

## **Les grandes découvertes en Biologie-Santé : passées, présentes et espérées.**

**Joël BOCKAERT**

IGF, CNRS, INSERM, Université de Montpellier, F-34094 Montpellier France  
et Pôle Biologie-santé Rabelais, Montpellier, France  
joel.bockaert@polebiosante-rabelais.fr

---

### **MOTS-CLÉS**

Arnaud de Villeneuve, Guy de Chauliac, Rabelais, Marc Dax, sulfamides hypoglycémisants, cycle cellulaire et génomique, thérapie génétique et cellulaire, Virus HIV, Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), diabète, Biologie structurale et synthétique.

### **RÉSUMÉ**

La Biologie-Santé à Montpellier naquit au 12<sup>e</sup> siècle, quand la Ville commence à se développer. Des noms prestigieux de la médecine et de la chirurgie jalonnent le Moyen Âge et la Renaissance. Parmi eux : Arnaud de Villeneuve acteur majeur de la renaissance, en Occident, de la médecine gréco-latine, revue par les Perses et les Arabes, après des siècles d'oubli. Guy de Chauliac, chirurgien de génie et son fameux traité « Le Guidon ». Enfin, Rabelais dont la thérapie par le rire reste dans la mémoire collective. Le 19<sup>e</sup> et le début du 20<sup>e</sup> siècle apportent leur lot de découvertes à Montpellier : la localisation préférentielle dans les aires cérébrales gauches de la génération du langage (Marc Dax), la transfusion sanguine (Emile Jeanbrau et Emmanuel Hédon), et les sulfamides hypoglycémisants (Marcel Janbon et Auguste Loubatières). Les temps modernes voient la Biologie Santé atteindre le 1<sup>er</sup> rang national de cette discipline, hors Paris. Les découvertes fondamentales et espoirs de transfert médical ou industriel se trouvent dans toutes les disciplines représentées dans le Pôle Biologie-Santé Rabelais. Un passé prestigieux et ouvert conduit naturellement à un avenir d'excellence.

---

Le lecteur peut visionner l'enregistrement vidéo de cette conférence

## **1. Introduction : Montpellier, un passé universitaire associé à la création de la Ville**

Ce colloque intitulé « Montpellier et la Science : un passé prestigieux, atout pour l'avenir » aurait pu s'intituler l'« Université de Montpellier : la mémoire du futur » en référence au fameux article, au titre paradoxal « Memory for the future », de David Ingvar [1]. Ingvar, en 1985, montrait que les structures cérébrales impliquées dans la mémorisation sont aussi impliquées dans la planification d'actions futures et dans leur richesse.

Il est donc logique que l'Université de Montpellier (UM), avec le passé qui est le sien, soit bien armée pour avoir un futur brillant.

Le développement des Sciences Biologiques et Médicales à Montpellier se confond, en effet, avec le développement de la ville [2]. Montpellier était, dès les

premiers siècles de son existence, une ville maritime ouverte sur le bassin méditerranéen. Il y avait un ensemble de médecins musulmans, juifs et bien sûr chrétiens vivant en « plus ou moins » bonne intelligence (notons que le concile de Béziers, en 1246, menaçait d'excommunication les malades chrétiens qui consultaient un médecin juif). Guilhem VIII accorda à tous, et non pas à une seule communauté, le droit d'exercer son art [2].

Cette libéralité a dû permettre un brassage d'idées et de pratiques formidable mais quelques peu « anarchique ». C'est pourquoi, en 1220, les statuts de l'Ecole de Médecine (on pourrait dire Faculté) de Montpellier furent rédigés, codifiant le programme des études et examens. Est-ce la plus vieille faculté de médecine du monde comme on le dit souvent ? Qu'en est-il de Salerne ? Les statuts de la faculté de médecine de Salerne datent de 1240, même si elle existait avant cette date. Elle fût ensuite supprimée par Napoléon Ier.

C'est en 1289 que l'Université de médecine est officiellement créée. Huit siècles après cette création, en 2015, l'ensemble des enseignements de médecine et de sciences furent, enfin, réunis en une seule Université. Un des classements mondiaux les plus réputés (QS World University Rankings) situe, en 2017, l'UM comme la 1<sup>ère</sup> Université de France en Biologie-santé Médecine hors Paris (après l'Université Paris-Descartes et l'Université Pierre et Marie Curie).

Depuis 2012, la Biologie-Santé à Montpellier est aussi structurée au sein du Pôle Biologie-Santé Rabelais qui est une structure conventionnée d'enseignement et de recherche entre les Universités et les CHU de Montpellier et de Nîmes, l'ICM, gérée par la COMUE Languedoc-Roussillon Universités<sup>1</sup>.

## 2. Quelques découvertes au Moyen-âge :

Je voudrais, ici, vous raconter quelques « histoires » de découvertes majeures passées de notre Université concernant essentiellement la Santé. Bien entendu, il s'agit plus d'un choix subjectif et restreint et je m'en excuse.

Rendons hommage à deux médecins célèbres de Montpellier qui ont donné leur nom à deux des grands hôpitaux de la ville.

Arnaud de Villeneuve né en Aragon vers 1240. La médecine savante gréco-romaine avait disparu en Occident suite à l'effondrement de l'empire Romain occidental, et à un certain obscurantisme du christianisme en matière des maux des corps au profit des maux des âmes. Heureusement, les mondes musulmans arabe et persan avaient gardé leur savoir. Arnaud de Villeneuve et bien d'autres savants de Montpellier traduisirent les écrits de Rhazés (Persan : 865-925), d'Avicenne (Persan : 980-1037), puis d'Averroès (1126-1198) et redécouvrirent ainsi la pensée et les enseignements de Galien, d'Hippocrate et même d'Aristote. Arnaud de Villeneuve a donc fortement marqué les débuts de l'enseignement de la médecine à l'Université.

Il fût un précurseur des régimes de santé et d'hygiène. Il énonce des paraboles et des aphorismes de type « hippocratique » qui guident le médecin. Il traite des questions générales d'éléments, de vertus, du système nerveux, de l'hygiène des âges, des lieux, des tempéraments, des médicaments, de leur posologie, de la pathologie.

Arnaud a introduit dans l' *Antidotarium*, la technique de la distillation de l'eau-de-vie (*aqua ardens*) et donc l'alcool (nom tiré de l'arabe *al-kohol*). Il préparait du vin

---

<sup>1</sup> <http://www.polebiosante-rabelais.fr/>

aromatique et bien sûr la Thériaque héritée de Galien : trochisques de Scille, de vipère et de pavots.

Guy de Chauliac (1298-1368), considéré comme le plus grand chirurgien du Moyen Âge. Pâtre et, à ses heures, rebouteux Lozérien amateur, il réduit avec succès une fracture survenue à la châtelaine de Mercoeur. Elle financera ses études à Montpellier. Il laisse des écrits qui témoignent d'une intelligence pratique comme d'une grande érudition. Il publie son important traité de chirurgie : *Chirurgia Magna*. Cette œuvre sera connue dans tout le *monde latin* sous le surnom de *Guydon* ou *Guidon* en référence à son prénom. Il sera partout l'ouvrage classique de chirurgie par excellence. La Figure 1 représente l'autopsie d'une femme ayant un kyste ovarien. À cette époque, l'éthique était embryonnaire et Guy de Chauliac n'hésitait pas à dérober des morts dans le cimetière extra-muros de l'église de Saint-Denis pour les disséquer.



Figure 1 : Image du GUIDON de Guy de Chauliac : autopsie d'une femme ayant un kyste ovarien (Bibliothèque interuniversitaire de Médecine de Montpellier).

### 3. La Renaissance

C'est l'époque de l'arrivée massive d'étudiants à Montpellier, aux comportements souvent problématiques... Tout était prétexte à des fêtes et des beuveries... L'étudiant et prêtre séculier François Rabelais (1483-1553) y participe volontiers, avec ses amis Rondelet, Saporta, Tolet. Ils y jouent, par exemple, au carnaval de 1531, une pièce de théâtre la « Morale de celui qui avoit espousé une femme mute ». Un mari, dont la femme est muette, va voir un chirurgien pour lui redonner la parole, l'opération est un succès mais la brave femme parle tant que le mari la ramène chez le chirurgien pour « remède de la faire taire ». La scène finale, qui se termine par une bastonnade généralisée, se trouve représentée sur un monument localisé dans le jardin des plantes de Montpellier (Figure 2).



Figure 2 : Bastonnade généralisée au cours de la représentation de la pièce jouée par Rabelais :  
« Morale de celui qui avoit espousé une femme mute » de Rabelais.

Photo personnelle du monument qui se trouve dans le Jardin des plantes de Montpellier

Plus sérieusement, Rabelais relit, lui aussi, les textes originels des premiers médecins grecs, latins, arabes, qui avaient été traduits de façon fantaisiste. Son apport à la médecine : le rire thérapeutique. Le médecin se doit d'être joyeux et rieur pour déclencher, comme par mimétisme, un bien-être chez son patient. Il reprend, ainsi, un précepte de Galien.

### 4. Un grand saut : de la Renaissance au 19<sup>e</sup> siècle et la première moitié du 20<sup>e</sup>

Tout d'abord Marc Dax né, en 1770, à Tarascon-sur-Ariège et mort en 1837 à Sommières. Il est considéré comme un précurseur de la théorie de la dominance de

l'hémisphère gauche dans le langage, devançant de 25 ans les travaux de Paul Broca. Il fait ses études de médecine à Montpellier. C'est en servant comme chirurgien des armées de Napoléon que Dax constate que des blessés ayant une aphasie (incapacité à communiquer verbalement) présentent une lésion cérébrale de l'hémisphère gauche. En 1836, il fit au Congrès méridional, tenu à Montpellier, une communication importante : « Dans le mois de septembre 1800, je fis connaissance avec un ancien capitaine de cavalerie qui, blessé à la tête par un coup de sabre dans une bataille, avait éprouvé une grande altération dans la mémoire des mots, tandis que la mémoire des choses conservait toute son intégrité ».

Emmanuel Hédon (1873-1930) et Emile Jeanbrau (1873-1950) ont pratiqué les premières transfusions sanguines en 1914. Ils furent les premiers, en Europe, à découvrir que le citrate de soude bloque la coagulation du sang. Cet ajout a permis la stabilisation du sang et sa perfusion dans une veine périphérique du receveur. Après communication à la Société de chirurgie en 1917, Jeanbrau en fit lui-même la démonstration aux chirurgiens des armées. Tous les transfusés de 1917-1918 qui ont survécu durent leur vie à Jeanbrau.

Marcel Janbon (1848-1908) et Auguste Loubatières (1912-1977) firent une découverte exceptionnelle, celle des sulfamides hypoglycémiantes (Figure 3) [3]. En 1942, le service d'inféctiologie du Pr Janbon traitait de nombreux cas de typhoïdes dus à la consommation d'aliments contaminés, dont les moules de la côte, par le bacille d'Eberth. Les sulfamides commençaient à être utilisés contre la plupart des maladies infectieuses et Rhône-Poulenc envoya le 2254RP au Pr Janbon. Sur les 30 premiers malades traités 3 décédèrent. Leur mort fût attribuée à une hypoglycémie sévère. Avec une clairvoyance remarquable, M. Janbon confia à A. Loubatières le soin d'analyser les effets du 2254 RP sur la glycémie du chien. Il constata, entre autres, que les veines pancréatiques contenait beaucoup d'insuline après injection de RP2254. Il proposa que les sulfamides hypoglycémiantes pourraient traiter la « paresse des mécanismes insulino-sécréteurs » : le diabète de type 2. Ses travaux ne furent reconnus, par la communauté scientifique française, que quelques années plus tard lorsque, dans les années 1950, le physiologiste Bernardo Alberto Houssay (argentin) et l'endocrinologue Charles H. Best (canadien) en confirmèrent la pertinence et l'originalité. Le laboratoire Rhône-Poulenc ne croyant alors pas en l'avenir de ces produits moins puissants que l'insuline, c'est en Allemagne que l'histoire continua avec un nouveau sulfamide, le carbutamide. Le tolbutamide fut agréé peu après aux Etats-Unis. Il fut suivi par diverses autres sulfonylurées, telles le chlorpropamide, le glibenclamide ou le glipizide. Ils sont encore utilisés par des millions de patients de par le monde.



Marcel Janbon (1848-1908)



Auguste Loubatières (1912-1977)

Figure 3 : Une découverte majeure : les sulfamides hypoglycémiantes

Une note personnelle : Auguste Loubatières décéda brutalement en 1977, laissant inoccupé le nouveau bâtiment de recherche que le CNRS avait construit pour qu'il poursuive ses recherches. En 1981, j'arrivais du Collège de France avec Serge Jard. Avec Bertrand Castro venant de Nancy, nous avons créé, dans ce bâtiment, le Centre CNRS-INSERM de Pharmacologie-Endocrinologie puis l'Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF).

## **5. Les temps modernes :**

Je rapporterai, ici, des découvertes récentes et qui portent l'espoir de nouveaux traitements thérapeutiques. J'ai fait un choix, forcément subjectif.

### **5.1. Le cycle cellulaire et la réplication de l'ADN :**

La division cellulaire est un événement quantitativement extraordinaire. Songez que l'on passe, chez l'homme, d'une cellule (œuf) à 100 000 milliards de cellules au cours du développement. La plupart de nos cellules se renouvellent en permanence avec une durée de vie de quelques jours pour la cellule de l'intestin et une absence de renouvellement pour les ovocytes de la femme et la plupart des neurones. Le cycle cellulaire consiste à doubler, entre autres, le nombre de chromosomes et donc la quantité d'ADN (le génome). Ce cycle comporte plusieurs phases. La phase G1 prépare la phase de duplication du génome, la phase S est la phase de duplication du génome, la phase G2 prépare la division elle-même et la phase M (mitose) voit la cellule se diviser. La phase G0, aussi appelée phase de quiescence, est une phase où la cellule va être en état de repos, non prolifératif, c'est-à-dire qu'elle va stopper son activité de multiplication.

On comprend que la division cellulaire est un mécanisme très complexe et étroitement contrôlé, car une cellule qui se met à se diviser de manière anormale produira une tumeur, parfois maligne (Cancer).

Marcel Dorée est arrivé en 1982 au Centre de Recherche en Biologie Cellulaire de Montpellier (CRBM) dans le laboratoire de Jacques Demaille. Il aborde le contrôle de la maturation méiotique et du cycle cellulaire chez l'étoile de mer, puis chez le Xénope. En 1989, il caractérise le MPF (maturation promoting factor) [4], complexe protéique important pour l'entrée en mitose. Cette découverte a initié une décennie déterminante dans notre connaissance actuelle du contrôle du cycle cellulaire, indissociable des travaux issus du CRBM, puis de l'Institut de Génétique Humaine (IGH). En 2001, le prix Nobel fut décerné à L. H. Hartwell, T. Hunt et P.N. Nurse. On dit souvent que Marcel Dorée aurait dû y être associé.

Au cours de la phase S, l'ADN se duplique. Les deux brins de l'ADN s'ouvrent « comme une fermeture éclair » et chaque brin sert de patron pour former une nouvelle double hélice aboutissant à la formation de deux doubles hélices. Cette ouverture ne se fait pas à un seul endroit dans la double hélice, chez les eucaryotes, mais à de multiples endroits appelés « origines de réplication ». Il y en a environ 30 000. Marcel Méchali (IGH) a participé à leur identification et a découvert des protéines qui participent au contrôle de la réplication au niveau de ces origines [5]. Des erreurs dans la machinerie de réplication conduisent à la formation de cancers et de maladies du développement.

## 5.2. Génomique-Cancer:

L'étude des génomes, de leur structure et de leur expression est très active à Montpellier. Je donnerai, comme exemple de découverte remarquable dans ce domaine, la description de la structure 3D des génomes et des fonctions qui en résultent, par Giacomo Cavalli à l'IGH [6].

Le problème initial est de comprendre comment plus de 2 mètres d'ADN est contenu dans un noyau qui fait 10 micromètres. Il y a un premier compactage qui consiste à enrouler l'ADN autour de protéines (les histones) pour former les nucléosomes. Un second enroulement des nucléosomes en forme d'hélice se produit au sein des chromosomes. Mais les chromosomes sont aussi organisés en une structure en 3D permettant à des régions de l'ADN appartenant à des chromosomes différents de se trouver en contact. Contacts qui sont des lieux de coordinations de l'expression d'une série de gènes impliqués dans une même fonction. Cette organisation en 3D contribue à la régulation des gènes à travers la division cellulaire et peut être transmise aux générations suivantes. Puisque l'architecture des chromosomes est fréquemment altérée dans des pathologies telles que le cancer, la détection de ces altérations sera importante pour imaginer et mettre en place de nouvelles thérapies.

Le cancer, notamment mais pas uniquement à l'ICM (Institut du Cancer de Montpellier) et l'IRCM (Institut de Recherche sur le Cancer de Montpellier), est un domaine particulièrement actif à Montpellier sur le plan fondamental comme sur le plan clinique. Un des problèmes important est de détecter très en amont l'existence de la tumeur et d'en connaître les caractéristiques notamment génétiques. Une approche très prometteuse est de pouvoir détecter l'existence de tumeurs à partir du sang circulant. La tumeur relâche dans le sang circulant, des cellules tumorales ou des fragments d'ADN, voire d'ARN provenant de cellules mortes de la tumeur. On peut les récupérer et, en les analysant, déterminer le type de mutations ou autres modifications qui ont provoqué la formation de la tumeur. Marc Ychou de l'ICM [7] s'intéresse avec son équipe à l'ADN circulant. Ils ont récemment montré que l'on peut détecter aussi efficacement que dans une biopsie « classique », dans l'ADN du sang de certains patients souffrant de tumeurs, deux mutations de gènes importants : celles des gènes KRAS et BRAF. Les tumeurs peuvent être traitées par de nouveaux médicaments qui sont des anticorps anti-EGF. Cependant, si la tumeur contient les mutations KRAS et BRAF, le traitement ne sert à rien. Il faudra en envisager un autre. Ainsi, non seulement on peut, par cette technique, être moins invasif que lorsqu'on pratique une biopsie classique, on peut aussi avoir une indication sur le type de tumeur présente chez chaque patient et adapter le traitement. C'est ce que l'on appelle de la médecine personnalisée.

## 5.3. Thérapie génétique et cellulaire

Beaucoup de pathologies sont dues à la mutation d'un seul gène, on parle de maladie mono-génique. Dans ce cas, il est théoriquement possible de remplacer le gène défectueux avec des techniques variées. Quelques réussites ont été enregistrées mais peu nombreuses. La pratique est plus difficile que la théorie.

Christian Hameln de l'INM (Institut des Neurosciences de Montpellier), tente d'utiliser la thérapie génique dans des dystrophies rétiniennes héréditaires (DRH). La rétine est une cible parfaite pour la thérapie génique car elle est facilement accessible (injectant de vecteurs de gènes dans l'oeil) par des méthodes peu invasives.

Christian Jorgensen, de l'Institut de Médecine Régénérative et Biothérapies (IRMB), s'intéresse à la thérapie cellulaire [8]. Celle-ci consiste à récupérer des

cellules souches multipotentes (qui ont gardé la possibilité de se différencier en cellules de nature variée). Les plus utilisées par cette équipe sont les cellules souches d'origine mésodermique présentes dans divers tissus de l'organisme adulte tel que la moelle osseuse ou le tissu adipeux. Elles sont également présentes dans le sang de cordon ombilical. Elles peuvent être différenciées en cellules du cartilage, du muscle, de l'os, du système adipeux, en cardiomyocytes servant à la réparation tissulaire. Un autre espoir consiste à préparer des cellules différenciées à partir de n'importe quelle cellule d'un individu. Ces cellules sont connues sous le nom d'iPSc (Induced pluripotent stem cells). On prélève ces cellules (de la peau par exemple) et on les reprogramme génétiquement pour les rendre pluripotentes, c'est-à-dire capables de se multiplier à l'infini et de se différencier en tous les types de cellules qui composent un organisme adulte. On peut, en théorie, s'en servir pour effectuer une thérapie cellulaire. Jean Marc Lemaître, (IGF puis IRMB), est parvenu à rajeunir des cellules de donneurs âgés, vieilles de plus de 100 ans... une véritable cure de "jouvence".

#### 5.4. Infectiologie

Dans ce domaine aussi, l'excellence de Montpellier est grande. Je me focaliserai sur les travaux de Montpellier sur le virus d'immunodéficience humaine (VIH) responsable du SIDA. Le risque de contamination de l'enfant par la mère séropositive lors de l'allaitement reste important, le lait maternel constituant un réservoir du virus VIH. Les médecins savent limiter au maximum la contamination par la mère séropositive pendant la grossesse et l'accouchement. Le risque de contamination de l'enfant par la mère lors de l'allaitement restait entier. Philippe Van De Perre du « Laboratoire de Pathogénèse et contrôle des infections chroniques » a réalisé une étude clinique, en Afrique, montrant l'efficacité d'un traitement avec deux anti-retroviraux, le lopinavir et le ritonavir, appliqué pendant 50 semaines d'allaitement [9]. Le VIH-1 se compose de quatre groupes (M, N, O et P), chacun ayant une origine propre. Alors que l'origine simienne des groupes M et N, en fait des chimpanzés du Cameroun, avait été identifiée il y a plusieurs années, le réservoir des groupes O et P restait jusqu'alors inconnu. L'équipe de Martine Peeters, Eric Delaporte du laboratoire « Développement Embryonnaire Précoce Humain et Pluripotence » ont découvert que les groupes O et P proviennent de gorilles de l'Afrique Occidentale [10]. Un des problèmes majeurs du traitement du virus HIV est que le virus ne peut être complètement éradiqué chez un patient car un « réservoir viral » se dissimule, sous forme latente, dans les lymphocytes T qui contiennent le virus. L'équipe de Monsef Benkirane de l'IGH a trouvé que la protéine CD32a est exprimée, *in vivo*, par des lymphocytes T CD4 infectés et peu ou pas exprimée dans les cellules T non infectées. Une découverte importante en vue de l'élimination totale du virus chez ces patients [11].

#### 5.5. Diabète à Montpellier

On a déjà discuté des brillants travaux de Marcel Janbon et Auguste Loubatières sur les sulfamides hypoglycémifiants. L'étude du diabète de type 1 a toujours été active à Montpellier avec Jacques Mirouze et actuellement Eric Renard et Jacques Bringer. Il y a 200 000 diabétiques de type 1 en France. Eric Renard (IGF, CHU) a développé une pompe « automatisée » qui permet de réguler le taux de sucre dans le sang à la place du pancréas défaillant. Le capteur envoie l'information au



smartphone et celui-ci calcule combien d'insuline il faut envoyer pour que le taux de glycémie soit normal [12].

Une autre piste de recherche consiste à mettre au point un pancréas bio-artificiel. Le projet consiste en une poche implantée dans le ventre du patient, sous la paroi abdominale. L'idée est de mettre dans cette poche des cellules des îlots de Langerhans, prélevées sur des individus en état de mort cérébrale, afin que celles-ci sécrètent l'insuline de façon biologiquement régulée en fonction des besoins du patient diabétique [13].

Le laboratoire PhyMedExp, de Jacques Mercier, étudie la résistance des muscles à l'insuline et a mis en évidence un défaut de la réponse immune innée dans les cellules musculaires de sujets obèses insulino-résistants [14].

### **5.6. Montpellier un des sites leader mondiaux de la recherche sur les Récepteurs couplés aux protéines G, les RCPG :**

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont des protéines à 7 domaines transmembranaires qui reconnaissent spécifiquement certains des messages de l'environnement comme la lumière, les odeurs, les phéromones, les molécules gustatives, ou des messages de communication intercellulaire comme les hormones et les neurotransmetteurs. Parmi les familles de protéines identifiées dans les génomes des invertébrés et des vertébrés, les RCPG sont, sans aucun doute, la plus versatile et celle qui est la plus nombreuse (Figure 4). L'ensemble des RCPG constitue environ 3% des protéines produites par le corps humain (1 000 protéines), ce qui est considérable. Les RCPG sont la cible de plus de 30% des médicaments, utilisés aussi bien pour traiter des pathologies très diverses telles la douleur (morphine), les troubles psychiatriques (antipsychotiques dopaminergiques ou sérotoninergiques), l'hypertension (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine), les ulcères gastriques (antagonistes des récepteurs de l'histamine H2), l'asthme (agonistes des récepteurs b-2 adrénergiques) et bien d'autres.

L'équipe de Joël Bockaert a consacré sa recherche à la découverte et à l'étude des RCPG, notamment du système nerveux central, créant une école sur ce thème à Montpellier [15]. On peut dire qu'aujourd'hui Montpellier est un des deux ou trois centres mondiaux qui comptent dans ce domaine important pour la physiologie et la pharmacologie. Son équipe a découvert plusieurs récepteurs, dont des récepteurs de la sérotonine impliqués dans le contrôle de l'humeur et la mémoire (en particulier les récepteurs 5-HT4 [16]) et les récepteurs métabotropiques du glutamate (Figure 4) [17]. Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur majeur du cerveau. Les récepteurs métabotropiques du glutamate sont des cibles de médicaments étudiés par la majorité des grandes industries pharmaceutiques pour traiter l'anxiété, la dépression, la schizophrénie, le parkinson et la douleur. Les récepteurs métabotropiques du glutamate sont les premiers membres d'une famille de RCPG ayant une structure particulière avec un domaine extracellulaire en forme de pince qui lie les molécules messages. C'est la famille C des RCPGs (Figure 4). Elle contient aussi les récepteurs des molécules sucrées, du Ca<sup>2+</sup>, du goût umami (goût du glutamate) et les récepteurs du neurotransmetteur du GABA, le neurotransmetteur inhibiteur majeur du cerveau.

L'équipe de Jean-Philippe Pin à l'IGF est particulièrement reconnue pour son étude des mécanismes moléculaires de l'activation de ces récepteurs [18]. L'équipe de Philippe Marin à l'IGF étudie par spectrométrie de masse les complexes associés aux récepteurs de la sérotonine (notamment 5-HT6) et leur rôle dans les maladies psychiatriques (schizophrénie, neurofibromatose) [19]. Des composés ciblant ces

récepteurs sont en phase III pour la maladie d'Alzheimer. L'équipe de Jean Martinez de l'IBMM, chimiste de talent, a développé de nombreux composés agissant sur ces récepteurs. Il a découvert un agoniste (JMV 1843 (ou AEZS-130) agissant sur un récepteur GPCR qui stimule la sécrétion d'hormone de croissance [20]. Ce médicament est en phase finale d'acceptation pour la commercialisation.

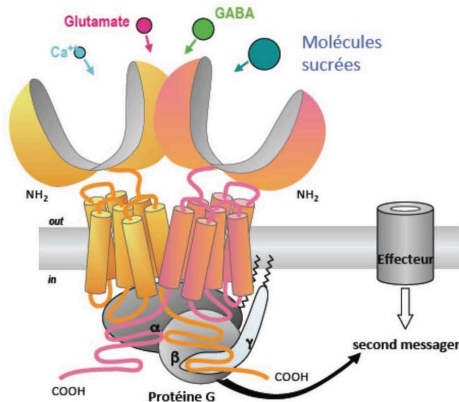
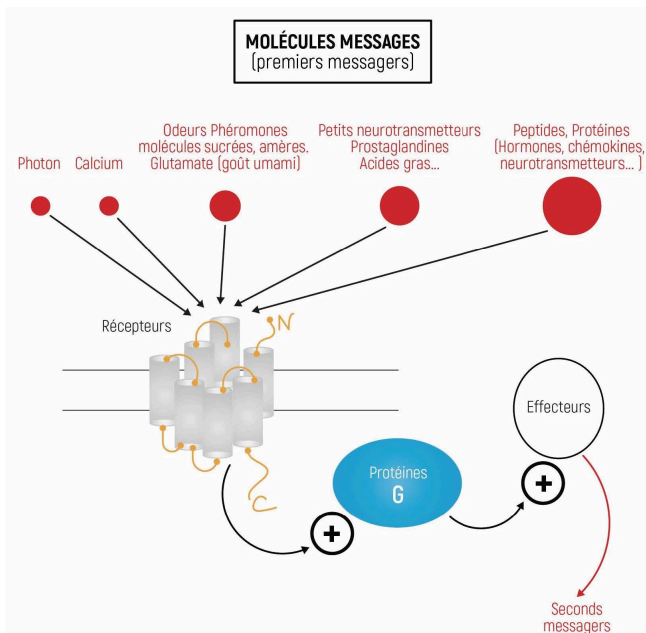


Figure 4 : Les Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) : un point fort de Montpellier  
Haut: Les RCPGs sont des protéines à 7 domaines transmembranaires qui ont évolués à partir d'un gène ancestral. Il a été « bricolé » par l'évolution pour reconnaître des messages aussi divers que les photons, des odeurs, des molécules du goût, des hormones et des neurotransmetteurs. Il y a environ 1 000 RCPG chez l'homme qui sont les cibles d'environ 50% de médicaments.

En bas : la famille C des RCPG découverte à Montpellier.

### **5.7. Canaux ioniques et organes des sens à Montpellier :**

Les cellules excitables comme les neurones, les cellules musculaires et quelques glandes, laissent passer des ions positifs (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) ou négatifs (Cl<sup>-</sup>) à travers des canaux ioniques de leurs membranes, ce qui leur permet de changer leur potentiel électrique.

Montpellier est particulièrement active dans ce domaine, que ce soit à l'IGF, à l'INM ou au laboratoire ExpMedExp travaillant sur les muscles squelettiques et cardiaque. Le clonage des récepteurs calciques de type T réalisé par l'équipe de Joël Nargeot (IGF) fut une étape importante. Récemment, Joël Nargeot et Matteo Mangoni ont découvert le rôle crucial des canaux calciques (Cav1.3, canaux L) dans l'activité "pace -maker" du coeur [21]. Emmanuel Bourinet, spécialiste de la douleur a montré que les canaux Cav3.2 de type T des fibres sensorielles a bas seuil sont impliquées dans la douleur neuropathique mais aussi mécanique, chimique ou au froid [22]. Un espoir thérapeutique.

La douleur est aussi une spécialité de l'INM où Jean Valmier a découvert une nouvelle cible pour traiter les douleurs neuropathiques dont la société Biodol assure le développement.

Enfin, l'INM est le laboratoire des organes des sens (on a vu Christian Hamel et la thérapie de la vision). Citons aussi les pionniers de l'audition qu'ont été Alain Sans et Remy Pujol et dont les travaux se poursuivent sur l'équilibre et les acouphènes avec Jean-Luc Puel [23] et la Société Sensorion sortie de ce Laboratoire

### **5.8. Montpellier et la neurochirurgie :**

Deux neurochirurgiens font honneur à leur discipline à Montpellier, Philippe Coubes (IGF, CHU) et Hugues Duffau (INM, CHU).

Philippe Coubes est le seul, avec ses collègues de Paris et de Grenoble, à pratiquer la stimulation profonde en ambulatoire pour corriger les mouvements anormaux parfois très handicapants : les dystonies [24]. Le plus souvent les électrodes sont implantées, sous IRM, au niveau d'une zone appelée pallidum interne, mais une douzaine de cibles peuvent être utilisées selon les cas. Les électrodes sont alimentées par des piles placées sous la peau de l'abdomen. Elles vont bloquer les influx électriques anarchiques à la source de la maladie et des mouvements anormaux. Le professeur Hugues Duffau pratique l'ablation de tumeurs cérébrales (Gliomes) sur le sujet éveillé ce qui lui permet d'interroger le patient et d'éviter l'ablation de régions essentielles pour des fonctions majeures [25]. Il évoque le cas d'une patiente russe parlant 5 langues. Il lui fut simplement demandé lesquelles devait faire l'objet de l'ablation. Elle choisit l'espagnol et l'italien, et elle conserva après l'opération l'usage des autres langues et perdit l'usage de l'espagnol et de l'italien.

### **5.9. La Biologie structurale et synthétique à Montpellier :**

Pour connaître, au niveau atomique, les processus biochimiques du vivant, il faut avoir une connaissance des structures des molécules impliquées. Ces structures au niveau atomiques sont obtenues soit par l'étude de ces molécules dont on a obtenu un cristal, soit par des techniques de RMN (résonance magnétique nucléaire) et plus récemment la cryo-microscopie.

Ici encore, Montpellier se distingue avec le CBS (Centre de Biologie Structurale) et l'IGF. On ne peut citer tous les travaux, citons celui de William Bourguet au CBS qui étudie par des techniques structurales l'interaction des

perturbateurs endocriniens (par exemple le bisphénol A) sur les récepteurs des œstrogènes [26] ou le travail de Sébastien Garnier qui cristallise des GPCR, comme le récepteur de la morphine pour rechercher des molécules conservant leurs propriétés analgésiques et ayant des effets addictifs réduits [27].

La biologie de synthèse est en pleine expansion. On peut la définir comme une ingénierie rationnelle de la biologie. Elle permet de concevoir de nouveaux systèmes biologiques et permet de développer de nombreuses applications industrielles dans les domaines de la santé notamment. Au CBS, Jérôme Bonnet a « fabriqué » des bactéries capables de signaler une pathologie sur la simple présence dans l'urine ou le sang de molécules caractéristiques. Pour cela, il a introduit l'équivalent d'un programme informatique dans l'ADN des bactéries. Pour donner un exemple d'application, il a fabriqué des bactéries qui détectent la présence anormale de glucose dans les urines de patients diabétiques. Ces travaux marquent les premiers pas de l'utilisation de cellules programmables pour le diagnostic médical [28].

## 6. Conclusion :

Au terme de cette revue sur les découvertes et les espoirs de découvertes de la Biologie-Santé à Montpellier on peut légitimement être fier du travail accompli depuis la création de notre Ville. Que ceux de mes collègues que je n'ai pu citer veuillent bien m'en excuser.

La structuration de chercheurs, cliniciens, industriels autour d'objectifs ambitieux doit se poursuivre. La collaboration et la cohésion de tous sont l'élément clé.

Le Pôle Biologie-Santé Rabelais y a contribué. Des projets structurant comme le projet IBDLR (Initiative Biomarqueur-Diagnostic, IBDLR porté par l'UM) animé par Sylvain Lehmann et Laurent Journot et soutenu par l'Etat, la Région, la Métropole feront de notre région un site d'excellence européen. De même, le projet structurant du CoEN (Centre d'Excellence en maladies Neuro-dégénératives), un des sept centres nationaux, animé par Sylvain Lehmann, Audrey Gabelle, Yves Dauvilliers et Joël Bockeaert poursuivra l'excellence de la recherche sur ces pathologies et notamment sur la Maladie d'Alzheimer dont Jacques Touchon a été l'initiateur. Nous avons déjà évoqué le Siric qui anime l'excellence de la recherche sur le cancer.

L'avenir se présente bien mais rien ne sera possible sans la poursuite des supports financiers et l'enthousiasme de tous, acteurs locaux (Université, CHUR, Région, Métropole), nationaux (CNRS, INSERM, IRD) et européens.

## REFERENCES

- [1] Ingvar DH (1985) "Memory of the future: an essay on the temporal organization of conscious awareness". *Hum Neurobiol* 4(3):127-136.
- [2] Dulieu L (1990) *La Médecine à Montpellier du XIIe au XXe siècle* (PARIS).
- [3] Loubatieres AL (1971) "From insulin to modern oral treatment of diabetes mellitus. Prospectives for the future". *Bull Acad R Med Belg* 11(4):329-345.
- [4] Labbe JC, *et al.* (1989) "MPF from starfish oocytes at first meiotic metaphase is a heterodimer containing one molecule of cdc2 and one molecule of cyclin B". *EMBO J* 8(10):3053-3058.

- [5] Leonard AC & Mechali M (2013) "DNA replication origins". *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5(10):a010116.
- [6] Sexton T & Cavalli G (2013) "The 3D genome shapes up for pluripotency". *Cell Stem Cell* 13(1):3-4.
- [7] Thierry AR, *et al.* (2014) "Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA". *Nat Med* 20(4):430-435.
- [8] Pers YM, *et al.* (2016) "Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial". *Stem Cells Transl Med* 5(7):847-856.
- [9] Nagot N, *et al.* (2016) "Extended pre-exposure prophylaxis with lopinavir-ritonavir versus lamivudine to prevent HIV-1 transmission through breastfeeding up to 50 weeks in infants in Africa (ANRS 12174): a randomised controlled trial". *Lancet* 387(10018):566-573.
- [10] D'Arc M, *et al.* (2015) "Origin of the HIV-1 group O epidemic in western lowland gorillas". *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(11):E1343-1352.
- [11] Descours B, *et al.* (2017) "CD32a is a marker of a CD4 T-cell HIV reservoir harbouring replication-competent proviruses". *Nature* 543(7646):564-567.
- [12] Renard E, *et al.* (2016) "Day-and-Night Closed-Loop Glucose Control in Patients With Type 1 Diabetes Under Free-Living Conditions: Results of a Single-Arm 1-Month Experience Compared With a Previously Reported Feasibility Study of Evening and Night at Home". *Diabetes Care* 39(7):1151-1160.
- [13] Maahs DM, *et al.* (2016) "Outcome Measures for Artificial Pancreas Clinical Trials: A Consensus Report". *Diabetes Care* 39(7):1175-1179.
- [14] Fabre O, *et al.* (2014) "Defects in TLR3 expression and RNase L activation lead to decreased MnSOD expression and insulin resistance in muscle cells of obese people". *Cell Death Dis* 5:e1136.
- [15] Bockaert J & Pin JP (1999) "Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success". *EMBO J* 18(7):1723-1729.
- [16] Bockaert J, Claeysen S, Compan V, & Dumuis A (2011) "5-HT(4) receptors, a place in the sun: act two". *Curr Opin Pharmacol* 11(1):87-93.
- [17] Sladeczek F, Pin JP, Recasens M, Bockaert J, & Weiss S (1985) "Glutamate stimulates inositol phosphate formation in striatal neurones". *Nature* 317(6039):717-719.
- [18] Pin JP & Bettler B (2016) "Organization and functions of mGlu and GABAB receptor complexes". *Nature* 540(7631):60-68.
- [19] Meffre J, *et al.* (2012) "5-HT(6) receptor recruitment of mTOR as a mechanism for perturbed cognition in schizophrenia". *EMBO Mol Med* 4(10):1043-1056.
- [20] Fehrentz JA, Martinez J, Boeglin D, Guerlavais V, & Deghenghi R (2002) "Growth hormone secretagogues: past, present and future". *IDrugs* 5(8):804-814.

- [21] Torrente AG, *et al.* (2016) "L-type Cav1.3 channels regulate ryanodine receptor-dependent Ca<sup>2+</sup> release during sino-atrial node pacemaker activity". *Cardiovasc Res* 109(3):451-461.
- [22] Francois A, *et al.* (2015) "The Low-Threshold Calcium Channel Cav3.2 Determines Low-Threshold Mechanoreceptor Function". *Cell Rep*.
- [23] Nouvian R, Eybalin M, & Puel JL (2015) "Cochlear efferents in developing adult and pathological conditions". *Cell Tissue Res* 361(1):301-309.
- [24] Cif L, *et al.* (2012) "Staged implantation of multiple electrodes in the internal globus pallidus in the treatment of primary generalized dystonia". *J Neurosurg* 116(5):1144-1152.
- [25] Duffau H (2015) "Awake mapping of the brain connectome in glioma surgery: Concept is stronger than technology". *Eur J Surg Oncol* 41(9):1261-1263.
- [26] Delfosse V, *et al.* (2015) "Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds". *Nat Commun* 6:8089.
- [27] Sounier R, *et al.* (2015) "Propagation of conformational changes during mu-opioid receptor activation". *Nature* 524(7565):375-378.
- [28] Courbet A, Endy D, Renard E, Molina F, & Bonnet J (2015) "Detection of pathological biomarkers in human clinical samples via amplifying genetic switches and logic gates". *Sci Transl Med* 7(289):289ra283.