



INSTITUT DE FRANCE
Académie des sciences

14^{ème} année



Séance publique de l'Académie des sciences
Mardi 25 juin 2019 à 14h15

Grande salle des séances
23 quai de Conti – 75006 Paris

LES GRANDES AVANCÉES FRANÇAISES EN BIOLOGIE PRÉSENTÉES PAR LEURS AUTEURS

En 2019, « Les Grandes Avancées Françaises en Biologie » (prix dotés par la Fondation Mergier Bourdeix) de l'Académie des sciences récompensent six jeunes chercheurs, auteurs d'avancées scientifiques majeures en biologie en 2018 ou 2019.

Lors de cette séance publique* exceptionnelle dans la Grande salle des séances de l'Institut de France, les lauréats, présentés par leurs directeurs de recherche, présenteront les travaux qui leur ont valu l'attribution du prix.

14h15 Mattéo DE CHIARA et son directeur de recherche Gianni LITI

Histoire et évolution de la levure du boulanger

Université Côte d'Azur, CNRS, INSERM, IRCAN, Nice

14h30 Discussion

14h35 Daria BONAZZI et son directeur de recherche Guillaume DUMENIL

Des bactéries se comportent collectivement comme un liquide visqueux pour mieux infecter les vaisseaux sanguins

Institut Pasteur, unité Pathogénèse des infections vasculaires, 75005 Paris

14h50 Discussion

14h55 Quitterie VENOT et son directeur de recherche Guillaume CANAUD

Vaincre une maladie génétique rare : le syndrome de PROS

Institut Necker Enfants Malades (INEM), INSERM U1151, 75015 Paris

15h10 Discussion

15h15 Flavie COQUEL et son directeur de recherche Philippe PASERO

Un nouveau mécanisme connectant stress réplicatif et inflammation

Institut de Génétique Humaine, UMR 9002, CNRS/Université de Montpellier

15h30 Discussion

15h35 Nicolas HAUPAIX et sa directrice de recherche Marie MANCEAU

L'origine embryonnaire des rayures

Centre interdisciplinaire de recherche en biologie, Collège de France, CNRS UMR 7241, INSERM U 1050, PSL Research University

15h50 Discussion

15h55 Céline DRIEU et son directeur de recherche Michaël ZUGARO

Les "séquences enchevêtrées" : un mécanisme indispensable à la formation de la mémoire

Centre interdisciplinaire de recherche en biologie, Collège de France, CNRS UMR 7241, INSERM U 1050, PSL Research University

16h10 Discussion

* **Entrée libre – inscription obligatoire**

Informations : Service des séances et colloques de l'Académie des sciences - 01 44 41 45 76

colloques@academie-sciences.fr

<http://www.academie-sciences.fr>



IVL MAZARIN & RE CARD BASSIUM ET VOYASTICA M D C

Présentation

Lancé en 2006, le concept des « Grandes Avancées Françaises en Biologie » est né du souhait de créer ou réactiver des liens et des échanges entre l'ensemble de la communauté scientifique française et l'Académie des sciences et renforcer ainsi la place et le rôle de cette dernière dans le paysage scientifique de notre pays.

En effet les moyens de communication et publication ont changé. Les chercheurs français ne viennent plus présenter devant les Académiciens une découverte non encore publiée, mais l'Académie se doit d'encourager la vie scientifique. C'est l'une de ses missions essentielles.

L'idée de l'initiative dont nous célébrons aujourd'hui la 14^e édition est donc de mettre en valeur les premiers auteurs - pratiquement toujours des jeunes chercheurs – d'articles publiés dans l'année écoulée et de leur donner une occasion inédite de se faire connaître en présentant leurs travaux devant une assemblée composée de personnalités reconnues, les Académiciens. Il est vrai que très souvent les directeurs de recherche sont mis en exergue pour un travail pour lequel l'expérimentateur a été l'élément décisif dans la réussite du projet. Mettre en valeur les jeunes acteurs de la recherche paraissait indispensable. Il n'en reste pas moins que tout travail ne peut aboutir sans, soit l'idée originelle ou l'orientation générale émanant du directeur de recherche soit l'infrastructure mise en place par le directeur de recherche ou encore l'enthousiasme et le soutien sans failles – financier ou autre- du directeur de la recherche.

C'est pour toutes ces raisons que la formule adoptée a été de faire intervenir lors de la séance de présentation des travaux d'abord le directeur de la recherche puis le premier auteur de l'article sélectionné.

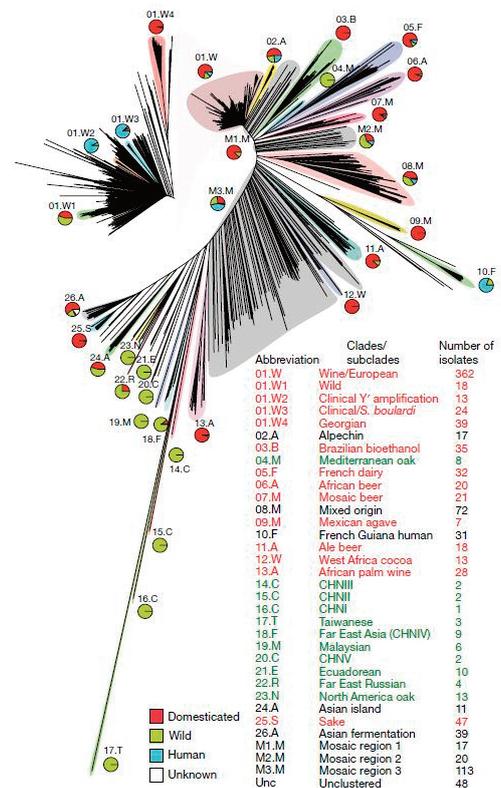
Pour l'édition 2019, nous avons reçu 61 candidatures, toutes de qualité exceptionnelle. La science française est vraiment d'une qualité insoupçonnée et insuffisamment reconnue. Nous pouvons être fiers des avancées françaises en biologie. Elles contribuent aux avancées mondiales.

Pascale Cossart et Daniel Choquet
co-présidents du jury des Grandes avancées



Histoire et évolution de la levure du boulanger

La levure de boulanger est utilisée depuis des millénaires dans le domaine de l'agroalimentaire en raison de son aptitude à fermenter les sucres. Dans la recherche, les populations de levures sauvages sont beaucoup moins étudiées que les populations domestiques. Nous avons donc rassemblé pour notre projet une collection de plus de 1000 souches provenant de sources multiples (vin, bière, pain, fromage, agave, cacao, riz fermenté, sol, insectes, plantes, selles humaines) afin d'étudier l'origine de l'espèce, son mécanisme d'évolution ainsi que son adaptation. Nous avons décrit quelle était l'origine géographique de l'espèce, les stratégies d'évolutions mises en place par les différentes populations révélant un fort contraste entre levures sauvages et levures domestiques, chacune ayant développé différents types de mutations. Nous avons également découvert une accumulation, plus importante que prévu, de matériel génétique provenant d'autres espèces intégré de façon autonome, se transformant ainsi en une sorte d'OGM naturel. Cette étude sera de grande importance pour comprendre comment d'autres espèces, dont la nôtre, changent et s'adaptent.



Peter J*, De Chiara M*, Friedrich A, Yue JX, Pflieger D, Bergström A, Sigwalt A, Barre B, Freil K, Llored A, Cruaud C, Labadie K, Aury JM, Istace B, Lebrigand K, Barbry P, Engelen S, Lemainque A, Wincker P, Liti G & Schacherer J, Genome evolution across 1,011 *Saccharomyces cerevisiae* isolates. (2018) *Nature*, 556, 339-344

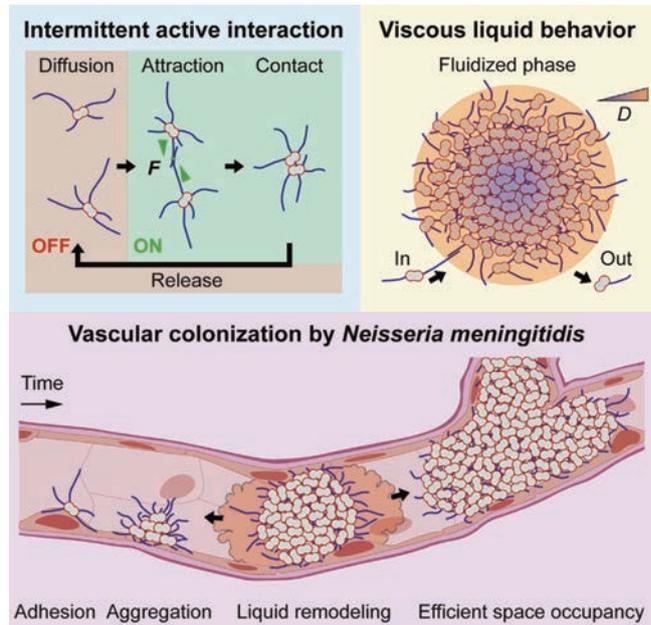
*Co-premiers auteurs

NOTES

Institut Pasteur, unité Pathogenèse des infections vasculaires, 75005 Paris

Des bactéries se comportent collectivement comme un liquide visqueux pour mieux infecter les vaisseaux sanguins

Au cours des infections invasives à méningocoque, les bactéries s'accumulent et finissent par remplir les vaisseaux sanguins, provoquant des pathologies graves telles que la septicémie et la méningite. Cependant, les mécanismes régissant la formation d'agrégats bactériens et leur impact sur l'infection n'étaient pas connus. Ce travail multidisciplinaire révèle que les agrégats formés par *Neisseria meningitidis* se comportent comme un liquide visqueux avec une viscosité semblable à celle du miel. Cela est dû aux pili de type IV, longs filaments adhésifs qui s'allongent et se rétractent constamment à la surface de la bactérie. Ces filaments permettent aux bactéries de se trouver, de se rapprocher et d'entrer en contact de façon réversible. L'agrégation est donc basée sur un processus intermittent d'attraction entre les bactéries, et dévoile un nouveau type de matière active. Il est important de noter que ces propriétés physiques uniques permettent aux agrégats du méningocoque de s'adapter progressivement à la géométrie complexe du réseau vasculaire, comme un liquide qui s'écoule, permettant ainsi la progression de l'infection.



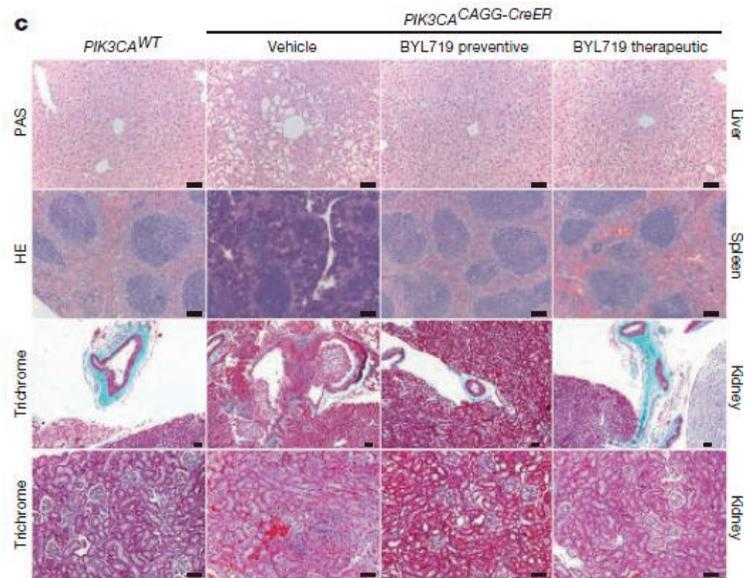
Bonazzi D*, Lo Schiavo V*, Machata S, Djafer-Cherif I, Nivoit P, Manriquez V, Tanimoto H, Husson J, Henry N, Chaté H, Voituriez R and Duménil G, Intermittent pili-mediated forces fluidize *Neisseria meningitidis* aggregates promoting vascular colonization. (2018) *Cell*, 174 (1), 143- 155

*Co-premiers auteurs

NOTES

Vaincre une maladie génétique rare : le syndrome de PROS

Le syndrome PROS (*PIK3CA*-related *Overgrowth Syndromes*) est dû à une mutation activatrice du gène *PIK3CA* qui apparaît durant l'embryogenèse. Cette affection rare n'a pas de traitement spécifique. Nous avons récemment développé un modèle murin génétiquement modifié qui récapitule le spectre des lésions observées chez les patients, et identifié un nouveau médicament capable de prévenir mais également d'améliorer l'ensemble de la pathologie chez la souris. Grâce à ces résultats nous avons obtenu l'autorisation de traiter 19 patients atteints de PROS. Les effets ont été spectaculaires avec une amélioration sans précédent des tumeurs vasculaires, du syndrome hypertrophique, de la scoliose et de la qualité de vie, le tout sans effet secondaire.

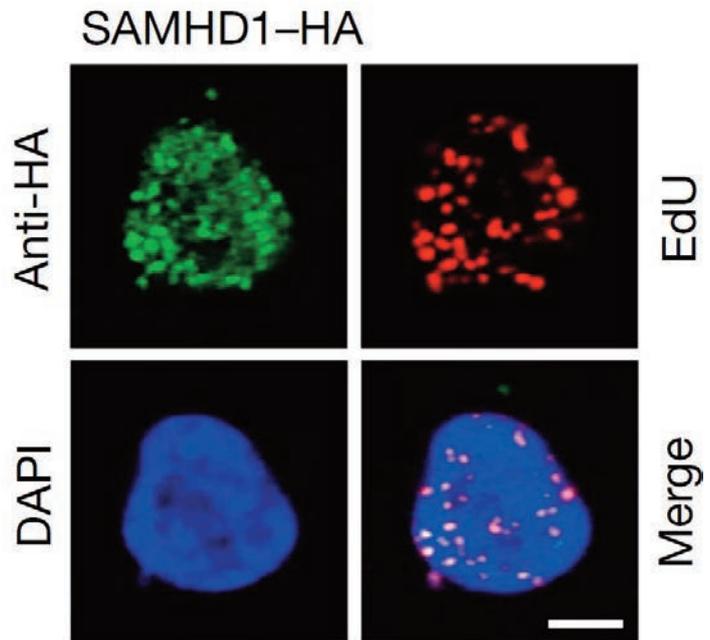


Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, Blanc E, Johnson SC, Hoguin C, Boccara O, Sarnacki S, Boddaert N, Pannier S, Martinez F, Magassa S, Yamaguchi J, Knebelmann B, Merville P, Grenier N, Joly D, Cormier-Daire V, Michot C, Bole-Feysot C, Picard A, Soupre V, Lyonnet S, Sadoine J, Slimani L, Chaussain C, Laroche-Raynaud C, Guibaud L, Broissand C, Amiel J, Legendre C, Terzi F, and Canaud G, Targeted therapy in patients with *PIK3CA*-related overgrowth syndrome. (2018) *Nature*; 558 : 540-546.

NOTES

Un nouveau mécanisme connectant stress répliatif et inflammation

La réplication de l'ADN est un processus complexe, permettant de dupliquer l'intégralité du génome avant la division cellulaire. Ce processus est accompli par des milliers de fourches de réplication dont la progression est fréquemment bloquée, ce qui génère du stress répliatif. Les fourches arrêtées sont des structures fragiles qui doivent être rapidement redémarrées afin d'éviter la formation de cassures de l'ADN. Nous avons mis en évidence une nouvelle fonction pour SAMHD1 dans ce processus. SAMHD1 est une protéine qui protège les cellules de l'infection par le VIH. La perte de SAMHD1 induit une inflammation chronique à l'origine du syndrome d'Aicardi-Goutières. Nous avons montré qu'en l'absence de SAMHD1, de petits fragments d'ADN sont générés au niveau des fourches de réplication bloquées. Ces morceaux d'ADN s'échappent du noyau et sont reconnus par les mécanismes de l'immunité innée dans le cytoplasme, induisant de l'inflammation. Ces résultats mettent donc en évidence l'existence d'un lien direct entre stress répliatif et inflammation. Ce travail permet une meilleure compréhension du syndrome d'Aicardi-Goutières, mais également du cancer puisque le stress répliatif et l'inflammation jouent un rôle majeur dans le développement tumoral.



Coquel F*, Silva MJ*, Técher H*, Zadorozhny K, Sharma S, Nieminuszczy J, Mettling C, Dardillac E, Barthe A, Schmitz AL, Promonet A, Cribier A, Sarrazin A, Niedzwiedz W, Lopez B, Costanzo V, Krejci L, Chabes A, Benkirane M, Lin YL**, and Pasero P**, SAMHD1 acts at stalled replication forks to prevent interferon induction. (2018) *Nature*, 557 : 57–61.

*Co-premiers auteurs

**Co-derniers auteurs

NOTES

Centre interdisciplinaire de recherche en biologie, Collège de France,
CNRS UMR 7241, INSERM U 1050, PSL Research University

L'origine embryonnaire des rayures

Pois, tâches, zébrures... la diversité des motifs répétés (périodiques) qui ornent les animaux fascine le grand public autant qu'elle interroge les scientifiques : comment est-elle établie ? Plus de 60 ans d'études mathématiques ont produit de nombreuses théories expliquant la formation de motifs périodiques, mais les biologistes peinent à les valider. Il est en effet techniquement difficile, en absence de référence spatiale, de lier des procédés embryonnaires à un motif adulte donné. Pour résoudre ce problème nous avons tiré parti de la variation naturelle d'un motif en rayures colorées observé chez les jeunes Gallinacés. Nous avons montré que si la largeur de ces rayures varie, leur position absolue est conservée. Les différences de motif entre espèces sont précédées par des changements dans une empreinte embryonnaire, marquée par le gène *agouti*. La dose d'*agouti* contrôle tardivement la largeur des rayures, expliquant la diversité observée. En revanche, son profil d'expression est instruit par le somite, un organe transitoire à l'origine du derme, expliquant la position conservée des rayures. Ces résultats montrent que les motifs périodiques résultent d'une combinaison de mécanismes précoces, externes à la peau, et tardifs, au sein du tissu cutané. Ils mettent ainsi en lumière les contraintes et libertés développementales auxquelles est soumise leur évolution.



Haupaix N, Curantz C, Bailleul R, Beck S, Robic A, and Manceau M, The periodic coloration in birds forms through a pre-pattern of somite origin. (2018) Science, Vol. 361, Issue 6408, p1202

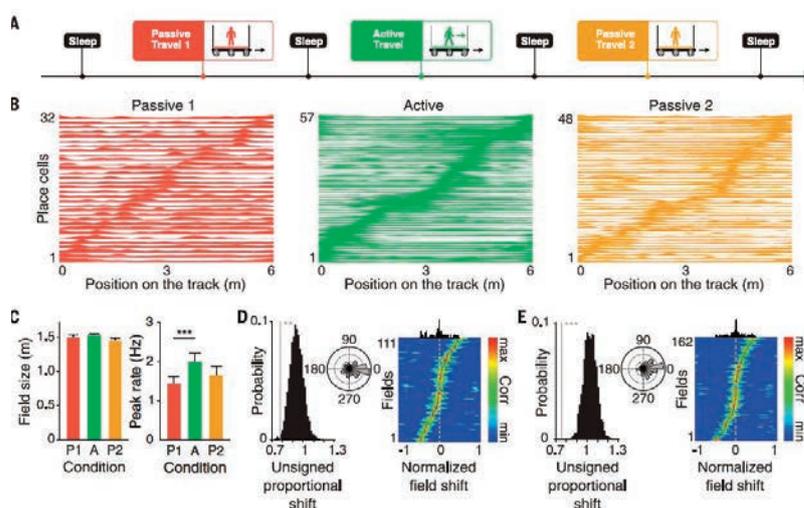
NOTES

Centre interdisciplinaire de recherche en biologie, Collège de France,
CNRS UMR 7241, INSERM U 1050, PSL Research University

Les "séquences enchevêtrées" : un mécanisme indispensable à la formation de la mémoire

L'hippocampe est une structure clé impliquée dans la formation et la consolidation de la mémoire. Pendant l'exploration, les cellules de l'hippocampe s'activent les unes après les autres pour former des séquences d'activité qui représentent la trajectoire de l'animal en temps réel, à l'échelle de temps lente du comportement. Pendant le sommeil, ces mêmes séquences sont rejouées spontanément, à une échelle de temps 20 fois plus rapide, comme si l'animal « rêvait » de son exploration,

et permettent la consolidation de la mémoire. Comment cette organisation en séquence est-elle préservée à des échelles de temps si différentes, exprimée à des moments temporellement disjoints, et pendant des états cérébraux totalement différents ? Dans cette étude, nous montrons que cela requiert la formation de séquences d'activité rapides pendant l'exploration, enchevêtrées dans les séquences lentes du comportement. Pour l'établir, nous avons tiré parti d'un protocole expérimental ingénieux et ludique : des rats étaient transportés sur un tapis roulant dans un train électrique. En allumant ou en éteignant le tapis roulant, nous avons sélectivement permis ou perturbé la formation des séquences enchevêtrées. Nous avons ainsi pu montrer que lorsque le tapis roulant était éteint, c'est-à-dire en l'absence de séquences enchevêtrées, la réactivation des séquences ne se produisait plus pendant le sommeil pour permettre la consolidation de la mémoire. Ceci indique que les séquences enchevêtrées jouent un rôle critique dans la formation des souvenirs.



Drieu C, Todorova R, Zugaro M. Nested sequences of hippocampal assemblies during behavior support subsequent sleep replay. (2018) *Science*, Vol.362, Issue 6415, 675-679.

NOTES

Les lauréats des Grandes Avancées Françaises en Biologie

Année 2018

Jan Tønnesen (directeur de recherche : Valentin Nägerl)
Boyan Bonev (directeur de recherche : Giacomo Cavalli)
Arnaud Hubstenberger (directrice de recherche : Dominique Weil)
Nadia Elkhatib (directeur de recherche : Guillaume Montagnac)
Diana Pinheiro (directeur de recherche : Yohanns Bellaïche)
Morgane Thion (directrice de recherche : Sonia Garel)

Année 2017

Laura Faure (directeur de recherche : Tãm Mignot)
Joan Barau (directeur de recherche : Deborah Bouch'his)
Zaigham Shazhad (directeur de recherche : Christophe Maurel)
Matthew Raab (directeur de recherche : Matthieu Piel)
François Gerbe (directeur de recherche : Philippe Jay)
Susanne Reichinnek (directeur de recherche : Rosa Cossart)

Année 2016

Gaetan de Lavilleon (directeur de recherche : Karim Benchenane)
Vanessa Delfosse (directeur de recherche : William Bourguet)
Shashank Shekhar (directeur de recherche : Marie-France Carlier)
Abdelrahim Zoued (directeur de recherche : Eric Cascales)
Jonathan Breton (directeur de recherche : Serguei Fetissov)
Matteo Gentili (directeur de recherche : Nicolas Manel)

Année 2015

Adel Al Jord (directeur de recherche : Alice Meunier)
Aurore Fleurie (directeur de recherche : Christophe Grangeasse)
Karim Majzoub (directeur de recherche : Jean-Luc Imler)
Raphael Méheust (directeur de recherche : Sylvain Billiard)
Bérangère Pinan-Lucarré (directeur de recherche : Jean-Louis Bessereau)
Mathieu Pinot (directeur de recherche : Bruno Antonny)

Année 2014

Céline Bellard (directeur de recherche : Franck Courchamp)
Marianne Bjordal (directeur de recherche : Pierre Léopold)
Irène Dang (directeur de recherche : Alexis Gautreau)
Filipe de Vadder (directeur de recherche : Gilles Mithieux)
Benjamin Ezraty (directeur de recherche : Frédéric Barras)
Ana Joaquina Jimenez (directeur de recherche : Franck Perez)

Année 2013

Mariana Alonso (directeur de recherche : Pierre-Marie Lledo)
Nicolas Garreau de Louvresse (directeur de recherche : Marat Yusupov)
Michael Lang (directeur de recherche : Virginie Orgogozo)
Elphège Nora (directeur de recherche : Edith Heard)
Monica Rolando (directeur de recherche : Carmen Buchrieser)
Thomas Sexton (directeur de recherche : Giacomo Cavalli)

Année 2012

Sara Al Rawi (directeur de recherche : Vincent Galy)
Hélène Botella (directeur de recherche : Olivier Neyrolles)
Joanne Canonne (directeur de recherche : Susana Rivas)
Chunlong Chen (directeur de recherche : Antonin Morillon)
Nadine Laguette (directeur de recherche : Monsef Benkirane)
Marat Minlebaev (directeur de recherche : Roustem Khazipov)

Année 2011

Frédéric Baudat (directeur de recherche : Bernard De Massy)
Gabriel Krouk (directeur de recherche : Alain Gojon)
Edith Lesburgères (directeur de recherche : Bruno Bontempi)
Jérôme Lecoq (directeur de recherche : Serge Charpak)
Hugues Nury (directeur de recherche : Pierre-Jean Corringer)
Catherine Patin (directeur de recherche : Martine Simonelig)

Année 2010

Mathieu Coureuil (directeur de recherche : Xavier Nassif)
Isabelle d'Erfurth (directeur de recherche : Raphael Mercier)
François Ghiringhelli (directeur de recherche : Laurence Zitvogel)
Gabrielle Girardeau (directeur de recherche : Michaël Zugaro)
Jan-Hendrik Hehmann (directeur de recherche : Gurvan Michel)
Sandrine Sarrazin (directeur de recherche : Michael Sieweke)

Année 2009

Vilma Barroca (directeur de recherche : Pierre Fouchet)
Thomas Blein (directeur de recherche : Patrick Laufs)
Nabila Bouatia-Naji (directeur de recherche : Philippe Froguel)
Laurent Groc (directeur de recherche : Daniel Choquet)
Romain Mercier (directeur de recherche : Frédéric Boccard)
Pablo Navarro (directeur de recherche : Philip Avner)

Année 2008

Cédric Auffray (directeur de recherche : Frédéric Geissmann)
Luis Barreiro (directeur de recherche : Lluís Quintana-Murci)
Gergely Katona (directeur de recherche : Dominique Bourgeois)
Sergio Svistoonoff (directeur de recherche : Thierry Desnos)
Manuel Théry (directeur de recherche : Michel Bornens)
Valérie Verhasselt (directeur de recherche : Nicolas Glaichenhaus)

Année 2007

Maëlle Carraz (directeur de recherche : Dominique Mazier)
Christelle Durand (directeur de recherche : Thomas Bourgeron)
Cécile Frolet (directeur de recherche : Elena Levashina)
Yvon Jaillais (directeur de recherche : Thierry Gaudé)
Fanny Pilot-Storck (directeur de recherche : Thomas Lecuit)
Pauline Speder (directeur de recherche : Stéphane Noselli)

Année 2006

Emmanuel Boucrot (directeur de recherche : Stéphane Méresse)
Frédéric Coin (directeur de recherche : Jean-Marc Egly)
Julien Colombani (directeur de recherche : Pierre Léopold)
Jérôme Gros (directeur de recherche : Christophe Marcelle)
Chloë James (directeur de recherche : William Vainchenker)
Claire Sergent (directeur de recherche : Stanislas Dehaene)

