (Doree, 1990; Labbe et al., 1988; Labbe et al., 1989). Cette découverte initia une décennie de résultats majeurs sur le cycle cellulaire (Figure 6). En 2001, Leland H. Hartwell, R. Timothy Hunt et Paul M. Nurse ont reçu le Prix Nobel de Physiologie pour la découverte d'autres protéines impliquées dans le cycle cellulaire. Marcel Dorée aurait dû y être associé.

Les cancers sont caractérisés par une prolifération anarchique des cellules due au dérèglement du système de contrôle du cycle cellulaire. D'excellentes équipes travaillent sur les aspects fondamentaux du cancer dans plusieurs laboratoires à l'IGMM (Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier), à l'IGH (Institut de Génétique Humaine de Montpellier), à l'IGF ou à l'IRCM (Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier). Je ne donnerai que deux exemples des travaux qui y sont menés, ne pouvant être exhaustif. Le premier concerne les travaux remarquables de Marcel Méchali et Philippe Pasero, à l'IGH, sur la réplication de l'ADN (Ganier et al., 2019). Le deuxième est la mise au point, par Marc Ychou, directeur de l'ICM, de nouveaux tests de diagnostic des cancers, notamment colorectaux, à partir de biopsies sanguines et non plus à partir d'un examen histologique des tumeurs.

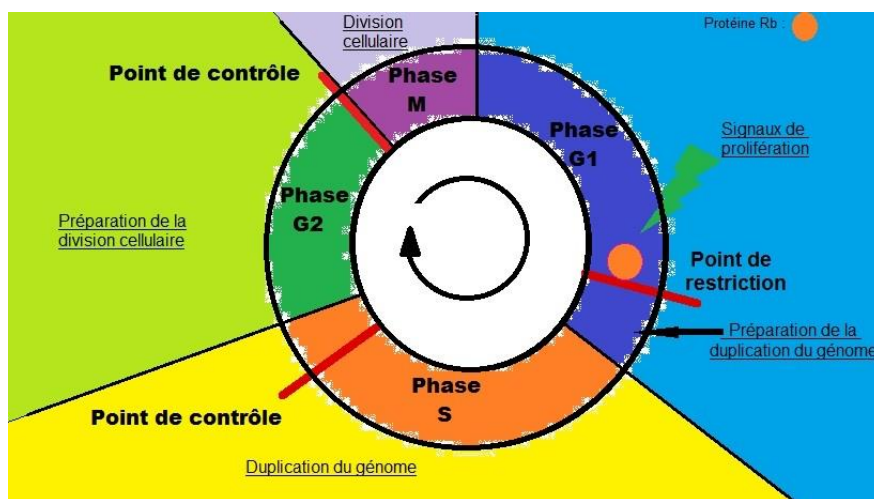


Figure 6 : Schéma des différentes phases du cycle cellulaire conduisant à la production de 2 cellules filles (Phase M : mitose). Source Wikimedia Commons, Photographie Arkaniel

⁶ <https://www.inc.cnrs.fr/en/node/1081>

Au cours de notre existence, notre organisme produit plus de 2.10^{16} mètres d'ADN pour assurer la duplication de l'ADN au moment des mitoses. La moindre erreur peut engendrer des cellules tumorales. La synthèse de l'ADN démarre le long de la double hélice d'ADN à des endroits spécifiques appelées « origines de réplication » (quelques milliers dans notre génome). Les deux brins d'ADN se séparent au niveau de ces origines pour former des fourches de réplication. Marcel Méchali fut un pionnier de la recherche de ces sites localisés le long de la double hélice d'ADN. Le blocage de ces fourches par différents obstacles physiques ou métaboliques est appelé « stress réplicatif ». La fourche doit alors être réparée sous peine d'instabilité génomique, de cancer et d'inflammation.

Philippe Pasero a montré que la protéine AMHD1, connue pour son rôle dans la restriction du VIH (les facteurs de restrictions sont des protéines antivirales naturelles cellulaires limitant la multiplication virale), est recrutée au niveau des fourches bloquées et stimule l'activité d'une nucléase qui permet une réparation et le redémarrage des fourches (Coquel et al., 2018).

La biopsie liquide consiste à rechercher dans les liquides corporels, et principalement le sang, des biomarqueurs révélant la présence de tumeurs. Il peut s'agir d'ADN circulants, de cellules tumorales circulantes ou de micro-ARN circulants. Cette recherche s'est révélée prometteuse pour le théragnostic ou le suivi du patient. La détection précoce et le suivi de ces marqueurs peut aider le traitement et donc la survie du patient. Alain Thierry et Marc Ychou à l'IRCM ont développé cette technologie notamment pour la détection du cancer colorectal et montré que l'ADN circulant peut remplacer les analyses tissulaires et améliorer le diagnostic clinique (Thierry et al., 2017).

6. Conclusion

Je ne pouvais détailler tous les travaux remarquables obtenus par les médecins et chercheurs de Montpellier depuis le début du 19^{ème} siècle. Je leur demande de vouloir m'en excuser. Il aurait fallu parler de plusieurs médecins contemporains qui se sont illustrés, au niveau international, dans leur domaine respectif : Jacques Touchon, ancien Doyen de la Faculté de Médecine, pour ses travaux sur la maladie d'Alzheimer (Touchon et al., 2017), Philippe Coubes pour le traitement révolutionnaire des dystonies musculaires graves (Cif and Coubes, 2017), Christian Hamel de l'INM (Institut des Neurosciences de Montpellier), malheureusement décédé, qui a initié un programme de thérapie génétique des maladies génétiques de la rétine (Sarzi et al., 2018) et Christian Jorgensen de l'IRMB (Institut for Regenerative Medicine and Biothérapie) pour ses travaux sur la thérapie cellulaire (Bohau et al., 2021) et bien d'autres.

Pour conclure cette brève revue, il serait intéressant de savoir s'il existe une spécificité de la médecine et de la recherche contemporaine à Montpellier, comme il existait une spécificité de l'École de Médecine de Montpellier au Moyen-Âge (Moulinier, 2002). Probablement pas en ce qui concerne les méthodes expérimentales de la médecine moderne qui sont les mêmes, quels que soient les continents. On peut cependant constater, comme on le verra dans d'autres interventions de ce symposium, que le riche passé d'une approche humaniste et holistique de la médecine à Montpellier infuse encore les esprits et la pratique médicale. De plus, Montpellier a tous les atouts pour prendre sa place dans l'approche actuelle de la santé à l'intersection de la santé humaine, de la santé animale et de la santé environnementale, un concept que les Anglo-saxons désignent sous le terme de « One Health » (Figure 7).

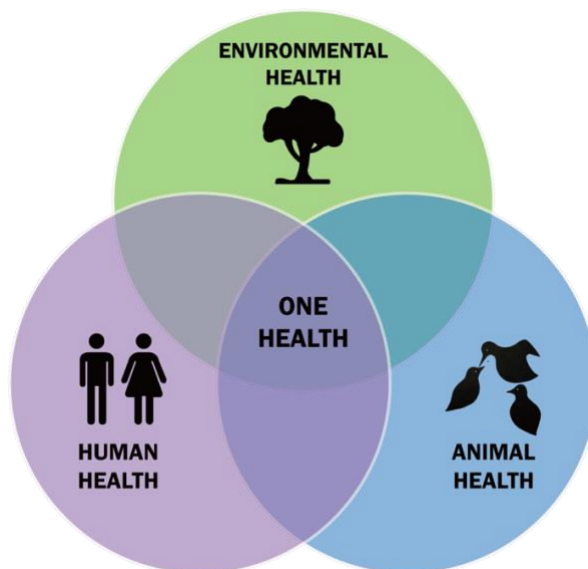


Figure 7 : Concept « One Health ». Ce concept propose que l'approche de la santé doit être globale, incluant la Santé humaine (Human Health), la santé animale (Animal Health) et environnementale (Environmental Health). Source Wikimedia Commons

L'Université de Montpellier concentre, en effet et dans un périmètre réduit, au Nord de Montpellier, des chercheurs d'excellence en Biologie-Santé, en Chimie, mais aussi en Agronomie et Science de l'environnement. Ils sont tous impliqués dans le projet I-Site Muse de l'Université qui a trois ambitions : Nourrir, Protéger, Soigner. Il s'agit d'une originalité, sans aucun doute, porteuse d'avenir.

REFERENCES

- BARTHEZ., P. J. *Nouveaux éléments de la Science de l'homme*. 1778 Jean Martel Ainé, Montpellier.
- BLUNDELL, J. Observations on transfusion of blood—with a description of his gravitator. 1828-9. *Lancet* II:321-324.
- BOCKAERT, J. [G-protein-coupled receptors: general features and activation mechanisms]. *Bull Acad Natl Med*. 2012.196:1765-1775.
- BOCKAERT, J., and J.P. PIN.. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. *EMBO J*. 1999.18:1723-1729.
- BOHAUD, C., R. CONTRERAS-LOPEZ, J. DE LA CRUZ, C. TERRAZA-AGUIRRE, M. WEI, F. DJOUAD, and C. JORGENSEN.. Pro-regenerative Dialogue Between Macrophages and Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2021.9:718938.
- BROCA, P. Perte de la Parole, Ramollissement Chronique et Destruction Partielle du Lobe Antérieur Gauche du cerveau.. *Bulletin de la Société Anthropologique* 1861.2:235-238.

- BROCA, P. Retour au fascicule Sur le siège de la faculté du langage articulé *Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris* 1865.6:377_393.
- CIF, L., and P. COUBES. Historical developments in children's deep brain stimulation. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017. 21:109-117.
- COQUEL, F., M.J. SILVA, H. TECHER, K. ZADOROZHNY, S. SHARMA, J. NIEMINUSZCZY, C. METTLING, E. DARDILLAC, A. BARTHE, A.L. SCHMITZ, A. PROMONET, A. CRIBIER, A. SARRAZIN, W. NIEDZWIEDZ, B. LOPEZ, V. COSTANZO, L. KREJCI, A. CHABES, M. BENKIRANE, Y.L. LIN, and P. PASERO.. SAMHD1 acts at stalled replication forks to prevent interferon induction. *Nature.* 2018.557:57-61.
- DAX, M. Lésion de la moitié gauche de l'encéphale coïncidant avec l'oubli des signes de la pensée (lu à Montpellier en 1936) *Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie.* 1965.2:259-260.
- DESCARTES, R.. *Discours de la Méthode. Pour bien conduire la raison et chercher la vérité dans les Sciences* 1637An Maire, Paris.
- DOREE, M. Control of M-phase by maturation-promoting factor. *Curr Opin Cell Biol.* 1990. 2:269-273.
- DROUIN, E., and Y. PEREON. 2019. Dax versus Broca. *Lancet Neurol.* 18:920.
- DUFFAU, H.. *L'erreur de Descartes. Exploration du cerveau éveillé.* Michel Lafon, Paris . 2016
- FINGER, S.. *Origin of Neurosciences.* Oxford University press, Oxford. 1994.
- GAJARDO-VIDAL, A., D.L. LORCA-PULS, P. TEAM, H. WARNER, B. PSHDARY, J.T. CRINION, A.P. LEFF, T.M.H. HOPE, S. GEVA, M.L. SEGHER, D.W. GREEN, H. BOWMAN, and C. PRICE.. Damage to Broca's area does not contribute to long-term speech production outcome after stroke. *Brain.* 2021, 144:817-832.
- GALLI, T., and F. PAUMET. « Du trafic dans les neurones ». *Pour La Science.* Vol. N°302 Décembre 2002, Paris.
- GANIER, O., P. PROROK, I. AKERMAN, and M. MECHALI.. Metazoan DNA replication origins. *Curr Opin Cell Biol.* 2019, 58:134-141.
- HEDON, E.. Sur la transfusion après les hémorragies de globules rouges purs en suspension dans u sérum artificiel. *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique.* 3. 1902
- HOLMES, F. *Lavoisier and the Chemistry of Life.* University of Wisconsin Press, Madison-London., 1985
- JANBON, M., j. CHAPTAL, A. VEDEL, and j. SHAAP.. Accidents hypoglycémiques graves par sulfamido-thiazol (VK57 ou 2254RP) *Montpellier Médical.* 6, 1942, 21-22:441.
- JEANBRAU, E. Un procédé simple de transfusion sanguine: la transfusion de sang citraté. *Bulletin et mémoires de la société dechirurgie de Paris.* LXIII: 1917.1571-1582.
- JOYNT, R.J., and A.L. BENTON. The Memoir of Marc Dax on Aphasia. *Neurology.* 1964, 14:851-854.

- KIRSCHNER, M., J. GERHART, and T. MITCHISON. Molecular "vitalism". *Cell*. 2000100:79-88.
- LABBE, J.C., A. PICARD, E. KARSENTI, and M. DOREE. An M-phase-specific protein kinase of *Xenopus* oocytes: partial purification and possible mechanism of its periodic activation. *Dev Biol*. 1988. 127:157-169.
- LABBE, J.C., A. PICARD, G. PEAUCELLIER, J.C. CAVADORE, P. NURSE, and M. DOREE. Purification of MPF from starfish: identification as the H1 histone kinase p34cdc2 and a possible mechanism for its periodic activation. *Cell*. 1989, 57:253-263.
- LAVOISIER, A.-L.d. *Mémoires de l'Académie des sciences*. Paris. 1793.
- LELUT, L. Rapport sur le mémoire de M. Dax relatif aux fonctions de l'hémisphère gauche du cerveau (6 décembre 1864). *Bulletin de l'Académie Impériale de Médecine*. 1865, 30:173-175.
- LOUBATIERES, A. Analyse du mécanisme de l'action hypoglycémiant du p-amino-benzène-sulfamido-isopromyl-thiadiazol (2254RP). *CR Soc Niol (Paris)*:766. 1944.
- MOULIN, A., J. RYAN, J. MARTINEZ, and J.A. FEHRENTZ. Recent developments in ghrelin receptor ligands. *ChemMedChem*. 2: 2007.1242-1259.
- MOULINIER, L. *L'originalité de l'école de médecine de Montpellier*, Salerno. 2002.
- NICOLETTI, F., J. BOCKAERT, G.L. COLLINGRIDGE, P.J. CONN, F. FERRAGUTI, D.D. SCHOEPP, J.T. WROBLEWSKI, and J.P. PIN. 2011. Metabotropic glutamate receptors : from the workbench to the bedside. *Neuropharmacology*. 60:1017-1041.
- PEUMERY, J. 1974. Jean-Baptiste Denis (1635env-1704) et sa liqueur hémostatique. *Revue d'Histoire et de Pharmacie*. 222:195-200.
- RENARD, E., G. COSTALAT, H. CHEVASSUS, and J. BRINGER. 2006. Artificial beta-cell: clinical experience toward an implantable closed-loop insulin delivery system. *Diabetes Metab*. 32 :497-502.
- RENARD, E., N. TUBIANA-RUFI, E. BONNEMAISON-GILBERT, R. COUTANT, F. DALLA-VALE, A. FARRET, A. POIDVIN, N. BOUHOURS-NOUET, C. ABETTAN, C. STOREY-LONDON, A. DONZEAU, J. PLACE, and M.D. BRETON. 2019. Closed-loop driven by control-to-range algorithm outperforms threshold-low-glucose-suspend insulin delivery on glucose control albeit not on nocturnal hypoglycaemia in prepubertal patients with type 1 diabetes in a supervised hotel setting. *Diabetes Obes Metab*. 21:183-187.
- RONDAL, J., and J. THIBAUT. 1987. *Problèmes de psycholinguistique*. Pierre Mardaga, Bruxelles.
- SARZI, E., M. SEVENO, C. PIRO-MEGY, L. ELZIERE, M. QUILLES, M. PEQUIGNOT, A. MULLER, C.P. HAMEL, G. LENAERS, and C. DELETTRE. 2018. OPA1 gene therapy prevents retinal ganglion cell loss in a Dominant Optic Atrophy mouse model. *Sci Rep*. 8 :2468.
- SLADDECZEK, F., J.P. PIN, M. RECASENS, J. BOCKAERT, and S. WEISS. 1985. Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurones. *Nature*. 317:717-719.

- THIERRY, A.R., S. EL MESSAOUDI, C. MOLLEVI, J.L. RAOUL, R. GUIMBAUD, D. PEZET, P. ARTRU, E. ASSEMAT, C. BORG, M. MATHONNET, C. DE LA FOUCHARDIERE, O. BOUCHE, C. GAVOILLE, C. FIESS, B. AUZEMERY, R. MEDDEB, E. LOPEZ-CRAPEZ, C. SANCHEZ, B. PASTOR, and M. YCHOU. 2017. Clinical utility of circulating DNA analysis for rapid detection of actionable mutations to select metastatic colorectal patients for anti-EGFR treatment. *Ann Oncol.* 28:2149-2159.
- TOUCHON, J., J. ROSENBAUM, P. AISEN, S. ANDRIEU, M.C. CARRILLO, M. CECCALDI, J.F. DARTIQUES, H. FELDMAN, A. GABELLE, M. ISAAC, L.J. FITTEN, R.A. SPERLING, B. VELLAS, P. TARIOT, and M. WEINER. 2017. Editorial : Collaborative Efforts to Prevent Alzheimer's Disease. *J Nutr Health Aging.* 21:1072-1074.