

Remise solennelle
des Grands Prix des Fondations
de l'Institut de France
le mercredi 10 juin 2009, à 15 heures
sous la Coupole de l'Institut.

par

Monsieur Jean SALENÇON

Président de l'Institut de France

Président de l'Académie des sciences

et par

Monsieur Gabriel de BROGLIE

Chancelier de l'Institut

« Le métier de mécène »

Cette manifestation exemplaire s'inscrit dans la lignée de remise des Grands Prix internationaux dans les domaines scientifiques, culturels et humanitaires. Les Fondations de l'Institut de France perpétuent une longue tradition de mécénat qui fait son entrée aujourd'hui dans la modernité.

C'est une nouvelle forme du « métier de mécène » qui s'exprime à l'heure actuelle. Plus complexe, plus divers, plus professionnel, le mécénat n'en reste pas moins une démarche personnelle et philanthropique. L'Institut de France y apporte une expertise et un savoir faire, une garantie morale et intellectuelle incontestable, ainsi qu'un gage de pérennité. Il contribue plus que jamais, selon sa vocation, au rayonnement des lettres, des sciences et des arts.

Pour toute information

Camille Bouvier - Service Communication

Téléphone : 01 44 41 43 40 - Télécopie : 01 44 41 44 50

Courriel : com@institut-de-france.fr

Institut de France - 23, quai Conti - 75270 Paris cedex 06

<http://www.institut-de-france.fr/minisite/grands-prix-2009/index.php>

L'Institut de France et ses grandes Fondations : un mécénat résolument tourné vers l'avenir

L'Institut de France, personne morale de droit public, abrite des Fondations dotées de structures administratives et financières autonomes qui leur permettent de jouer un rôle incomparable dans le mécénat moderne.

Depuis 1810, un millier de legs et donations provenant de particuliers ont permis, par leurs revenus, de récompenser plusieurs centaines de milliers de bénéficiaires.

A côté des grands prix, les actions soutenues par les Fondations se déploient dans des domaines très divers :

La recherche scientifique : notamment dans le domaine de la santé, avec de grands prix fortement dotés et de nombreuses subventions pour récompenser des chercheurs confirmés ou aider de jeunes talents, et soutenir des laboratoires. Fondations AGF, Yves Cotrel, Louis D., Dalloz, Simone et Cino del Duca, Lefoulon-Delalande, Christophe et Rodolphe Mérieux, NRJ, Recherche cardio-vasculaire, Éric Vincenot, Unité-Guerra-Paul Beaudoin-Lambrecht-Maïano.

Les actions humanitaires : avec notamment la lutte contre les maladies endémiques et la pauvreté, l'aide aux populations civiles victimes de guerre et l'aide aux enfants défavorisés. Fondations Alba France, Blancmesnil, Louis D., Daïs, Decoster, Dehecq, Équilibre, Feuilhade de Chauvin, Janelly et Jean-René Fourtou, Christophe et Rodolphe Mérieux, Phitrust, Unité-Guerra-Paul Beaudoin-Lambrecht-Maïano, Caritas France, Pierre Dumas, Suez Environnement-Eau pour tous, Lafondachao.

Le patrimoine culturel : à travers la participation à la conservation d'œuvres d'art, la création de collections ou à l'aide à de jeunes artistes, la participation à la conservation d'œuvres d'art des fondations - musées, la création de collections, la contribution à la restauration de bâtiments classés ou non. Fondations Art Dialogue, Louis D., Simone et Cino del Duca, E. C. Art Pomaret, Janelly et Jean-René Fourtou, Khôra, La Forlane, Lefort-Beaumont, Mariane Roland Michel, Aurelie Nemours, Audiens Générations, Colette Caillat, Thierry et Annick Desmarest.

Les projets d'éducation et de formation : par l'attribution de bourses d'étude ou de recherche pour des jeunes, qu'ils soient artistes ou chercheurs... Fondations Blancmesnil, Louis D., Pierre Dumas, Équilibre, Sophie Germain, Goby, Luciole, Christophe et Rodolphe Mérieux, Steria, Michel Bézian, Gui Saias, Théophile Legrand, Tocqueville, Un Métier Vocation.

Les projets de développement durable ou environnemental : la sauvegarde du patrimoine naturel par des actions de protection du patrimoine rural et naturel. Fondations Avenir Finance, Botiaux-Dulac, Khôra, Jacques et Françoise Lescouzères, Phitrust, Yves Rocher, Daniel Jouvance, Édouard Bonnefous, Empreinte.

Le 10 juin 2009, remise des Grands Prix des Fondations :

Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux (*créée en 2001*)
Prix Christophe Mérieux (*créé en 2007*) de 400 000 euros

Fondation Louis D. (*créée en 1999*)
Grand Prix scientifique de 750 000 euros
Grand Prix humanitaire de 750 000 euros*

Fondation Lefoulon-Delalande (*créée en 2000*)
Grand Prix scientifique de 500 000 euros

Fondation NRJ (*créée en 1999*)
Prix scientifique de 100 000 euros

Fondation Simone et Cino del Duca (*sous l'égide de l'Institut de France depuis 2005*)
Prix scientifique de 300 000 euros
Prix mondial de 300 000 euros

* Remis alternativement avec le Grand Prix culturel (sera remis en 2010).

Proclamation des lauréats des Grands Prix scientifiques :

Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux (dans la recherche scientifique appliquée à la santé publique)

Le **Prix Christophe Mérieux (400 000 euros)** est remis à **Monsieur Eric LEROY**, directeur de l'unité des maladies virales émergentes du Centre International de Recherches Médicales de Franceville (IRD), au Gabon.

Présentation du lauréat par **Monsieur Gérard ORTH**, de l'Académie des sciences.

Fondation Louis D.

Le **Grand Prix scientifique (750 000 euros)**, sur le thème : « *les nouveaux acquis en biologie des plantes et amélioration des ressources végétales et vivrières* », est attribué conjointement à **Monsieur Hervé VAUCHERET**, directeur de Recherche de l'INRA à l'institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB) de Versailles, pour ses études sur le rôle des ARNs dans la détermination cellulaire au cours du développement et dans le maintien de l'intégrité du génome ; et à **Monsieur Olivier VOINNET**, directeur de Recherche du CNRS à l'Institut de Biologie Moléculaire de Plantes (IBMP) de Strasbourg, pour ses travaux sur les mécanismes essentiels qui interviennent dans la régulation de l'immunité innée chez les végétaux et les animaux

Présentation des lauréats par **Monsieur Christian DUMAS**, de l'Académie des sciences.

Le **Grand Prix humanitaire (750 000 euros)** est attribué à la **Fondation des petits frères des Pauvres**, pour son projet de Maison Relais « *Rue de la Chine* », destiné à loger temporairement des personnes de plus de 50 ans sans domicile afin de leur permettre d'achever leur parcours de réinsertion dans la société.

Présentation du lauréat par **Monsieur Michel ALBERT**, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences morales et politiques.

Fondation Lefoulon-Delalande (dans le domaine cardiovasculaire)

Le **Grand Prix scientifique (500 000 euros)** est remis au **Professeur Eric OLSON**, chef du Département de Biologie Moléculaire à l'Université de Texas South Western Medical Center à Dallas, pour ses travaux sur les mécanismes d'action des gènes de régulation responsables du développement du cœur et qui ouvrent de nouvelles cibles thérapeutiques dans les maladies du cœur.

Présentation du lauréat par **Monsieur Alain CARPENTIER**, vice-président de l'Académie des sciences.

Fondation NRJ (dans le domaine des neurosciences)

Le **Prix scientifique (100 000 euros)** sur le thème de recherche « *la douleur et ses traitements* », récompense à la fois **Monsieur Luis GARCIA-LARREA**, directeur de recherche à l'INSERM et directeur de l'Unité « *Intégration Centrale de la Douleur* » à Lyon, pour ses travaux sur le diagnostic des douleurs neuropathiques et sur les mécanismes de la neurostimulation ; et à la fois **Monsieur John N. WOOD**, du département de Neurobiologie Moléculaire à l'University College de Londres, pour ses travaux sur les mécanismes de la douleur dans le système nerveux et particulièrement sur les gènes sensoriels nocicepteurs (récepteurs à la douleur).

Présentation des lauréats par **Monsieur Michel LAZDUNSKI**, de l'Académie des sciences.

Fondation Simone et Cino del Duca

Le **Prix scientifique (300 000 euros)**, sur le thème « *Les mathématiques et leurs applications* » récompense le **Professeur Michael HARRIS**, enseignant – chercheur de Mathématiques à l'Université Paris VII et membre senior de l'Institut Universitaire de France, pour ses travaux de recherche sur les « *Représentations automorphes et représentations galoisiennes* ».

Présentation du lauréat par **Monsieur Gérard LAUMON**, de l'Académie des sciences.

Le **Prix mondial (300 000 euros)** récompense **Monsieur Milan KUNDERA**, écrivain romancier d'origine tchèque et naturalisé français depuis 1981.

Présentation du lauréat par **Madame Hélène CARRERE D'ENCAUSSE**, secrétaire perpétuel de l'Académie française.



Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux

(créée en 2001)

La **Fondation** a pour objet, tant en France qu'à l'étranger, et particulièrement dans les pays francophones en voie de développement :

- de **contribuer à la recherche scientifique appliquée à la santé publique**, et plus particulièrement à la lutte contre les maladies infectieuses ;
- d'**aider au développement de projets en matière de formation scientifique et d'éducation scolaire** ;
- de **contribuer au développement par le micro-crédit**.

Une fonction humanitaire

Sous l'égide de l'Institut de France, la Fondation poursuit un objectif d'aide au développement en participant ou en créant des structures pour la formation mais aussi pour le diagnostic, voire la thérapie, dans le domaine de la santé.

La Fondation souhaite intervenir prioritairement, pour des durées déterminées, dans quelques pays francophones. Elle veut privilégier une logique de partenariat afin de créer des conditions de développement durable. Elle concentre aujourd'hui ses actions autour de cinq projets majeurs au Cambodge, en Haïti, à Madagascar, au Mali et au Laos.

La Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux a créé en 2007 un **Grand Prix scientifique annuel** sur le thème des maladies infectieuses dans les pays en voie de développement.

En 2009

Le **Prix Christophe Mérieux, de 400 000 euros**, récompense **Monsieur Eric Leroy**, directeur de recherche à l'IRD et directeur de l'Unité des Maladies Virales Émergentes du Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF), au Gabon.

Membres du jury du Prix Christophe Mérieux

- M. Jean-François Bach, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, Président
- M^{me} Françoise Barré Sinoussi, de l'Académie des sciences
- M. André Capron, de l'Académie des sciences
- M^{me} Pascale Cossart, de l'Académie des sciences
- M. Philippe Kourilsky, de l'Académie des sciences
- M^{me} Anne-Marie Moulin, directeur de recherche CNRS-CEDEJ, Le Caire (Égypte)
- M. Gérard Orth, de l'Académie des sciences
- M. Dominique Peyramont, CHU de Lyon
- M. Charles Pilet, de l'Académie des sciences
- M. Philippe Sansonetti, de l'Académie des sciences
- M. Alain-Jacques Valleron, de l'Académie des sciences

Le Grand Prix scientifique Christophe Mérieux 2009, doté de 400 000 euros, récompense M. Eric Leroy



M. Eric Leroy

Né le 29 juin 1965 à Paris

Adresse professionnelle :

CIRMF BP 769, Franceville, Gabon

Tél. : (241) 06 05 81 02 ou (241) 07 85 06 13

Courriel : eric.leroy@ird.fr

Fonctions actuelles

Depuis 2008 : Directeur de recherche de 1^e classe, Unité « Emergence des pathologies virales », UMR190, Institut de Recherche pour le Développement (IRD).

Depuis 2000 : Chef de l'unité des maladies virales émergentes, Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF), Gabon.

Diplômes

- 2006 Habilitation à diriger les Recherches (HDR), Université Pierre et Marie Curie (Paris 6)
Titre : *La contamination de l'homme par le virus Ebola : modalité de transmission et mécanismes de l'infection.*
- 2000 Doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie (Paris 6) / Spécialité : Immunologie
Titre : *Infection asymptomatique de l'homme par le virus Ebola.*
- 1995 DEA de Parasitologie, option immunologie (Lille I)
Titre : *Infection expérimentale du mandrill (*Mandrillus sphinx*) par la filaire humaine *Loa loa*.*
- 1993 Doctorat de Médecine Vétérinaire, Université de Créteil Henri Mondor / Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons Alfort
Titre : *Etude éthologique du guépard en captivité ; application à la détection de l'œstrus chez la femelle.*

Domaines de compétence

Domaines de compétence technique et théorique : Immunologie (cellulaire et humorale) : ELISA, IFI, électrophorèse/western blot,

cytométrie, luminex, production d'anticorps monoclonaux, qRT-PCR ... ;

Virologie: biologie moléculaire générale (amplifications, séquençage, hybridations, culture cellulaire, phylogénie ...) ;

Médecine vétérinaire ; Epidémiologie de terrain.

Expertise dans la pratique des laboratoires de confinement de type P4 (agents hautement pathogènes).

Participation à la réponse internationale aux épidémies et aux activités de diagnostic lors des 9 dernières épidémies d'Ebola qui ont sévi au Gabon, en République du Congo et en République Démocratique du Congo entre 1995 et 2007.

Participation à la réponse nationale aux épidémies et aux activités de diagnostic lors de l'épidémie de chikungunya et de dengue ayant sévi au Gabon en 2007.

Responsabilités et expertise

Direction d'une équipe multidisciplinaire (chargés de recherche, ingénieurs de recherche, techniciens, doctorants, étudiants de DEA et autres) et multiculturelle.

Création, mise en place et direction de l'unité des maladies virales émergentes au CIRMF, Gabon.

Conception, élaboration et mise aux normes d'un laboratoire à sécurité maximale de type P4.

Description des principaux travaux réalisés

Contexte et thématique générale

Eric Leroy effectue ses recherches depuis 1996 au Gabon, pays francophone situé au cœur des forêts tropicales de l'Afrique centrale, sur les virus émergents et plus particulièrement la fièvre hémorragique à virus (FHV) Ebola pour laquelle les aspects épidémiologiques, virologiques et immunologiques ont été étudiés.

Il travaille au Centre International de Recherches Médicales de Franceville (CIRMF), une institution publique gabonaise reconnue d'utilité publique créée en 1974.

C'est face à la multiplication des épidémies et à la demande du Ministère de la Santé du Gabon, que Eric Leroy créé,

en 1999, une unité de recherche spécialement dédiée à cette maladie, l'unité des maladies virales émergentes.

Constituée de 4 personnes au début, l'unité comprend aujourd'hui 18 scientifiques. D'abord focalisée sur la fièvre Ebola, l'unité a étendu ses activités sur d'autres fièvres hémorragiques virales et sur les arboviroses sévissant en Afrique centrale.

Afin de pouvoir manipuler les agents très pathogènes comme le virus Ebola, le CIRMF s'est équipé en 1998 d'une infrastructure P4 de type «boîte à gants». Ce laboratoire délimite une aire de travail qui permet de conduire les activités de diagnostic ainsi que certains travaux de recherche selon les normes de sécurité définies par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Cette unité est organisée au sein d'un partenariat entre 4 institutions que sont le CIRMF et le Ministère de la Santé du Gabon pour la partie gabonaise, l'IRD et le Ministère des Affaires Etrangères de la France (coopération) pour la partie française.

Action en santé publique et activités de diagnostic

L'unité dirigée par Eric Leroy mène des actions de santé publique et assure régulièrement des activités de diagnostic des maladies virales émergentes dans l'ensemble des pays de la sous-région d'Afrique centrale. Ces activités sont de trois types :

Surveillance épidémiologique. L'unité a investigué des cas suspects de fièvre hémorragique provenant de différents pays de la sous-région (Gabon, Congo-Brazzaville, Congo-Kinshasa, Cameroun, Guinée Equatoriale, Angola).

Couverture du diagnostic en période épidémique. L'unité a assuré la totalité du diagnostic lors des épidémies d'Ebola survenues entre 1996 et 2005. Enfin, l'unité a également assuré la totalité du diagnostic au cours des épidémies de chikungunya et de dengue survenues au Gabon en 2007 et en 2008.

Surveillance des mortalités animales. L'unité assure le diagnostic de toute mortalité animale survenant dans les pays d'Afrique centrale.

Développement de nouvelles méthodes de diagnostic de l'infection Ebola en collaboration avec l'OMS.

Participation à la **riposte internationale** mise en place contre chacune des épidémies d'Ebola survenues entre 1996 et 2007, et à la riposte nationale contre les épidémies de chikungunya et de dengue au Gabon en 2007 et 2008.

Travaux de recherche

Pendant ces 10 années, Eric Leroy a contribué à améliorer notre connaissance sur le virus Ebola : diagnostic, épidémiologie, cycle naturel, génomique et immunologie. Ses travaux ont permis de :

- diagnostiquer et mettre en évidence les premières épidémies d'Ebola au Gabon et en République du Congo ;
- identifier et caractériser les souches virales responsables des épidémies du Gabon et du Congo entre 1996 et 2005 ;
- mettre au point un diagnostic par RT-PCR dans l'infection Ebola. Cette méthode est aujourd'hui une des méthodes de référence ;
- mettre en évidence, pour la première fois, des personnes asymptomatiquement infectées par le virus Ebola ;
- révéler des phénomènes apoptogènes dans l'infection de l'homme par le virus Ebola. Eric Leroy et son équipe sont les premiers à avoir montré la survenue de destruction massive par apoptose des lymphocytes T circulants, chez les personnes qui succombent à l'infection ;
- identifier et caractériser, pour la première fois, des souches Ebola détectées chez les chimpanzés et les gorilles ;
- élaborer les premières et uniques enquêtes de séroprévalence IgG chez plusieurs espèces animales : les chimpanzés, les gorilles et les chiens domestiques. Ils sont parvenus à mettre en évidence des prévalences élevées chez les populations naturelles de grands singes en Afrique centrale. Ils ont également pu montrer que les chiens peuvent naturellement s'infecter par le virus Ebola et ne pas développer de maladie ;
- identifier, pour la première fois, certaines sources animales (carcasses de gorilles et de chimpanzés) de contamination de l'homme : Eric Leroy et son équipe ont pu déterminer les points de départ de certaines épidémies d'Ebola ;
- proposer et expliquer l'apparition des épidémies chez l'homme et chez les grands singes en mettant en évidence le concept de multi-émergence à partir des espèces animales réservoirs. Après 30 années d'investigations par des équipes du monde entier, le réservoir du virus Ebola et celui du virus de Marburg, des chauves-souris frugivores, ont été découverts. Les premières enquêtes de séroprévalence chez les populations de chauves-souris ont pu ainsi être réalisées par Eric Leroy et son équipe ;
- mettre en évidence les phénomènes de recombinaison génétique chez le virus Ebola. A ce jour, Eric Leroy et son équipe sont les seuls à avoir montré l'existence de cet événement évolutif très rare chez les virus à ARN négatif.

Eric Leroy est aussi parvenu à identifier le réservoir du virus de Marburg et a mis en évidence la présence du virus de Marburg au Gabon.

Ses recherches ont aussi permis d'aboutir aux premières identifications et caractérisations du virus chikungunya et du virus de la dengue au Gabon. Il a notamment pu dévoiler l'implication du moustique *Aedes albopictus* comme vecteur principal des virus chikungunya et dengue lors d'une double épidémie et mettre en évidence le bacille de l'Anthrax chez des cadavres de chimpanzés et de gorilles en zone forestière d'Afrique centrale (Cameroun).

Récentes publications

- ◆ 2009 Leroy EM, Nkoghe D, Ollomo B, Nze-Nkoghe C, Becquart P, Grard G, Pourrut X, Charrel R, Moureau G, Ndjoi-Mbiguino A, De Lamballerie X. *Concurrent Chikungunya and Dengue virus infections during simultaneous outbreaks*, Gabon, 2007.
- ◆ 2008 De Lamballerie X, Leroy E, Charrel RN, Tsetsarkin K, Higgs S, Gould EA. *Chikungunya virus adapts to tiger mosquito via evolutionary convergence: a sign of things to come?*
- ◆ 2007 Wittmann T, Biek R, Hassanin A, Rouquet P, Yaba P, Pourrut X, Real L, Gonzalez J-P, Leroy EM. *First isolates of zaire ebolavirus reveal new genetic lineage and recombinants.*
- ◆ 2007 Towner JS, Pourrut X, Albarino C, Nze Nkoghe C, Bird BH, Grard G, Ksiazek TG, Gonzalez J-P, Nichol ST, Leroy EM. *Marburg virus infection detected in a common African bat.*
- ◆ 2005 Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Délicat A, Paweska JT, Gonzalez J-P, Swanepoel R. *Fruit bats as reservoirs of Ebola virus.*
- ◆ 2005 Allela L, Boury O, Pouillot R, Delicat A, Yaba P, Kumulungui B, Rouquet P, Gonzalez J-P, Leroy EM. *Ebola virus antibody prevalence in dogs and human risk.*
- ◆ 2004 Leroy EM, Telfer P, Kumulungui B, Yaba P, Rouquet P, Roques P, Gonzalez J-P, Ksiazek TG, Rollin PE, Nerrienet E. *Serological survey of Ebola virus infection in central African non-human primates.*
- ◆ 2004 Leroy EM, Rouquet P, Formenty P, Souquière S, Kilbourne A, Froment JM, Bermejo M, Smit S, Karesh W, Swanepoel, Zaki S, Rollin P. *Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife.*



Rétrospective des prix attribués par la Fondation Christophe et Rodolphe Mérieux

Le Prix scientifique (400 000 euros)

Rodolphe Mérieux
(Éducation - Philanthropie - Sciences)

En 2008

Le **Prix scientifique Christophe Mérieux** a été remis au **professeur François Nosten**, directeur de l'unité de recherche Shoklo Malaria Research Unit (SMRU), en Thaïlande, pour ses travaux sur le paludisme chez la femme enceinte et son enfant.

En 2007

le **Prix scientifique Christophe Mérieux** a récompensé le **professeur Ogobara Doumbo**, directeur du *Malaria Research and Training Center* de Bamako (Mali), pour ses recherches sur le paludisme.

En 2006,

des subventions ont été votées pour un montant total de **1 320 000 euros** :

- **480 000 euros** pour les actions engagées au **Cambodge** (fonctionnement du laboratoire de la faculté de pharmacie de Phnom Penh ; rénovation du laboratoire de l'hôpital de Takéo, à la périphérie de Phnom Penh, et mise en place d'une activité dans le domaine de la microbiologie ; création d'un module de biologie moléculaire au Centre d'épidémiologie de Vientiane au Laos)
- **430 000 euros** pour concourir aux actions humanitaires engagées en **Haïti**.
- **260 000 euros** pour concourir aux frais de recherche du laboratoire Rodolphe Mérieux de Bamako, ainsi qu'aux formations de biologistes et de techniciens de laboratoire, au **Mali**.
- **150 000 euros** pour aider à la restructuration de l'hôpital régional d'Antsirabé à **Madagascar**.

En 2005,

des subventions ont été attribuées pour un montant total de **1 071 291,22 euros** :

- **20 000 euros** à l'association « **Le Panier de la Mer** » pour l'insertion par l'activité économique de chômeurs de longue durée, pour participer aux travaux d'aménagement intérieur des espaces de la ferme-école maraîchère biologique de Kerambourg (littoral du Sud-Finistère) réhabilités en 2004 ;
- **55 000 euros** à l'association « **Klib kè kontan timoun** » en Haïti, pour aider le Centre de l'espoir à donner aux enfants des rues une alphabétisation et une formation professionnelle ;
- **45 000 euros** à l'**A.C.M.E.** (Association pour la coopération avec la micro-entreprise), en Haïti, pour permettre à des patients venant aux Centres GHESKIO de démarrer un projet pilote qui devra leur permettre l'accès au micro-crédit ;
- **20 000 euros** à l'association « **Fraternité universelle** » pour aider le projet « Centre entrepreneurial du Petit Cazeau » en Haïti ;
- **63 104,22 euros** à BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire en Haïti (1er trimestre 2005) ;
- **50 000 euros** à *The Families of TWA Flight 800 Association*, pour participer au financement du mémorial érigé à la mémoire des disparus du vol 800 de la TWA du 17 juillet 1996 ;
- **3 706,59 euros** à l'association **Égide**, pour assurer la gestion administrative et financière du stage de formation de M. Chou (Cambodgien) au centre hospitalier de Bicêtre du 16 juillet au 15 octobre 2005 ;
- **62 120,12 euros** à BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire en Haïti (2e trimestre 2005 et juillet 2005) ;

- 18 000 euros à l'A.U.F. (Agence universitaire de la Francophonie) de Paris pour la rénovation de l'enseignement scientifique de base au Cambodge ;
- 2 000 euros à l'École des sciences de Bergerac pour la rénovation de l'enseignement scientifique de base au Cambodge ;
- 16 334,37 euros à la Fondation BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire en Haïti (3e trimestre 2005 et octobre 2005) ;
- 18 120,57 euros à la Fondation BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire au Cambodge (1^e trimestre 2005) ;
- 5 469,70 euros à la Fondation BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire au Cambodge (2^e trimestre 2005) ;
- 11 383,55 euros à la Fondation BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire au Cambodge (3^e trimestre 2005) ;
- 9 334,86 euros à la Fondation Mérieux pour des frais liés à l'action humanitaire au Cambodge ;
- 9 007,78 euros à BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire au Cambodge (4^e trimestre 2005) ;
- 658 014,70 euros à BioMérieux pour la mise en place du plateau technique chimie analytique/biologie moléculaire à la faculté de pharmacie de Phnom Penh au Cambodge ;
- 4 694,76 euros à BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire en Haïti (4^e trimestre 2005).

En 2004,

1 069 614,18 euros de subventions ont été distribuées :

- 40 000 euros à l'association DEFI pour la formation d'instituteurs haïtiens à l'enseignement des sciences ;
- 15 000 euros à l'association « *Klib kè kontan timoun* » en Haïti pour aider au développement du Centre de l'espoir : ouverture d'un atelier de ferronnerie, achat d'outils et d'un générateur d'électricité ;
- 100 000 euros à l'A.C.M.E. (Association pour la coopération avec la micro-entreprise) : prêts alloués à des activités de petit commerce dans les bidonvilles de la capitale en Haïti ;
- 2 000 euros à l'École des sciences de Bergerac pour la rénovation de l'enseignement scientifique de base au Cambodge (projet « La Main à la pâte » au Cambodge) ;
- 20 000 euros à l'association « Le Panier de la Mer » pour participer aux travaux de la ferme-école ;
- 15 000 euros à l'hôpital de l'Amitié de Bangui en République Centrafricaine : achat de produits pharmaceutiques et de matériel médical et chirurgical de première nécessité ;
- 3 533,01 euros à la Fondation Pierre Fabre correspondant au solde de la construction de la faculté de pharmacie de Phnom Penh au Cambodge ;
- 87 280,13 euros pour les frais liés à l'action humanitaire en Haïti (1^e et 2^e trimestre et juillet 2004) ;
- 32 995,67 euros pour les frais liés à l'action humanitaire au Cambodge (1^e semestre 2004) ;
- 86 907,21 euros à BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire en Haïti (3^e trimestre 2004 et octobre 2004) ;
- 630 000 euros pour la construction et l'équipement du laboratoire Rodolphe Mérieux de Bamako au Mali, inauguré le 17 janvier 2005 ;
- 36 898,16 euros à BioMérieux pour les frais liés à l'action humanitaire en Haïti (4^e trimestre 2004).

En 2003,

subventions accordées pour un montant total de 225 530 euros, notamment pour l'équipement et le fonctionnement du laboratoire de microbiologie de la faculté de pharmacie de Phnom Penh (Cambodge), au mouvement « *Klib timoun kè kontan* » en Haïti pour aider à la construction d'un centre professionnel, à l'association DEFI pour la formation d'instituteurs en Haïti, etc.

En 2002,

subventions accordées pour un montant total de 223 626,83 euros pour la construction de la faculté de pharmacie de Phnom Penh (Cambodge) et à l'association DEFI, pour la formation d'instituteurs en Haïti.



La **Fondation Louis D.** a pour objet de soutenir « des associations, fondations, personnes morales ou O.N.G. (organisations non gouvernementales), à l'exclusion de toute personne physique, ayant une action à caractère caritatif ou culturel, ou dont le but est d'encourager la recherche ».

Depuis sa création, la Fondation Louis D. décerne chaque année **deux Grand Prix** : un Grand Prix scientifique et un Grand Prix humanitaire ou culturel, remis alternativement, dotés chacun de **750 000 euros**.

En 2009

Le **Grand Prix scientifique, de 750 000 euros**, sur le thème : « **les nouveaux acquis en biologie des plantes et amélioration des ressources végétales et vivrières** », est attribué conjointement à **Monsieur Hervé Vaucheret**, directeur de Recherche de l'INRA à l'institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB) de Versailles, pour ses études sur le rôle des ARNs dans la détermination cellulaire au cours du développement et dans le maintien de l'intégrité du génome ; et à **Monsieur Olivier Voinnet**, directeur de Recherche du CNRS à l'Institut de Biologie Moléculaire des Plantes (IBMP) de Strasbourg, pour ses travaux sur les mécanismes essentiels qui interviennent dans la régulation de l'immunité innée chez les végétaux et les animaux.

Le **Grand Prix humanitaire, de 750 000 euros**, est attribué à la **Fondation des petits frères des Pauvres** pour son projet de Maison Relais « Rue de la Chine » à Paris, destiné à loger temporairement des personnes de plus de 50 ans sans domicile afin de leur permettre d'achever leur parcours de réinsertion dans la société.

Membres du comité de sélection scientifique

- M. Jean-François Bach, secrétaire perpétuel, président du jury
- M. Alain Carpentier, Vice-président de l'Académie des sciences
- M. Roland Douce, de l'Académie des sciences
- M. Christian Dumas, de l'Académie des sciences
- M. Georges Pelletier, de l'Académie des sciences
- M. Georges Pédro, de l'Académie des sciences
- M. Michel Thellier, de l'Académie des sciences
- M. Jean-Pierre Jacquot (Université de Nancy 1)
- M. Ioan Négrutiu (RDP – ENS – Lyon)

Membres du jury du Grand Prix humanitaire

- M. Michel Albert, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences morales et politiques, Président
- M^{me} Marianne Bastid-Bruguière, de l'Académie des sciences morales et politiques
- M. Michel Didier, Professeur au Conservatoire national des arts et métiers (CNAM)
- M. Jean Mesnard, de l'Académie des sciences morales et politiques
- M. Henri Pigeat, Président de l'Institut International de Communication
- M. Yves Pouliquen, de l'Académie française, de l'Académie nationale de Médecine
- M^{me} Michèle Puybasset, Conseiller d'État honoraire

Le Grand Prix scientifique 2009, doté de 750 000 euros, récompense MM. Hervé Vaucheret et Olivier Voinnet



*Monsieur
Hervé Vaucheret*

Âgé de 46 ans

Adresse professionnelle :

Laboratoire de Biologie Cellulaire

Institut Jean-Pierre Bourgin

INRA, 78026 Versailles Cedex , France

Tél. : +33 1 30 83 31 70 fax : +33 1 30 83 30 99

Courriel : herve.vaucheret@versailles.inra.fr

Site internet : <http://www-ijpb.versailles.inra.fr/fr/bc/equipes/Epigenetics/index.html>

Fonctions actuelles

Directeur de Recherche à l'Institut Jean-Pierre Bourgin (IJPB) du Centre INRA de Versailles.

Directeur adjoint de l'Unité de Biologie Cellulaire.

Responsable de l'équipe « Epigénétique ».

Parcours scientifique

depuis 2004 Directeur de Recherche de 1^e classe, INRA Versailles.

2003-2006 Mission de longue durée à l'étranger, équipe David Bartel, *Whitehead Institute for Biomedical Research*, Cambridge, USA.

2000 Année sabbatique, équipe Jerzy Paszkowski, Friedrich Miescher *Institute for Biomedical Research*, Basel, Suisse.

1997-2004 Directeur de Recherche de 2^e classe, INRA Versailles.

1996 Habilitation à Diriger des Recherches, Université Paris-Sud, Orsay.

1993-1997 Chargé de Recherche de 1^e classe, INRA Versailles

1989-1993 Chargé de Recherche de 2^e classe, INRA Versailles

1989 Doctorat Génétique Cellulaire et Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

1986-1989 Attaché Scientifique Contractuel, INRA Versailles.

1985-1986 DEA Génétique Cellulaire et Moléculaire, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

1984-1985 Maîtrise de Biochimie, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

1983-1984 Licence de Biochimie, Université Pierre et Marie Curie, Paris.

Prix scientifiques :

2009 Grand Prix Scientifique de la Fondation Louis D., Institut de France.

2005 Elu membre permanent de l'EMBO.

2005 Médaille d'Argent du CNRS.

2004 Prix Eugénie de Rosemont, Chancellerie des Universités d'Ile-de-France.

2003 Grand Prix Jaffé, Académie des Sciences, Paris.

2002 Médaille de Vermeil, Académie d'Agriculture, Paris.

Travaux d'expertise:

Hervé Vaucheret est aussi référent pour un certain nombre de journaux, comme : *Nature Genetics, Science, Nature, Cell, Genes & Development, Molecular Cell, Developmental Cell, EMBO Journal, EMBO Reports, Current Biology, PLoS Biology, PLoS Genetics, PLoS One, PNAS, Plant Cell, Plant Journal, Development, Genome Research, RNA, Nucleic Acid Research, Plant Physiology, Plant Molecular Biology, Planta, Genetics, New phytologist, Journal of Virology.*

Par ailleurs, il endosse aussi la position d'expert pour des financeurs américains (*NSF, USDA, various foundations*) et européens (*ANR, BBRSC, NWO, SFI, BARD*).

Résumé des activités scientifiques

Les plantes face aux virus

Les virus provoquent de nombreuses maladies chez l'homme et affectent sévèrement les productions animales et végétales. Les moyens de lutte demeurent limités car il est difficile d'empêcher la multiplication d'un virus sans affecter les cellules des animaux et des plantes infectés. En revanche, des stratégies de prévention existent.

A la fin du XIX^e siècle, Pasteur a montré que lorsqu'un être humain réussit à surmonter spontanément une infection virale, le même virus ne peut plus l'infecter à nouveau. On sait maintenant que le système immunitaire des mammifères produit des anticorps spécifiques en réponse à chaque

infection virale. Ces anticorps peuvent persister plusieurs années et protéger l'organisme contre toute nouvelle infection par le même virus. C'est le principe de la vaccination (ou immunisation), couramment utilisée aujourd'hui pour protéger l'homme et les animaux de nombreuses maladies virales.

Les plantes ne possèdent pas de système immunitaire produisant des anticorps. Cependant, au début du XX^e siècle, Wingard avait remarqué que certaines variétés étaient capables, après infection par certains virus, de développer des tissus sains, résistants à la surinfection par le même virus. Ce phénomène, décrit sous le terme de **récupération** (recovery en anglais), est resté longtemps inexpliqué. Ce n'est qu'à la fin du XX^e siècle que les travaux de plusieurs équipes, dont celle de Hervé Vaucheret, ont permis de comprendre les mécanismes moléculaires de la récupération.

La découverte du « *gene silencing* »

C'est en étudiant la régulation des ARN messagers de la nitrate-réductase chez les plantes que Hervé Vaucheret met en évidence un phénomène d'interférence surprenant : l'extinction de l'expression d'un gène en présence d'un transgène homologue.

Au début des années 90, il participe à la mise en évidence de deux types de ce *gene silencing* : l'un bloque la transcription de l'ADN en ARN messager (*transcriptional gene silencing* : TGS), l'autre agit au niveau post-transcriptionnel en dégradant l'ARN messager (*post-transcriptional gene silencing* : PTGS).

Dès lors, les travaux de l'équipe d'Hervé Vaucheret contribuent à la compréhension des **mécanismes moléculaires de TGS et PTGS** et à l'élucidation de leurs rôles naturels chez la plante. Ces deux mécanismes font intervenir des petits ARNs et sont impliqués dans le contrôle de l'infection virale et dans de nombreux aspects du développement de la plante.

Le fonctionnement des petits ARN dans la lutte antivirale

Les virus possèdent un patrimoine génétique très restreint. Ils utilisent donc les cellules de la plante infectée pour traduire leur ARN en protéines qui leur permettront de se reproduire et d'envahir la plante. En réaction à l'infection virale, les cellules de la plante transforment également une partie de l'ARN viral en molécules plus petites (désignées sous le terme de petits ARN) qui sont utilisées par des enzymes de la cellule pour détruire l'ARN viral en retour. La production de petits ARN perdure dans la plante après l'infection, ce qui lui permet de se défendre immédiatement en cas de surinfection

par le même virus. La destruction de molécules d'ARN viral par des petits ARN est désignée sous le terme d'**interférence ARN (iARN)**.

Contrairement au système immunitaire animal qui peut produire un nombre important mais fini d'anticorps, l'iARN peut quant à elle produire un nombre infini de petits ARN puisque ceux-ci dérivent directement du virus, quelle que soit sa séquence. Ce processus devrait donc théoriquement permettre à la plante de se débarrasser de n'importe quel virus avec la même efficacité. Toutefois, de nombreux virus ont, au cours de l'évolution, acquis des mécanismes qui leur permettent de contrecarrer l'iARN.

Autres rôles de l'iARN et autres contrôle des ARN chez les plantes

Parallèlement à leur rôle dans la lutte antivirale, les enzymes de l'iARN permettent à la plante de réguler finement l'expression de ses gènes au cours du développement et en réponse aux fluctuations de l'environnement. Par ailleurs, la plante possède des enzymes, dites de contrôle de la qualité de l'ARN, qui lui permettent de corriger les erreurs de ses propres cellules. En effet, il arrive parfois que les ARN d'une cellule ne soient pas conformes à la copie ADN de leur génome. Ces ARN aberrants sont reconnus et dégradés par les enzymes qui contrôlent la qualité de l'ARN. Ces enzymes peuvent aussi dégrader certains ARN viraux qui, de ce fait, ne peuvent être transformés en petits ARN capables de promouvoir une résistance durable. Cette voie de contrôle rentre donc en compétition avec les défenses antivirales durables de type iARN. **L'équipe de Hervé Vaucheret a ainsi montré que des plantes déficientes pour le contrôle de la qualité de l'ARN étaient plus résistantes à l'infection virale alors que des plantes déficientes pour l'iARN étaient plus sensibles à l'infection virale.**

Les objectifs d'aujourd'hui et de demain

Hervé Vaucheret est l'un des précurseurs d'un nouveau domaine scientifique en plein essor : la régulation de l'expression des gènes par les petits ARNs. Le silencing d'un gène indésirable par des petits ARNs artificiels est une technique maintenant couramment utilisée en recherche fondamentale ou appliquée. Dresser l'inventaire complet des petits ARNs endogènes et identifier l'ensemble des gènes cellulaires qu'ils régulent constituent le nouvel objectif des équipes travaillant sur cette thématique afin de mieux comprendre le fonctionnement du génome et d'exploiter ces connaissances pour la sélection de plantes mieux adaptées.

En effet, une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires des voies de l'iARN et de leur rôle dans le développement de la plante, son adaptation aux contraintes de l'environnement et sa réponse aux infections virales permettra d'orienter les programmes d'amélioration vers le choix des variétés mieux adaptées et donc plus performantes.

Recentes publications :

- ◆ 2009 Mallory, Vaucheret *AGO1 homeostasis requires the coordinate action of the miRNA and siRNA pathways*. EMBO Reports 10, 521-526.
- ◆ 2009 Elmayan, Adenot, Gissot, Laussergues, Gy, Vaucheret *A neomorphic sgs3 allele stabilizing miRNA cleavage products reveals that SGS3 acts as a homodimer*. FEBS Journal 276, 835-844.
- ◆ 2009 Ben Amor, Wirth, Merchan, Laporte, D'aubenton-Carafa, Hirsch, Maizel, Mallory, Lucas, Deragon, Vaucheret, Thermes, Crespi *Novel long non-protein coding RNAs involved in Arabidopsis differentiation and stress responses*. Genome Research 19, 57-69.
- ◆ 2008 Meyers, Axtell, Bartel, Bartel, Baulcombe, Bowman, Cao, Carrington, Chen, Green, Griffiths-Jones, Jacobsen, Mallory, Martienssen, Poethig, Qi, Vaucheret, Voinnet, Watanabe, Weigel, Zhu *Criteria for Annotation of Plant MicroRNAs*. Plant Cell 20, 3186-3190.
- ◆ 2008 Mallory, Elmayan, Vaucheret *MicroRNA maturation and action – the expanding roles of ARGONAUTES*. Current Opinion in Plant Biology. DOI10.1016/j.pbi.2008.06.008.
- ◆ 2008 Pouch-Pélissier, Pélissier, Elmayan, Vaucheret, Boko, Jantsch, Deragon *SINE RNA induces severe developmental defects in Arabidopsis thaliana and interacts with HYL1 (DRB1), a key member of the DCL1 complex*. PLoS Genetics 4, e1000096.
- ◆ 2008 Vaucheret *Plant ARGONAUTES*. Trends in Plant Science 13, 350-358.
- ◆ 2008 Daxinger, Hunter, Sheikh, Jauvion, Gascioli, Vaucheret, Matzke, Furner *Unexpected silencing effects from T-DNA tags in Arabidopsis*. Trends in Plant Science 13, 4-7.
- ◆ 2007 Gy, Gascioli, Laussergues, Morel, Gombert, Proux, Proux, Vaucheret, Mallory *Arabidopsis FIERY1, XRN2 and XRN3 are endogenous RNA silencing suppressors*. Plant Cell 19, 3451-3461.



L'équipe de M. Vaucheret



*Monsieur
Olivier Voinnet*

Âgé de 36 ans

Adresse professionnelle :

Institut de Biologie Moléculaire des Plantes du CNRS

12, rue du General Zimmer,

67084 Strasbourg Cedex, France

Tél. : +33 3 88 41 72 49 fax: +33 3 88 61 44 42

Courriel : olivier.voinnet@ibmp-ulp.u-strasbg.fr

Fonction actuelles

Directeur de Recherche CNRS à l'Institut de Biologie Moléculaire de Plantes (IBMP) de Strasbourg.

Responsable de l'équipe « Mécanismes et rôles biologiques du RNA silencing ».

Parcours scientifique

2002-2006 Chargé de Recherche 1^e Classe CNRS et Chef de groupe-ATIP Jeune Chercheur à l'Institut de Biologie Moléculaire des Plantes du CNRS, Strasbourg.

2001-2002 *Dorothy Hodgkin Fellow of the Royal Society* (Prof. David Baulcombe) à *The Sainsbury Laboratory*, Norwich, UK.

1996-2001 Obtention de sa Thèse « *plant molecular biology* » (Prof. David Baulcombe) à *The Sainsbury Laboratory*, Norwich, UK.

1994-1996 Diplôme d'ingénieur agronome / Diplôme d'études approfondies (DEA) de phytopathologie, mention excellent (Responsable : Prof. Michel Dron) / Diplôme d'agronomie approfondie (DAA) à l'Institut National Agronomique de Paris Grignon, France.

1993-1994 Maîtrise de biologie cellulaire et physiologie à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, France.

1992-1993 Licence de biologie cellulaire et physiologie à l'Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, France.

Prix scientifiques :

2009 Grand Prix scientifique de la Fondation Louis D. de l'Institut de France.

2009 Médaille d'Or de l'EMBO.

2008 Lauréat '*Starting Grant*' du *European Research Council*. Admis sur liste principale.

2007 Grand Prix de la Fondation Liliane Bettencourt pour les Sciences du Vivant.

2007 Médaille d'Argent du CNRS.

2007 Prix Anniversaire de la FEBS.

2007 Elu membre permanent de l'EMBO.

2006 Médaille d'Or de l'Académie d'Agriculture.

2006 *Balfour Medal of the UK Genetics Society*.

2006 Grand Prix de la Fondation Schlumberger pour l'Education et la Recherche.

2005 Prix « V.Noury, Thorlet, H.Becquerel, J.A. Lazare » de l'Académie des Sciences.

2005 Médaille de bronze du CNRS.

2004 *EMBO Young Investigator Award*.

2002 *Science Magazine Prize for Young Scientist of the Year*.

Participation à l'enseignement et à la diffusion de la culture scientifique

- Intervenant en biologie moléculaire (RNA silencing) dans le cadre de plusieurs Master des Universités de Strasbourg, Reims, Rome (environ 15 heures/an).

- Intervenant dans plusieurs écoles doctorales ou dans le cadre d'Universités d'été, notamment à Uppsala (RNA Research Center, Suède), Utrecht, Nijmegen (*ADONIS: A Doctoral training Network in Integrative Studies of Plant Stress Biology*), Université de Paris XI, Université de Grenoble I.

- Formation à Rio de Janeiro (Brésil) dans le cadre d'un enseignement de l'UNESCO pour les pays émergents (12 heures de cours en Octobre 2006).

- Formation permanente pour l'INSERM (biogénèse et action des si- et miRNAs).

- Référént de l'éditorialiste Cécile Klingler du magazine *La Recherche*, sur les sujets traitant des acides nucléiques et de la génétique. Auteur de l'article de popularisation « *Des petits ARNs maîtres de la cellule* » suite au prix Nobel de Médecine et Physiologie attribué en 2006 à Andrew Fire et Craig Mello pour leur découverte de l'interférence par l'ARN (*La Recherche*, 404:68-69, 2007).

Récents brevets

- 2008 Gibbings D. and Voinnet O., *The Multivesicular Body Regulates the Activity and Intercellular Transfer of miRNA*. Provisional US patent 61/059,354. CNRS.
- 2007 Navarro, L. and Voinnet, O., *Methods and composition for modulating the siRNA and RNA-directed DNA methylation pathways*. PBL. WO 200887561.
- 2007 Navarro, L. and Voinnet, O., *Methods and composition for modulating the miRNA pathway*. PBL. WO 200887562.

Résumé des activités scientifiques

Olivier Voinnet et son équipe s'intéressent aux mécanismes et rôles biologiques du RNA silencing, un processus de régulation génétique nouvellement identifié, que l'on retrouve conservé chez la plupart des organismes eucaryotes, de la levure jusqu'à l'Homme. Leurs travaux portent plus particulièrement sur les actions défensives du RNA silencing, principalement en tant que mécanisme de résistance aux agents pathogènes, qu'il s'agisse des virus ou des bactéries. Leur principal modèle d'étude est la plante supérieure *Arabidopsis Thaliana*, dans laquelle ils conduisent des approches génétiques et biochimiques. Ces dernières leur ont permis d'établir que le RNA silencing, outre ses multiples fonctions cellulaires, constitue un système antiviral très sophistiqué.

Un système d'immunisation antiviral chez les plantes

La plupart des virus végétaux ont un génome composé d'ARN et produisent naturellement de l'ARN double brin, la molécule activatrice de cette défense. L'ARN double-brin est reconnu par des enzymes spécifiques de la plante, appelées « Dicer », qui le découpent en autant de sous-unités de très faible poids moléculaire, dites petits ARN interférants (ou short interfering RNA ; siRNA en Anglais).

Une fois synthétisés, les siARN viraux incorporent un complexe protéique antiviral, et guident ce dernier pour diviser les ARN du pathogène complémentaire aux siARN produits. Un aspect fondamental de la réaction d'immunité par interférence est donc qu'elle est totalement innée, car elle n'est pas programmée par l'hôte mais, au contraire par des caractéristiques structurales et nucléotidiques du génome du pathogène. L'ARN double brin viral peut donc être considéré comme un patron moléculaire associé au pathogène (PAMP en Anglais) dont la reconnaissance par l'hôte induit une réponse de défense séquence-spécifique.

L'analogie avec un système immunitaire est encore renforcée par le fait que la réponse antivirale chez les plantes n'est pas celle d'une cellule autonome. D'abord observé dans des plantes transgéniques non-infectées par le biais de greffes, le transport à distance de l'ARN interférence est un phénomène fascinant dont les bases moléculaires sont longtemps demeurées obscures, mais que Olivier Voinnet a largement contribué à disséquer moléculairement au cours des dernières années. De manière générale l'infection d'un virus s'accompagne non seulement d'une réponse RNA silencing localisée au niveau des premières cellules touchées, mais aussi d'une réponse systémique par laquelle un signal séquence-spécifique dérivé du génome du pathogène – leurs recherches indiquent qu'il s'agit très probablement des siARN viraux - est communiqué de cellule-à-cellule par le biais des plasmodesmes. Les cellules naïves situées en amont du front d'infection, comme les méristèmes, sont donc ainsi vaccinées par l'interférence par l'ARN.

Les virus contre-attaquent

Tout pathogène confronté à un mécanisme de défense déploie un mécanisme de contre-défense. Les virus et l'ARN interférence n'échappent pas à cette règle chez les plantes puisque la plupart des virus végétaux produisent des protéines dont la fonction est de supprimer des étapes variées du processus d'ARN interférence. Ces protéines, parfois multi-fonctionnelles, sont des facteurs de pathogénicité de leurs virus respectifs, c'est à dire des facteurs qui, bien que non essentiels à la réplication du virus, en facilitent l'accumulation dans les tissus de la plante. Une grande variété de ces suppresseurs viraux a été caractérisée. Ils illustrent des mécanismes parfois extrêmement sophistiqués de contre-stratégie virale. On peut citer ici celui des tombusvirus qui produisent la protéine P19 dont la structure démontre l'extraordinaire co-évolution liant les systèmes de défense de l'hôte à ceux de la contre-défense des pathogènes. Ainsi, l'homodimérisation de P19 forme un véritable « pied à coulisse aimanté », permettant la séquestration spécifique de siARNs viraux. Leur fixation à P19 empêche le chargement de ces molécules dans le complexe protéique antiviral de la plante, protégeant ainsi les ARN viraux du clivage endonucléolytique normalement orchestré par ces derniers. Citons aussi l'exemple de la protéine P0 des polérovirus qui agit comme une protéine à F-BOX en induisant la dégradation d'une composante clé du complexe antiviral. En accord avec le caractère systémique de l'ARN interférence, certains suppresseurs viraux sont aussi déployés spécifiquement contre le mouvement inter-cellulaire du signal antiviral évoqué précédemment.

Activation et suppression du RNA silencing antiviral : un schéma qui s'étend aux invertébrés et possiblement aux mammifères

Des expériences récentes conduites chez plusieurs arthropodes (crevette, drosophile) et chez *C. elegans* indiquent que l'ARN interférence est aussi un système de défense antiviral chez ces organismes, et, par extension, chez la plupart des invertébrés. Ces découvertes s'accompagnent, en parallèle, de l'identification de protéines suppresseurs virales dont certaines sont d'ailleurs fonctionnelles chez le végétal, et vice-versa. Les acteurs de l'ARN interférence comptent parmi les protéines qui évoluent le plus rapidement chez les insectes, ce qui témoigne de leur exposition constante à des virus et d'autres parasites. L'induction et la suppression de l'interférence par l'ARN sont donc des phénomènes désormais fermement établis chez les plantes et les invertébrés. La question demeure cependant entière en ce qui concerne la défense antivirale des vertébrés et des mammifères, organismes où l'ARN double brin de haut poids moléculaire induit des systèmes de défense non-spécifiques par nature, conduisant à une réponse inflammatoire associée à la production d'interféron. Il est possible, cependant, que ce type de réponse non-spécifique masque la réaction d'interférence et que les techniques actuellement employées ainsi que les types cellulaires étudiés ne permettent tout simplement pas sa détection optimale. Olivier Voinnet et son équipe attachent à cette question une attention toute particulière à l'heure actuelle.

Les mécanismes endogènes du RNA silencing contribuent à la défense contre d'autres pathogènes d'origine non virale

Plus récemment, Olivier Voinnet et son équipe ont montré que d'autres types d'agents phytopathogènes établissent des interactions très spécifiques avec le mécanisme de RNA silencing de la plante-hôte. En particulier, l'étude de deux bactéries phytopathogènes a permis de démontrer un lien étroit entre l'infection et l'activation de défenses via une re-programmation d'une seconde classe de petits ARNs - cellulaires cette fois dénommés microARN (miARN). Les miARN étaient surtout connus pour leur rôle clé dans le développement de la plante, mais les travaux, menés par Olivier Voinnet et son équipe, ont montré qu'ils orchestrent aussi des mécanismes d'adaptation aux stress biotiques non-viraux, notamment en réponse aux bactéries. Ils ont ainsi démontré qu'un seul miARN d'*Arabidopsis* est suffisant, lorsqu'il est surexprimé, pour protéger la plante de façon très significative contre l'infection par *Pseudomonas syringae*. Une seconde étude leur a permis de démontrer qu'en réponse à cette défense orchestrée par les miARN, la bactérie déploie

un système de contre-défense original par lequel certains facteurs de virulence bactériens normalement injectés dans la cellule hôte via le système de sécrétion de type III, inhibent diverses étapes de la machinerie cellulaire qui synthétise ou orchestre l'activité des miARN. Leurs recherches ont permis de révéler l'existence de suppresseurs bactériens de RNA silencing, dénommés ainsi par analogie aux suppresseurs viraux évoqués précédemment. Compte tenu du rôle établi des miARN dans la régulation de l'immunité innée et adaptative chez l'Homme, nous sommes particulièrement intéressés par la possibilité que des bactéries pathogènes humaines emploient aussi les systèmes de sécrétion afin d'inhiber la synthèse ou l'activité des miARN cellulaires, une hypothèse testée actuellement avec *Shigella spp*, une bactérie à système de sécrétion de type III, agent de certaines formes de dysenterie.

Conclusions, perspectives et applications

Outre son intérêt scientifique fondamental - la défense antivirale constitue, historiquement, le premier rôle biologique établi du RNA silencing chez un eucaryote, la découverte de ce schéma de défense / contre-défense entre les phytovirus et leurs hôtes a permis de considérablement améliorer notre compréhension des viroses affectant les espèces cultivées. Elle permet par exemple d'élucider les bases moléculaires de pratiques culturales « classiques » utilisées dans la lutte contre les virus, notamment la culture de méristèmes ou bien encore la protection croisée, très employée avec les agrumes. Ces découvertes ont aussi été décisives pour l'amélioration ou l'élaboration de stratégies originales de protection par l'ARN, ayant donné des résultats parfois tout à fait spectaculaires, en autorisant la reprise de cultures à haute valeur ajoutée (papaye et coton) dans des régions où celles-ci avaient été tout simplement abandonnées, les pertes étant trop importantes. Il est tout à fait concevable de pouvoir, à moyen terme, exacerber les défenses antivirales de la plante en renforçant l'expression de facteurs clé du RNA silencing, une approche initiée par Olivier Voinnet et son équipe. Cette approche consiste à cibler de façon systématique des molécules synthétisées chimiquement ou isolées à partir de certaines plantes afin de mesurer leur effet bénéfique potentiel sur l'activité des protéines « Dicer » antivirales des plantes. Ceci devrait aboutir à la formulation de traitements phytosanitaires ponctuels permettant de stimuler le système immunitaire des plantes en conditions de viroses, qu'elles soient potentielles ou établies. Enfin, la découverte des suppresseurs viraux a ouvert un nouveau champ d'investigation en virologie moléculaire fondamentale, générant plusieurs centaines

d'articles originaux, non seulement dans le domaine végétal, mais aussi dans le domaine animal puisque des mécanismes similaires ont par la suite été découverts chez les virus d'invertébrés tandis que leur existence chez les mammifères demeure débattue. Les supresseurs viraux constituent de formidables sondes moléculaires des mécanismes et rôles du RNA silencing chez les eucaryotes : leur utilisation a d'ors et déjà permis d'élucider plusieurs aspects importants du processus.

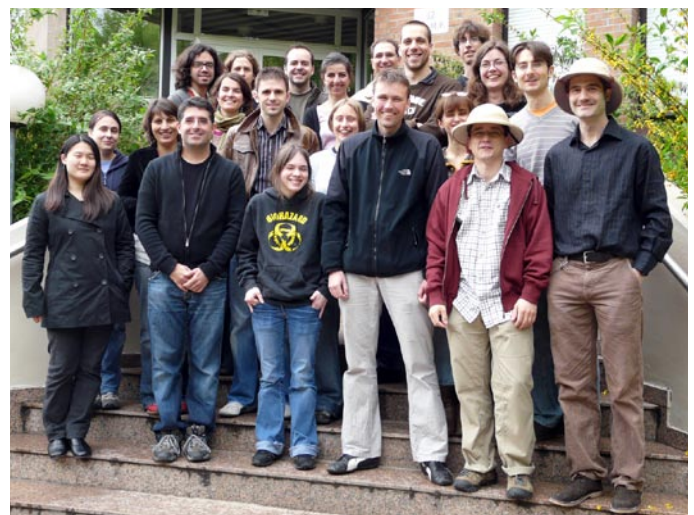
L'identification de plusieurs miRNAs en tant qu'éléments clef de la défense de base antibactérienne démontre pour la première fois l'importance considérable de ces molécules dans l'orchestration des stress biotiques, s'ajoutant, en cela, aux fonctions biologiques connues des miARN dans le développement embryonnaire et adulte, ainsi que dans les réponses à certains stress abiotiques. Les gènes de miARN constituent donc une source encore inexploitée de résistance des plantes aux agents pathogènes (autres que les virus), notamment chez les plantes cultivées. Cette découverte a d'ailleurs fait l'objet d'un dépôt de brevet par Olivier Voinnet et son équipe dans lequel des procédures simples sont décrites, permettant l'amélioration de certains traits agronomiques par manipulation du patrimoine de miARN d'une plante d'intérêt.

Plus fondamentalement, l'identification (somme toute logique) de facteurs de virulence bactériens qui suppriment la voie miARN endogène pose des questions fascinantes quant à leur mode d'action et cibles cellulaires, ainsi qu'au parallèle potentiel avec les infections bactériennes humaines. Il est très probable que l'élucidation de ces questions apportera de nouvelles données quant aux mécanismes de transcription, biogénèse et activité des miARN, de la même façon que l'étude des supresseurs viraux a permis des avancées importantes des connaissances générales du RNA silencing, préalable indispensable à l'exploitation agronomique, vétérinaire ou thérapeutique de ce processus de régulation génétique universel.

Recentes publications :

- ◆ 2009 Brosnan CA, and **Voinnet O.** *The long and the short of non-coding RNAs.* Current Opinion in Cell Biology. In press.
- ◆ 2009 Gibbins DJ, Ciaudo C, Erhardt, M and **Voinnet O.** *ESCRT-dependent sorting of GW182 from RISC components at multivesicular bodies impacts miRNA-mediated gene silencing.* Nature Cell Biology. In press.
- ◆ 2009 Ruiz-ferrer V, and **Voinnet O.** *RNA silencing in plant biotic interactions.* Annual review of Plant biology. In press.

- ◆ 2009 Lanet O, Delannoy E, Sormanai R, Crété, P, Brodersen, P, **Voinnet O** and Robaglia, C. *Biochemical evidence for translational repression by plant microRNAs.* Plant Cell. In press.
- ◆ 2009 Brodersen P and **Voinnet O.** *Revisiting the principles of miRNA:target recognition and its impact on miRNA activities.* Nature Reviews Molecular Cell Biology. 10, 141-148.
- ◆ 2009 **Voinnet O.** *Origin, biogenesis and activity of plant microRNAs.* Cell. 136, 669-87.
- ◆ 2008 Navarro L, Jay F, Nomura K, Yang He S, and **Voinnet O.** *Suppression of the microRNA pathway by bacterial effector proteins.* Science. 321, 964-967.
- ◆ 2008 Brodersen P, Sakvarelidze-Achard L, Bruun-Rasmussen M, Dunoyer P, Sieburth L, **Voinnet O.** *Widespread Translational Inhibition by Plant miRNAs and siRNAs.* Science. 320,1185-90.
- ◆ 2007 Dunoyer, P., Himber, C., Ruiz-Ferrer, V., Alioua, A., and **Voinnet, O.** *Intra- and inter-cellular RNA interference in Arabidopsis requires components of the microRNA and heterochromatic silencing pathways.* Nature Genetics 39, 848-856.
- ◆ 2007 Ding, S.W., and **Voinnet, O.** *Antiviral RNA silencing in plants and animals.* Cell 130, 413-426.



l'équipe de M. Voinnet

Le Grand Prix humanitaire 2009, doté de 750 000 euros, récompense la Fondation des petits frères des Pauvres



© 2008 Sigrun Sauerzapfe

Les petits frères des Pauvres
33/64 avenue Parmentier, 75011 Paris
Tél. : 01 49 23 13 00
Service communication
Clémence de Monpezat
Tél. : 01 49 23 13 14
Courriel : clemence.demonpezat@petitsfreres.asso.fr
Site internet : www.petitsfreres.asso.fr

Les petits frères des Pauvres

Depuis 1946, grâce à des bénévoles appuyés par des salariés, les petits frères des Pauvres soutiennent par un accompagnement relationnel et fraternel des personnes de plus de 50 ans souffrant de solitude, de pauvreté, d'exclusion et de maladies graves.

Les petits frères des Pauvres agissent auprès :

- des personnes âgées :

Des visites en hébergement collectif et des visites à domicile pour les personnes qui souhaitent continuer à vivre chez elles malgré l'isolement et la dépendance.

Des appels téléphoniques réguliers et conviviaux de bénévoles qui permettent aux personnes suivies de maintenir une relation avec le monde.

- ou en situation de précarité :

Reconstruire un avenir. Les petits frères des Pauvres apportent leur aide aux personnes en grande précarité en fonction des besoins : relations sociales, logement, soins...

- ou des personnes gravement malades :

L'association est présente dans des hôpitaux pour contribuer, en partenariat étroit avec les équipes soignantes, à créer une meilleure qualité de vie pour chacun et notamment pour des personnes en fin de vie.

L'action c'est aussi :

Habiter, loger, héberger : les petits frères des Pauvres ont ouvert des lieux d'hébergement transitoire ou d'habitat prolongé où se tissent des solidarités : les résidences sociales, un Centre de rencontre des générations et aussi 500 appartements indépendants.

Des lieux d'accueil et d'écoute : avec des espaces de rencontre et de convivialité « Escaliers » pour les personnes accompagnées.

Des vacances et des Noël pour tous : une vingtaine de maisons de vacances accueillent tous les ans des milliers de



personnes lors de vacances, pour une journée ou pour des séjours, et chaque année plus de 15 000 personnes bénéficient de réveillons organisés partout en France.

Solitud'écoute : une permanence téléphonique qui permet aux personnes de plus de 50 ans d'appeler gratuitement. Les bénévoles écoutants les aident à lutter contre leur sentiment de solitude par le dialogue.



© FXTD

Un Prix pour quel projet ?

La Fondation Bersabée : initiateur de l'opération 44, rue de la Chine à Paris 20^e.

La Fondation Bersabée, sous l'égide de la Fondation des petits frères des Pauvres, a été créée le 1er juillet 1977. Son objet est d'assurer le logement de personnes de plus de 50 ans isolées et aux modestes ressources. Fin 2008 elle dispose de 537 logements sociaux mis à disposition de personnes accompagnées par les petits frères des Pauvres. Autour des 9 salariés qui la composent, l'action de la Fondation est portée par une soixantaine de bénévoles engagés dans tous les aspects de son action sur l'ensemble du territoire, au plus proche

des différentes implantations des petits frères des Pauvres. Les actions de la Fondation sont rendues possibles par un engagement citoyen de proximité et un financement assuré quasi exclusivement par un important réseau de donateurs privés.

La philosophie d'action de la Fondation des petits frères des Pauvres est d'agir concrètement partout où les réponses publiques sont insuffisantes et les détresses criantes. En matière d'habitat il s'agit donc, pour la Fondation Bersabée, d'offrir des logements adaptés aux besoins des personnes avec des réponses de plus en plus diversifiées. Ces dernières années, face aux situations complexes rencontrées, ce sont ainsi de véritables parcours logement qu'il a fallu organiser avec en toile de fond une présence constante et un accompagnement rapproché des personnes, notamment lors des étapes cruciales. A un parc immobilier constitué quasiment exclusivement à l'origine d'appartements indépendants « en diffus » se sont ainsi ajoutés des structures d'habitat regroupé ou de type plus collectif. Il faut voir là toute l'importance d'assurer dans les lieux un soutien effectif par la présence de bénévoles, mais aussi de personnel de façon plus ou moins permanente. Élargies à l'accueil, à l'hébergement et aux différentes formes de sous-locations, les « Résidences sociales » ont ainsi montré toute leur pertinence dans les processus d'accompagnement à long terme et donc leur nécessaire présence dans l'offre globale Habitat de la Fondation.

L'opération 44, rue de la Chine à Paris 20^e

La création de la « **Maison Relais** » de la rue de la Chine s'inscrit dans cette évolution : elle devra répondre aux besoins constatés par les acteurs de terrain de l'Association. Ceux-ci accompagnent actuellement plus de 150 personnes hébergées en hôtels meublés dans des conditions d'accueil accablantes : absence totale de confort dans des pièces de 8 m² aux tarifs exorbitants, impossibilité dans ces conditions de faire face aux problématiques essentielles que sont la prise en charge d'une alimentation normale ainsi que le traitement médical de pathologies multiples, absence totale de sécurité dans ces hôtels, ...

Ainsi est né le projet de création d'une Résidence sociale permettant un accueil de ces personnes dans de meilleures conditions (studios indépendants disposant de kitchenettes et de tout le confort avec un accès possible pour les handicapés). Compte tenu des enjeux en cause, ce projet est apparu prioritaire pour les petits frères des Pauvres qui, au-delà des dénonciations effectuées légitimement ici ou là, entendent apporter une réponse concrète et adaptée. Après rapprochement avec les représentants de l'Etat et les services de la Ville de Paris ce projet s'est orienté vers la forme d'une « **Maison Relais** ». Fin 2010, grâce aux différentes aides financières recueillies, au premier rang desquelles figure l'importante subvention de la Fondation Louis D. de l'Institut de France, ce projet pourra ainsi devenir une réalité et permettra d'accueillir 23 personnes actuellement en grande détresse.



© 2008 Sigrun Sauerzapfe

Rétrospective des prix attribués par la Fondation Louis D.

Le Grand Prix scientifique

- En 2008, Le Grand Prix scientifique, sur le thème : « **Informatique et systèmes complexes** », a récompensé Monsieur Yves Frégnac, directeur de recherche au CNRS, directeur de l'unité « Neurosciences Intégratives et Computationnelles » (UNIC) de Gif-sur-Yvette, dans l'Essonne, pour ses travaux sur l'imagerie synaptique fonctionnelle de la dynamique des réseaux corticaux.
- En 2007, le Grand Prix scientifique, sur le thème de « **La lutte contre les antro-po-zoonoses** », a récompensé les professeurs Albert D.M.E. Osterhaus, professeur de virologie, directeur du Centre O.M.S. de référence et de recherche sur les arbovirus et la fièvre hémorragique, directeur du Centre de recherche sur la grippe, chef du département de virologie au Centre médical Erasmus de Rotterdam (Pays-Bas) et John Skehel, professeur honoraire à l'université de Glasgow, à l'université John Moores de Liverpool et à l'*University College London* (Grande-Bretagne) et, jusqu'en 2006, directeur de l'Institut national pour la recherche médicale.
- En 2006, le Grand Prix scientifique, sur le thème « **Sciences et applications aux temps ultracourts** », a récompensé les équipes du professeur Manuel Joffre, directeur de recherche au CNRS, et du professeur Jean-Louis Martin, du laboratoire d'optique et de biosciences de l'École polytechnique, également directeur de recherche à l'INSERM, tous les deux professeurs à l'École polytechnique (France).
- En 2005, le Grand Prix scientifique, sur le thème « **Le nouveau monde des petits ARN non messagers et leur rôle dans le contrôle des fonctions cellulaires** », a récompensé l'équipe américaine du professeur David P. Bartel, membre du *Whitehead Institute for Biomedical Research Cambridge* (États-Unis), et l'équipe néerlandaise du professeur Ronald H.A. Plasterk, *Hu-brecht Laboratory*, de l'université d'Utrecht (Pays-Bas).
- En 2004, le Grand Prix scientifique, sur le thème des « **Accidents climatiques brutaux et localisés et leurs conséquences** », a récompensé M. Jean-Claude Duplessy, directeur de recherches au CNRS qui anime le groupe « climat » du Laboratoire des sciences du climat et de l'environnement (CEA-CNRS)(France), et son équipe, ainsi que MM. Pascal Yiou et Philippe Naveau, pour leurs travaux de recherche sur la variabilité du climat et des cycles biogéochimiques et sur les mécanismes des variations climatiques rapides.
- En 2003, le Grand Prix scientifique, sur le thème « **L'imagerie du cerveau et ses applications** », a récompensé les docteurs Denis Le Bihan et Stanislas Dehaene, et leur équipe, de l'Unité de neuro-anatomie fonctionnelle du service hospitalier Frédéric Joliot (CEA/INSERM) à Orsay (France), pour leurs travaux de recherche sur l'imagerie du cerveau et ses applications.
- En 2002, le Grand Prix scientifique, sur le thème « **Les maladies auto-immunes : aspects scientifiques et cliniques** » a été remis au professeur Hartmut Wekerle et son équipe, du Département de neuro-immunologie à l'Institut Max Planck de neurobiologie à Martinsried, près de Munich (Allemagne). Celui-ci a apporté une contribution majeure aux concepts et aux connaissances des mécanismes de l'auto-immunité et de l'immunopathologie, au niveau du système nerveux central.
- En 2001, le Grand Prix scientifique, sur le thème « **La maladie d'Alzheimer : aspects scientifiques et cliniques** », a été attribué au professeur Margaret Pericak-Vance et son équipe, de la *Duke University* (États-Unis), pour leurs travaux sur la maladie d'Alzheimer.
- En 2000, le Grand Prix scientifique a été attribué au réseau international des Instituts Pasteur et instituts associés, pour la lutte contre la tuberculose et le paludisme.

Le Grand Prix humanitaire (une année sur deux)

- En 2007, le Grand prix humanitaire a été attribué à l'association des **Ceuvres Hospitalières Françaises de l'Ordre de Malte**, pour son projet du bateau « **Le Fleuron Saint-Michel** », permettant de consolider la dynamique de réinsertion sociale des personnes sans domicile fixe.
- En 2005, le Grand Prix humanitaire a été attribué au **Secours catholique**, pour son projet de foyer d'accueil médicalisé pour adultes autistes à Bagneux (Hauts-de-Seine), présenté par l'association des cités du Secours catholique.
- En 2003, le Grand Prix humanitaire a été attribué à la **Fondation Abbé Pierre**, pour le logement des défavorisés, afin de permettre à la Fondation de créer deux pensions de famille à Woippy (près de Metz) et à Marseille.
- En 2000, le Grand Prix humanitaire a récompensé le **Comité international de la Croix-Rouge**, pour un projet d'approvisionnement en eau à l'est de la République démocratique du Congo, dans les provinces du Kivu, du Katanga et dans la province orientale autour de Kisangani, ainsi que pour la création d'une station principale de traitement de l'eau dans la ville de Bujumbura, au Burundi.

Le Grand Prix culturel (une année sur deux)

- En 2008, Le Grand Prix culturel a été attribué à l'**Université française d'Égypte** pour son projet universitaire francophone.
- En 2006, le Grand Prix culturel a été attribué aux **Alliances françaises de Pologne**, pour leur projet de modernisation et d'adaptation aux technologies de l'information et de la communication.
- En 2004, le Grand Prix culturel, sur le thème « **La langue française et sa situation internationale** », a été attribué à la Fédération internationale des professeurs de français (FIPF), qui rassemble plus de 70 000 enseignants de français à travers le monde et contribue par ses actions à la diffusion du français et des cultures francophones.
- En 2002, le Grand Prix culturel a été remis à l'**université Saint-Joseph de Beyrouth**, au Liban, pour la création d'une chaire d'anthropologie interculturelle Louis D. – Institut de France en langue française, placée sous la responsabilité du professeur Sélim Abou, recteur honoraire, directeur de la chaire de l'Université.



Fondation Lefoulon-Delalande

(créée en 2000)

La **Fondation Lefoulon-Delalande** a pour objet de contribuer à la recherche médicale par l'apport de concours financiers, en récompensant à titre personnel un chercheur ou en aidant des équipes de chercheurs à poursuivre leurs travaux, notamment dans **le domaine cardiovasculaire** (si possible chez l'enfant) concernant :

- *le remplacement vasculaire, valvulaire, cardiaque ou pulmonaire, biologique ou mécanique,*
- *la thérapie génique ou cellulaire cardio-vasculaire,*
- *l'instrumentation cardio-vasculaire,*
- *la différenciation cellulaire et les malformations congénitales.*

Elle décerne ainsi, chaque année, **un Grand Prix de 500 000 euros** à une personnalité scientifique ayant apporté une contribution scientifique importante en physiologie, biologie ou médecine cardio-vasculaire.

Elle accorde également tous les ans, des bourses de recherche à des chercheurs post-doctorants travaillant à plein temps dans le domaine cardio-vasculaire au sein d'une structure de recherche française.

En 2009

Le **Grand Prix scientifique, de 500 000 euros**, récompense dans le domaine « **cardiovasculaire** » le **docteur Eric Olson**, chef du Département de Biologie Moléculaire à l'Université de Texas South Western Medical Center à Dallas, pour ses travaux sur les mécanismes d'action des gènes de régulation responsables du développement du cœur et qui ouvrent de nouvelles cibles thérapeutiques dans les maladies du cœur.

Membres du conseil scientifique

- M. Alain Carpentier, de l'Académie des sciences, Président
- M. Kari Alitalo, membre de l'Académie des sciences de Finlande
- M. Michel Bertrand, professeur de l'Université de Lille
- M^{me} Margaret Buckingham, de l'Académie des sciences
- M. Michel Desnos, cardiologue et professeur à l'Université Paris 5
- M. Giovanni de Gaetano, directeur des laboratoires de recherche et de formation en sciences biomédicales à l'Université catholique de Campobasso (Italie)
- M. François Gros, secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences
- M. Michel Lazdunski, de l'Académie des sciences et directeur de l'Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire du Cnrs
- M. Claude Lenfant, directeur honoraire du National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (USA)
- M^{me} Mona Nemer, Vice-présidente à la recherche à l'Université d'Ottawa (Canada), membre de la Société Royale du Canada
- M. Denis Noble, directeur du laboratoire de physiologie de l'Université d'Oxford
- M. Bernard P. Roques, de l'Académie des sciences et de la Faculté de pharmacie de Paris
- M. David D. Sabatini, membre associé de l'Académie des sciences et directeur du département de biologie cellulaire de l'Université de New-York
- M. Bengt Samuelsson, membre associé de l'Académie des sciences et qui a reçu le prix Nobel de médecine
- M^{me} Doris A. Taylor, directeur du Bakken in Cardiovascular Repair de l'Université du Minnesota (USA)

Le Prix scientifique 2009, doté de 500 000 euros, récompense le docteur Eric Olson



*Le docteur
Eric Olson*

Né le 27 septembre 1955 à New York
 Adresse professionnelle :
 Department of Molecular Biology
 The University of Texas Southwestern Medical Center
 at Dallas
 Adresse professionnelle :
 6000 Harry Hines Blvd., NA8.602
 Dallas, Texas 75390-9148
 Tél. : 214-648-1187
 Fax : 214-648-1196
 Courriel : Eric.Olson@utsouthwestern.edu
 Site internet :
www.utsouthwestern.edu/findfac/research/0,,15426,00.html

Fonction actuelle

Docteur et Chef du Département de Biologie Moléculaire,
 University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas

Parcours universitaire

2003 Docteur Honoraire, Wake Forest University
 1977-1981 Ph.D., Biochimie Wake Forest University,
 Ecole de Médecine
 1973-1977 B.A., Chimie et Biologie, Wake Forest
 University, Winston-Salem, NC

Parcours professionnel

Depuis 2006 Professeur « Annie and Willie Nelson » dans la
 recherche sur les cellules souches
 Depuis 2006 occupe une chaire, « Pogue Distinguished
 Chair » et travaux de recherche sur les défauts
 cardiaques qui apparaissent dès la naissance
 Depuis 2001 « Robert A. Welch Distinguished Chair »
 Depuis 1999 Directeur associé du Centre de Médecine
 Cardiovasculaire D.W. Reynolds
 1995-2004 Nancy B. and Jake L. Hamon Distinguished Chair
 Depuis 1995 Docteur et Chef du Département de
 Biologie Moléculaire, University of Texas
 Southwestern Medical Center at Dallas

1989 Professeur associé
 1984 Professeur associé
 1984-1995 Département de biochimie et de biologie
 moléculaire, M.D. Anderson Cancer Center
 1981-1983 Membre postdoctoral (avec Dr. Luis Glaser),
 Département de Chimie et de Biologie,
 Washington University School of Medicine

Prix et honneurs

2009 *Prix scientifique de la Fondation NRJ*
 de l'Institut de France
 2008 *Search Achievement Award*, de l'American
 Heart Association
 2005 *Outstanding Investigator Award*, International
 Society for Heart Research and *Pollin Prize*
 for Lifetime Contributions to Pediatric
 Research, Columbia University
 2004 *Health Care Hero*, Innovator Award, du Dallas
 Business Journal
 2003 *Founding Distinguished Scientist Award*, de
 l'American Heart Association Louis and Artur
 Lucian Award for Research in Cardiovascular
 Diseases, McGill University
 2000 Élu membre à l'Académie américaine des
 Sciences et *Prix de la Fondation Pasarow*
 dans le domaine de médecine cardiovasculaire
 2000 *Prix NIH MERIT* de l'Institut de Médecine
 de l'Académie nationale des Sciences
 1999 American Heart Association, *Basic Research*
Prize, Gill Heart Institute Award pour ses
 recherches dans le domaine de médecine
 cardiovasculaire
 1998 Elu membre à l'Académie américaine des Arts
 et des Sciences et *Edgar Haber Cardiovascular*
Medicine Research Award, de l'American Heart
 Association

Eric Olson, son parcours ...

Le docteur Olson a fait ses études à l'Université de Wake Forest en Caroline du Nord. Il est titulaire d'un Baccalauréat en Chimie et Biologie obtenu en 1977, d'un Doctorat en Biochimie en 1981 et d'un Doctorat Honoris Causa en 2003. Après un stage post-doctoral effectué auprès de Luis Glaser au Collège de Médecine de l'Université de Washington, il rejoint en 1984 le Département de Biochimie et de Biologie Moléculaire du M.D. Anderson Cancer Center dont il devient le responsable en 1991. En 1995, à Dallas, il fonde le Département de Biologie Moléculaire du Southwestern Medical Center de l'Université du Texas. Il y détient la chaire distinguée de Robert A. Welch.

De nombreux honneurs ont été décernés au docteur Olson parmi lesquels le *Basic Research Prize*, le *Founding Distinguished Scientist Award* et le *Research Achievement Award* de l'*American Heart Association*, le *Pasarow Medical Research Award in Cardiovascular Disease*, le *Outstanding Investigator Award from the International Society for Heart Research* et le *Pollin Prize for Lifetime Contributions to Pediatric Research*. Aux Etats-Unis, il est membre de l'Académie des Arts et des Sciences, de l'Académie Nationale des Sciences et de l'Académie de Médecine. Il est l'auteur de 450 publications scientifiques ; il est cité 45 000 fois dans la littérature. Le docteur Olson a enseigné à des douzaines d'étudiants et de chercheurs post-doctoraux qui forment actuellement la nouvelle génération des précurseurs en médecine cardio-vasculaire.

Le docteur Olson a été l'éditeur en chef de *Developmental Biology* de 1995 à 2005. Il fait partie du Jury Scientifique du *Howard Hughes Medical Institute* et il est membre de nombreux jurys éditoriaux de revues telles que *Science*, *Circulation*, *Circulation Research*. Il est le co-fondateur et le conseiller scientifique de *Myogen Inc.*, une compagnie spécialisée dans les thérapies du muscle cardiaque rachetée par *Gilead Pharmaceuticals* en 2006. En 2007, il a co-fondé *Miragen Therapeutics*, une compagnie de biotechnologie spécialisée dans les microARNs et dédiée aux soins des maladies cardio-vasculaires.

... ses travaux

Eric Olson est un chercheur qui jouit d'une reconnaissance internationale dans la compréhension des mécanismes de la régulation génétique du système cardiovasculaire. Il a découvert les gènes régulateurs qui déterminent l'évolution des cellules cardiaques et vasculaires gouvernant la formation du cœur et du système vasculaire. Egalement primordiale est sa découverte du programme du gène responsable de la dys-

fonction du cœur due à l'hypertrophie ventriculaire menant à une insuffisance cardiaque.

Plus récemment, le docteur Olson a ouvert une nouvelle frontière en médecine cardio-vasculaire grâce à sa découverte des microARNs qui régulent maladies cardiaques et angiogénèse. La majorité de nos connaissances concernant le contrôle moléculaire de la régulation génétique cardiaque est due aux travaux du docteur Olson. Ses découvertes, à l'interface de la science et de la médecine sont à l'origine de notre compréhension du développement et de la dysfonction du système cardiovasculaire.

Elles ont donné lieu à de nouveaux concepts pour le développement des nouvelles thérapies cardiovasculaires.

Recentes publications

- ◆ 2009 Wang, S., and Olson, E.N. *AngiomiRs—key regulators of angiogenesis*. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, in press.
- ◆ 2009 Bock-Marquette, I., Shrivastava, S., Pipes, G.C., Thatcher, J.E., Blystone, A., Shelton, J.M., Galindo, C.L., Melegh, B., Shrivastava, D., Olson, E.N., and DiMaio, J.M. *Thymosin beta4 mediated PKC activation is essential to initiate the embryonic coronary development program and epicardial progenitor cell activation in adult mice in vivo*. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 46, 728-738.
- ◆ 2009 Haberland, M., Johnson, A., Mokalled, M.H., Montgomery, R.L., and Olson, E.N. *Genetic dissection of histone deacetylase requirement in tumour cells*. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, in press.
- ◆ 2009 Ye, F., Chen, Y., Hoang, T.N., Montgomery, R.L., Zhao, Z-H., Bu, Z., Hu, T., Taketo, M.M., van Es, J.H., Clevers, H., Hsieh, J., Bassel-Duby, R., Olson, E.N., and Lu, Q.R. *HDAC1 and HDAC2 regulate oligodendrocyte differentiation by disrupting β -catenin-TCF interaction*. *Nature Neuroscience*, in press.
- ◆ 2009 Montgomery, R., Hsieh, J., Barbosa, A., Richardson, J.A., and Olson, E.N. *Histone deacetylases 1 and 2 control the progression of neural precursors to neurons during brain development*. *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, in press.
- ◆ 2009 Luckey, S.W., Walker, L.A., Smyth, T., Mansorri, J., Messmer-Kratsch, A., Rosenzweig, A., Olson, E.N., and Leinwand, L. *The role of Akt/GSK-3beta signaling in familial*

hypertrophic cardiomyopathy. J. Mol. Cell. Card., 46, 739-747.

◆ 2009 Gekas, C., Rhodes, K.E., Gereige, L.M., Helgadottir, H., Ferrari, R., Kurdistani, S.K., Montecino-Rodriguez, E., Bassel-Duby, R., **Olson, E.N.**, Krivtsov, A.V., Armstrong, S., Orkin, S.H., Pellegrini, M., and Mikkola, H.K. *Mef2C is a lineage-restricted target of Scl/Tal1 and regulates megakaryopoiesis and B cell homeostasis*. Blood, in press.

◆ 2009 Liu, N., Barbosa, A.C., Chapman, S.L., Bezprozvannaya, S., Qi, X., Richardson, J.A., Yanagisawa, H., and **Olson, E.N.** *DNA binding-dependent and independent functions of the Hand2 transcription factor during mouse embryogenesis*. Development, 136, 933-942.

◆ 2009 Ferdous, A., Caprioli, A., Lacovino, M., Martin, C.M., Morris, J., Richardson, J.A., Latif, S., Hammer, R.E., Harvey, R.P., **Olson, E.N.**, Kyba, M., and Garry, D.J. *Nkx2-5 transactivates the Ets-related protein 71 gene and specifies an endothelial/endocardial fate in the developing embryo*. Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., 106, 814-819.

◆ 2009 Van Rooij, E. and **Olson, E.N.** *Searching for MiR-acles in cardiac fibrosis*. Circ. Res. 104, 138-140.

Rétrospective des prix attribués par la Fondation Lefoulon-Delalande

En 2008

Le Grand Prix scientifique, de 500 000 euros, récompense le professeur **Dario DiFrancesco**, du département des sciences biomoléculaires et de biotechnologie (laboratoire de physiologie moléculaire et neurobiologie) de l'université de Milan, pour ses travaux de recherches qui ont conduit à la découverte des canaux ioniques, impliqués dans la régulation du rythme cardiaque.

En 2007

Le Grand Prix scientifique, d'un montant 500 000 euros, a récompensé les professeurs Christine et Jonathan Seidman, du département Médecine et Génétique de la *Harvard Medical School* de Boston (États-Unis), pour leurs travaux de recherche qui ont conduit à la découverte des gènes impliqués dans certaines cardiopathies acquises ou congénitales.

Neuf bourses, correspondant à un contrat à durée déterminée (CDD) d'un an, d'un montant de 42 000 euros chacune, ont été attribuées au titre de l'année 2007, pour un total de 378 000 euros : sept à de nouveaux candidats et deux à des reconductions.

En 2006

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 500 000 euros, a été attribué conjointement au professeur Philipp Bonhoeffer, directeur du laboratoire de cathétérisme cardiaque au *Great Ormond Street Hospital for Children* à Londres, et au professeur Francis Fontan, professeur honoraire de chirurgie cardiaque à l'université de Bordeaux II, pour leurs travaux de recherche dans le domaine cardiovasculaire.

Neuf bourses, correspondant à un contrat à durée déterminée (CDD) d'un an, d'un montant de 42 000 euros chacune, ont été attribuées au titre de l'année 2006, pour un total de 378 000 euros : huit à de nouveaux candidats et une reconduction.

En 2005

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 600 000 euros, a été attribué conjointement au professeur Harold F. Dvorak (*Harvard Medical School* - Boston MA - États-Unis) et aux docteurs Napoleone Ferrara (*Genentech* - San Francisco CA - États-Unis) et Moses Judah Folkman (*Children Hospital* - Boston MA - États-Unis), pour leurs travaux de recherche qui ont permis l'identification, le clonage et les premières applications cliniques du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* / facteur de croissance endothéliale vasculaire).

Neuf bourses, d'un montant de 2 290 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2005, pour un total de 247 320 euros : huit à de nouveaux candidats et une reconduction.

En 2004

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 500 000 euros, a été attribué au professeur Attilio Maseri, de l'université Vita-Salute à l'hôpital San Raffaele de Milan en Italie, pour récompenser l'ensemble de ses travaux, et notamment ceux en recherche clinique portant sur l'importance des phénomènes vasomoteurs dans les diverses manifestations de l'angine de poitrine.

Neuf bourses, d'un montant de 2 290 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2004, pour un total de 247 320 euros.

En 2003

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 500 000 euros, a été attribué au professeur Robert J. Lefkowitz du *Duke University Medical Center* à Durham, Caroline du Nord (États-Unis), pour récompenser ses travaux, et notamment ses découvertes très importantes dans le domaine de la famille des récepteurs à hélices transmembranaires.

Dix bourses, d'un montant de 2 290 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2003, pour un total de 274 800 euros.

En 2002

Le Grand Prix scientifique, d'un montant de 600 000 euros, a été décerné au professeur Salvador Moncada, professeur de biologie expérimentale et thérapeutique au *Royal College* de Londres et directeur de l'Institut Wolfson pour la recherche biomédicale.

Dix bourses, d'un montant de 2 290 euros par mois pendant un an, ont été attribuées au titre de l'année 2002, pour un total de 274 800 euros.



La **Fondation** a pour objet de **concourir à la recherche médicale**, notamment dans le **domaine des neurosciences**. Elle attribue chaque année un Prix scientifique, de 100 000 euros, destiné à récompenser et à encourager une équipe française ou européenne, travaillant dans une institution publique ou privée et ayant acquis une notoriété internationale dans le domaine des neurosciences, afin de lui permettre d'accroître ses moyens d'action. Elle pourra, de manière exceptionnelle, concourir à des actions philanthropiques à caractère humanitaire.

La Fondation distribue aussi, chaque année, dans le cadre de son objet, trois subventions de 40 000 euros chacune, à de jeunes équipes œuvrant en France et récemment constituées.

Un thème est défini chaque année pour le Prix comme pour les subventions.

En 2009

Le **Prix scientifique de 100 000 euros**, sur le thème de recherche « **la douleur et ses traitements** », récompense à la fois **Monsieur Luis Garcia-Larrea**, directeur de recherche à l'Inserm et directeur de l'Unité « Intégration Centrale de la Douleur » à Lyon, pour ses travaux sur le diagnostic des douleurs neuropathiques et sur les mécanismes de la neurostimulation ; et à la fois **Monsieur John N. Wood**, du département de Neurobiologie Moléculaire à l'University College à Londres, pour ses travaux sur les mécanismes de la douleur dans le système nerveux et particulièrement sur les gènes sensoriels nocicepteurs (récepteurs à la douleur).

Membres du jury scientifique :

- M. Jean-François Bach, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences, président
- M^{me} Nicole Le Douarin, Secrétaire perpétuel honoraire de l'Académie des sciences, co-présidente de la Fondation
- M. Michel Lazdunski, de l'Académie des sciences
- M. Michel Le Moal, de l'Académie des sciences
- M. Bernard Roques, de l'Académie des sciences
- M. Henri Korn, de l'Académie des sciences
- M. Marc Jeannerod, de l'Académie des sciences

Pour toute information :

Fondation NRJ

Hélène Tong

Déléguée de la fondation

22, rue Boileau, 75203 Paris cedex 16

Téléphone : 01 40 71 42 03 - Télécopie : 01 44 14 92 92

<http://www.nrj.fr/fondation/fondation.html>

Courriel : fondations@institut-de-france.fr

Virginie Grandclaude

Responsable des relations presse NRJ Group

22, rue Boileau - 75203 Paris cedex 16

Téléphone : 01 40 71 40 56 - Télécopie : 01 44 14 92 92

<http://www.nrj.fr/fondation/fondation.html>

Institut de France

Camille Bouvier

Service Communication

Téléphone : 01 44 41 43 40 – Télécopie : 01 44 41 44 50

Courriel : com@institut-de-france.fr

<http://www.institut-de-france.fr>

Le Prix scientifique NRJ 2009, doté de 100 000 euros, récompense conjointement Monsieur Luis Garcia-Larrea et Monsieur John N. Wood



*Monsieur
Luis Garcia-Larrea*

Né le 28 août 1956
Adresse professionnelle :
Unité « Intégration Centrale de la Douleur » U 879
(Inserm-UCBL-UJM)
Hôpital Neurologique
59, Boulevard Pinel, 69003 Lyon (France)
Tél. : +33 4 72 35 78 29 fax : +33 4 72 35 71 05
Courriel : larrea@univ-lyon1.fr

Parcours professionnel

Depuis 2005 Directeur de Recherche, Inserm, Inscrit au Conseil de l'Ordre des Médecins (Section Départementale Rhône-Alpes) avec le n° 69/11817
Affectation : Unité Mixte Inserm - Université Claude Bernard U879 « Intégration centrale de la douleur chez l'Homme », à l'Hôpital Neurologique de Lyon.

1994-2004 Chargé de Recherche-1, Inserm
1988-1993 Chargé de Recherche- 2, Inserm
1986-1987 Poste d'accueil Inserm, U 280 (Directeur J. Pernier), Lyon.
1984-1985 Médecin Résident, Hôpital Neurologique, Lyon.
1980-1984 Interne en Neurophysiologie Clinique, CHU « Valle Hebrón », Barcelone.
1973-1979 Etudes de Médecine, Université Autonome de Barcelone.
1967-1972 Etudes secondaires, Colegio N.S. de las Escuelas Pías, Barcelone.

Parcours universitaire

2005 Qualification au corps de professeurs des universités
1995 Habilitation à Diriger des Recherches (HDR) : Université Claude Bernard, Lyon
1988 Doctorat d'Etat (PhD) option : Neurophysiologie: Université Autonome Barcelone

1984 Médecin Spécialiste en Neurophysiologie Clinique : Université Autonome Barcelone
1982 Diplôme ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduates) USA
1979 Diplôme de Médecine (MD) : Université Autonome de Barcelone (UAB)

Prix et bourses

2009 Prix scientifique de la Fondation NRJ de l'Institut de France
2007 Visiting Professor Grant, International Association for the Study of Pain (IASP), conférences à la première réunion Ibero-américaine de Recherche sur la douleur, Veracruz (Mexique)
2004 « International Health Professional of the Year Nominee », International Biographical Center, Cambridge (UK)
1987-1988 Bourse de l'Agence Nationale pour la Valorisation de la Recherche (ANVAR) pour l'évaluation clinique de l'Algomètre E3A
1986 Academic Travel Grant (British Council), stage St. Bartholomew's Hospital, Londres
1984 2^e Prix « Divulga » du Musée de la Science (Barcelone) pour l'article « De Mémoire »
1983 Bourse de la Commission d'Enseignement du CHU « Valle Hebrón » pour stage à l'Hôpital Neurologique (Lyon)
1982 Bourse de la Société Espagnole de Neurobiologie (Congrès IBRO)
1981 Prix « Divulga » du Musée de la Science (Barcelone) pour l'article « Le cerveau divisé »

Résumé des activités scientifiques

Luis Garcia-Larrea dirige actuellement l'unité « Intégration centrale de la douleur » à l'hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, à Lyon. Cette unité mixte est soutenue par l'Inserm, l'Université Claude Bernard à Lyon et l'Université Jean Monnet à Saint-Etienne.

Son équipe, composée de chercheurs et de cliniciens, travaille depuis 15 ans sur les mécanismes de la douleur. Elle étudie les phénomènes cérébraux de transmission, de perception et de contrôle de la douleur chez l'Homme. Ces mécanismes sont abordés aussi bien dans le contexte de la douleur physiologique que dans celui des changements pathologiques transformant la douleur-alerte en « douleur-maladie », source de souffrance chronique.

La douleur « neuropathique »

La douleur physiologique est un signe d'alarme essentiel pour la protection de l'organisme, et son absence entraîne des conséquences délétères : la douleur est non seulement indispensable à l'évitement des objets dangereux, mais également à la détection d'une blessure infectée ou à l'immobilité nécessaire pour consolider les fractures. Les conséquences d'une incapacité congénitale ou acquise à percevoir la douleur peuvent être des gangrènes, brûlures de haut degré, fractures non résolues et à terme une espérance de vie réduite.

Comparée à cette douleur utile, la douleur dite « neuropathique » est dépourvue de toute fonction adaptative ou protectrice. Elle est le résultat d'une lésion ou d'une maladie du système nerveux, et cesse d'être un symptôme d'alerte pour devenir une maladie en soi. La douleur neuropathique chronique est méconnue, difficile à traiter et coûteuse en termes de santé publique. Si la douleur du membre fantôme est relativement connue du grand public, des douleurs neuropathiques similaires mais souvent ignorées affectent 20 % des patients après accident vasculaire cérébral, 60 % après thoracotomie et 75% après lésion médullaire ou sclérose en plaques. De ces patients, seulement 30-50 % sont correctement soulagés par un traitement pharmacologique théoriquement adapté.

Leurs études sur la douleur normale et pathologique font appel à des techniques très diverses, allant de l'analyse du comportement aux enregistrements électrophysiologiques et à l'imagerie fonctionnelle. Dans certains cas nous pouvons avoir accès à des données enregistrées directement à l'intérieur du cerveau humain, soit au bloc opératoire soit à l'aide d'électrodes chroniquement implantées. Ce type d'approche nous fournit une véritable « loupe » permettant un accès unique aux activités cérébrales, avec une résolution temporo-spatiale inégalée par les techniques d'analyse conventionnelles.

Réseaux corticaux de la douleur

Luis Garcia-Larrea et son équipe ont voué des efforts considérables à préciser les réseaux cérébraux déterminant qu'une sensation soit considérée comme subjectivement douloureuse, et non simplement « forte » ou agressive. L'expérience douloureuse naît de la conjonction d'activité dans différentes régions, et il n'y a donc pas, à proprement parler, de « centre » de la douleur ; cependant, l'émergence d'une sensation de douleur semble s'intégrer dans une structure très particulière qu'on appelle l'Insula, parce qu'elle ressemble à une « île » au fond des lobes cérébraux. Ils ont montré que la partie postérieure de cette région contient des réseaux dont l'activité semble spécifique au déclenchement de la perception douloureuse, et dont l'atteinte entraîne des déficits nociceptifs spécifiques. L'étude de cette région s'avère indispensable pour comprendre non seulement les mécanismes de la nociception normale, mais également ceux conduisant à la douleur neuropathique, puisque les lésions nerveuses entraînant des douleurs chroniques s'accompagnent également d'anomalies d'activité des aires insulaires. D'autres travaux de l'équipe ont ciblé spécifiquement la genèse des douleurs neurogènes, et étayé l'importance de l'équilibre d'activité thalamique et operculo-insulaire, ainsi que des anomalies de disponibilité des récepteurs opioïdes cérébraux.

Modulation émotionnelle de la douleur

Luis Garcia-Larrea et son équipe ont montré que la confrontation à la douleur d'autrui augmente l'intensité de notre propre douleur. Cet effet leur a permis d'approcher du substratum neurobiologique de phénomènes liés à l'empathie et, surtout, à la compassion. Leurs résultats suggèrent que les mécanismes cérébraux sous-tendant cette modulation ne sont pas d'ordre sensoriel, mais plutôt mnésiques et affectifs : ainsi, l'impact de la vision d'une douleur agirait sur la mémoire de notre propre sensation, plutôt que sur sa perception immédiate. Quelle que soit la raison évolutive de cela, les résultats représentent un changement de paradigme sur nos conceptions, et soulignent que le monde de nos expériences est plutôt celui des **mémoires de ces expériences**. (« la vie n'est pas ce que l'on a vécu, mais ce dont on se souvient »). D'autres résultats très récents soulignent par ailleurs que le degré de véricité que nous croyons déceler dans l'expression de la douleur des autres influence son impact sur



L'équipe de
M. Luis Garcia-Larrea

notre propre douleur, soulignant le caractère très élaboré et cognitif de ces phénomènes, et donc leur susceptibilité au contexte culturel.

Stimulation corticale pour le traitement de la douleur

Lorsque les douleurs secondaires à des lésions nerveuses deviennent résistantes aux médicaments, elles peuvent encore être soulagées par la stimulation du cortex cérébral. Cette technique (SCM), que l'équipe de Luis Garcia-Larrea a contribué à développer, consiste à implanter des électrodes sur le cortex moteur, qui seront régulièrement activées pour délivrer un influx électrique dont les propriétés sont analgésiques. Cette méthode rencontre cependant des limitations : elle est onéreuse, à risque opératoire potentiel et ne donne des résultats satisfaisants que chez 50 à 60% des patients, en moyenne. Comprendre précisément les mécanismes physiologiques impliqués est donc essentiel pour optimiser les chances de succès et pour améliorer la sélection des patients pouvant, au mieux, en bénéficier.

Ils utilisent le PET-scan et l'électrophysiologie pour étudier l'effet de la SCM sur l'activité neuronale et tracer le cheminement pris par l'information concernant la douleur. Au cours de la dernière décennie, les travaux de l'équipe ont montré que l'efficacité de la stimulation corticale passe à la fois par une inhibition sensorielle de l'information douloureuse et par des modifications des réseaux émotionnels et motivationnels de la douleur. C'est donc non seulement l'intensité, mais également le vécu subjectif de la douleur qui semblent modifiés par la SCM, en partie par une probable sécrétion accrue d'endorphines. Plus récemment, ils utilisent une variante non-invasive de neurostimulation, à l'aide de champs magnétiques répétitifs (rTMS). Délivrés à haute

fréquence, ces champs montrent également une action analgésique propre, qui pourrait prédire les chances d'efficacité de la neurostimulation implantée chirurgicalement. Bien que d'autres mécanismes sous-tendant l'efficacité de la SCM restent à élucider, la localisation de certains d'entre eux, et la mise en exergue de facteurs prédictifs d'efficacité, permettent déjà d'affiner ses applications dans le traitement des douleurs pharmaco-résistantes, d'améliorer la sélection des candidats et de proposer des nouvelles cibles thérapeutiques.

Une renommée internationale

De par ses travaux de recherche, l'équipe est régulièrement invitée à participer à des colloques internationaux. Elle a organisé l'édition française des « Pain & Laser Talks in Europe » (2007), le Symposium sur les relations douleur - sommeil au cours du dernier congrès mondial de la douleur (2008), et aura le privilège d'une conférence plénière inaugurale lors du prochain congrès européen sur la douleur neuropathique. En collaboration avec des collègues européens, le groupe de Luis Garcia-Larrea participe activement à la réalisation et à l'actualisation de recommandations internationales sur l'évaluation et le traitement de la douleur, dans le cadre de l'« European Task Force on Neurostimulation for Neuropathic Pain », et des « European Guidelines for neuropathic pain assessment ».

Récents publications dans des revues internationales à comité de lecture

- ♦ 2009 DANZIGER N, FAILLENOT I, PEYRON R. *Can we share a pain we never felt? Neural correlates of empathy in patients with congenital insensitivity to pain.* *Neuron.* 29;61(2):203-12.

- ◆ 2009 ROSENBERG D, MAUGUIÈRE F, CATENOIX H, FAILLENOT I, MAGNIN M. *Reciprocal thalamocortical connectivity of the medial pulvinar : a depth stimulation and evoked potential study in human brain.* Cerebral Cortex. 19(6):1462-73
- 2008 BASTUJI H, PERCHET C, LEGRAIN V, MAGNIN M, GARCIA-LARREA L. *Laser evoked responses to painful stimulation persist during sleep and predict subsequent arousals.* Pain;137(3):589-99.
- ◆ 2008 FROT M, MAUGUIÈRE F, MAGNIN M, GARCIA-LARREA L. *Parallel processing of nociceptive A-delta inputs in SII and mid-cingulate cortex in humans.* J Neurosciences, 28(4):944-52.
- ◆ 2008 GARCIA-LARREA L, MAGNIN M. *Physiopathologie de la douleur neuropathique. Une revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés.* La Presse Médicale, 37 (2P2): 315-340
- ◆ 2008 PEIFFER C, COSTES N, HERVE PH, GARCIA-LARREA L. *Relief of dyspnea involves specific brain activation and qualitative sensory aspects.* Am J Respir Crit Care Med. 15;177:440-9
- ◆ 2007 GARCIA-LARREA L, GODINHO F. *Diagnostic role of laser evoked potentials in central neuropathic pain European Neurological Disease; 2: 39-41*
- ◆ 2007 PEYRON R, KUPERS R, JEHL JL, GARCIA-LARREA L, CONVERS P, BARRAL J. *Central representation of the RIII flexion reflex associated with overt motor reaction: An fMRI study Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 37(4):249-59*
- ◆ 2007 TRUINI A, GALEOTTI F, CRUCCU G, GARCIA-LARREA L. *Inhibition of cortical responses to A α inputs by a preceding C-related response. Testing the "First come, first served" hypothesis of cortical laser evoked potentials.* Pain; 131: 341-7
- ◆ 2007 GARCIA-LARREA L, PEYRON R. *Motor cortex stimulation for pain control: from phenomenology to mechanisms.* NeuroImage, 37 Suppl 1:S71-9.
- ◆ 2007 CRUCCU G, AZIZ TZ, GARCIA-LARREA L, HANSSON P, JENSEN TS, LEFAUCHEUR J-P, SIMPSON BA, TAYLOR RS. *EFNS Guidelines on Neurostimulation Therapy for Neuropathic Pain.* Eur J Neurol, 14: 952-70.
- ◆ 2007 MAARRAWIJ, PEYRON R, MERTENS P, COSTES N, MAGNIN M, SINDOU M, LAURENT B, GARCIA LARREA L. *Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system.* Neurology, 69: 827-34



*Monsieur
John N. Wood*

Né le 23 novembre 1950 à Plymouth, en Angleterre

Adresse professionnelle :

The Department of Biology,

University College,

Gower Street,

London WC1E 6BT

Tél. : (44) 0207-679-7800 ou 0794-462-1128

Fax : (44) 0207-679-3519

Courriel : J.Wood@Ucl.ac.uk

Site internet :

www.ucl.ac.uk/molecular-nociception-group/

Parcours professionnel

- 2009 *Elected to Academy of Medical Sciences*
- 2009 Visiting Professor, Seoul National University, Korea
- 2001 Founder Ionix Pharmaceuticals Ltd
- 1997 D.Sc. Warwick University
- 1996 Reader in Molecular Neurobiology, UCL
- 1994-1996 Senior Lecturer University College London (UCL)
- 1985-1994 Head of Neuroimmunology, The Sandoz Institute for Medical Research
- 1984 Visiting Assistant Professor, Harvard Medical School
- 1981-1984 Senior Scientist, Wellcome Research Labs, Beckenham
- 1979-1981 Immunology Department, St. Georges Hospital London
- 1977-1979 Oncologie Virale, Institut Pasteur, Paris 15, France
- 1976-1977 EMBO fellow, Institut du Radium, Orsay, France
- 1972-1976 Ph.D. Warwick University, U.K.
- 1975 Molecular Biology Institute Moscow, U.S.S.R
- 1971-1972 M.Sc. Molecular Enzymology Warwick University
- 1968-1971 B.Sc. Leeds University Special Hons. Biochemistry

Résumé de ses travaux de recherche

Les travaux du groupe de Nociception Moléculaire dirigé par le Professeur John Wood à l'université londonienne (*University College London*) exploitent les avancées de la génétique afin d'en savoir plus sur les mécanismes de la douleur, avec pour but le développement de nouveaux traitements.

De remarquables avancées ont été récemment faites dans le domaine de la génétique. Connaissant maintenant la totalité du génome humain, les chercheurs peuvent savoir avec plus ou moins de précision comment les cellules vivantes produisent ARN, molécules et protéines, responsables du développement et du fonctionnement des formes de vie adultes. Il est maintenant clair que, en accord avec la théorie de l'évolution, de nombreux systèmes moléculaires fonctionnant en physiologie humaine existent aussi dans de plus simples organismes.

Les souris : au cœur des avancées scientifiques

Les souris sont particulièrement intéressantes car elles peuvent être génétiquement modifiées et les conséquences des changements d'expression géniques peuvent alors être examinés à différents niveaux, en termes de fonction cellulaire, fonction d'organe et même de comportement. Ceci a stimulé une ambitieuse recherche internationale dont le but est de modifier l'expression de tous les gènes de la souris et d'en examiner les conséquences. L'information engrangée est utile pour comprendre les mécanismes de base de la physiologie des mammifères et est de ce fait très importante pour appréhender le fonctionnement de la santé et des maladies humaines.

John Wood et son équipe sont parvenus à identifier **un gène codant pour un canal sodique, Nav1.7**, qui permet la fonction d'envoyer des signaux électriques au système nerveux central, révélant ainsi l'existence de stimuli douloureux. Ils ont supprimé ce gène de façon à ce que la protéine ne soit plus produite, rendant les souris quasiment insensibles à la douleur.



L'équipe de M. John N. Wood

Conséquences thérapeutiques

A la suite de cette étude, d'autres équipes ont étudié l'équivalent humain de ce gène chez des patients atteints de troubles douloureux congénitaux et ont montré que des mutations dans ce gène, qui rendent la protéine hyper-active, sont responsables de syndromes douloureux chroniques chez l'Homme. Elles ont aussi montré qu'un petit nombre de personnes dont le génome est incapable de produire cette protéine ne ressentent pas la douleur. Ceci est important pour décider quelles protéines font les meilleures cibles dans la perspective de développer de nouveaux médicaments anti-douleur. **De récentes estimations suggèrent que des dizaines de millions de personnes dans les pays industrialisés souffrent de douleurs chroniques pour lesquelles les prescriptions actuelles sont soit inadaptées soit inefficaces.** Ainsi ces études génétiques chez la souris ont permis d'identifier une protéine qui s'avère être très utile pour le développement de formulations anti-douleur d'une classe autre que celles utilisées jusqu'à maintenant. Ces nouvelles molécules sont actuellement en développement.

A présent l'équipe utilise une technologie plus récente qui a été affinée au cours des dix dernières années et qui consiste à supprimer des gènes dans des tissus ou types cellulaires donnés. Sachant que différents types de neurones sensoriels innervent la peau, les muscles et les viscères et transmettent des informations relatives au toucher, à la position des muscles ou à des stimuli douloureux, au cerveau, John Wood et son équipe sont maintenant capables de faire disparaître différentes sortes de neurones sensoriels définis par les

protéines qu'ils produisent et de voir quelles sont les fonctions de ces neurones sensoriels spécialisés. Ils parviennent aussi à identifier les protéines à l'origine des réponses au toucher, aux changements de température ou aux stimuli douloureux en supprimant des gènes individuels dans ces cellules. En supprimant l'expression protéique dans les cellules de la peau, ils peuvent examiner comment des récepteurs cutanés pourraient transmettre indirectement des informations thermiques ou mécaniques aux neurones sensoriels. Des techniques similaires peuvent être utilisées pour étudier les molécules qui sous-tendent la transmission électrique au système nerveux central. Il a été montré que certaines cellules prétendument impliquées dans les réponses immunitaires jouent aussi un rôle dans différents états douloureux. De fait, l'équipe étudie actuellement ce phénomène en supprimant des gènes codant pour des messagers solubles, candidats pour cette action.

Implications futures

Ainsi les travaux actuels du groupe nécessitent une équipe d'experts en génétique, électrophysiologie et du comportement, pour en savoir davantage sur les fonctions spécialisées de différentes sortes de neurones sensoriels, sur le mode de transmission de l'information par ces derniers au système nerveux central et sur l'importance d'autres types cellulaires avec lesquels les neurones pourraient interagir pour détecter des changements dans l'environnement externe.

John Wood est confiant quant au fait que leurs études vont permettre d'identifier des composants du système de détection de la douleur qui s'avèreront être importants pour le développement de nouveaux médicaments dans l'avenir. Par ailleurs, leurs travaux actuels incluent aussi le développement de molécules analgésiques basées sur certaines de leurs recherches plus lointaines.

Publications

- ◆ 2007 Zimmermann K, Leffler A, Babes A, Cendan CM, Carr RW, Kobayashi J, Nau C, **Wood JN**, Reeh PW. *Sensory neuron sodium channel Nav1.8 is essential for pain at low temperatures*. Nature. 447(7146):856-9.
- ◆ 2007 Drew LJ, Rugiero F, Cesare P, Gale JE, Abrahamsen B, Bowden S, Heinzmann S, Robinson M, Brust A, Colless B, Lewis RJ, **Wood JN**. *High-threshold mechanosensitive ion channels blocked by a novel conopeptide mediate pressure-evoked pain*. PLoS ONE. 2:e5151.

- ◆ 2007 Drew LJ, **Wood JN**. *FM1-43 is a permeant blocker of mechanosensitive ion channels in sensory neurons and inhibits behavioural responses to mechanical stimuli* *Mol Pain*. 3:1.
- ◆ 2006 Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, Karbani G, Jafri H, Mannan J, Raashid Y, Al-Gazali L, Hamamy H, Valente EM, Gorman S, Williams R, McHale DP, **Wood JN**, Gribble FM, Woods CG. *An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain*. *Nature*. 444(7121):894-8.
- ◆ 2006 Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S, Elmslie FV, Abrahamsen B, Ostman J, Klugbauer N, **Wood JN**, Gardiner RM, Rees M. *SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct channel defects and phenotypes*. *Neuron*. 52(5):767-74.
- ◆ 2006 Ekberg J, Jayamanne A, Vaughan CW, Aslan S, Thomas L, Mould J, Drinkwater R, Baker MD, Abrahamsen B, **Wood JN**, Adams DJ, Christie MJ, Lewis RJ. *muO-conotoxin MrVIB selectively blocks Nav1.8 sensory neuron specific sodium channels and chronic pain behavior without motor deficits*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103(45):17030-5.
- ◆ 2006 Nassar MA, Baker MD, Levato A, Ingram R, Mallucci G, McMahon SB, **Wood JN**. *Nerve injury induces robust allodynia and ectopic discharges in Nav1.3 null mutant mice*. *Mol Pain*. 19;2:33.
- ◆ 2006 Foulkes T, Nassar MA, Lane T, Matthews EA, Baker MD, Gerke V, Okuse K, Dickenson AH, **Wood JN**. *Deletion of annexin 2 light chain p11 in nociceptors causes deficits in somatosensory coding and pain behavior*. *J Neurosci*. 26(41):10499-507.

Rétrospective des prix attribués par la Fondation NRJ

En 2008

Le **Prix scientifique**, d'un montant de **100 000 euros**, sur le thème de recherche « **sclérose en plaques** », a récompensé M^{me} **Anne Baron-Van Evercooren**, directeur de recherche, co-directeur de l'Unité Inserm 546 au laboratoire des pathologies de la myéline et des canaux ioniques musculaires, à la faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, et le docteur **Catherine Lubetzki**, professeur de neurologie de l'université Pierre et Marie Curie, responsable d'une équipe de recherche dans l'unité Inserm 711, et neurologue à la Fédération des maladies du système nerveux du département de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

En 2007

Le **Prix scientifique**, d'un montant de **100 000 euros**, a été remis au professeur **Francis Eustache**, docteur en psychologie, directeur d'études à l'École pratique des hautes études et directeur de l'unité E0218 dépendant de l'Inserm, de l'École pratique des hautes études et de l'université de Caen Basse-Normandie (laboratoire de neuropsychologie et GIP Cyceron de Caen) et à Madame **Béatrice Desgranges**, docteur en psychologie, chargée de recherche Inserm dans le même laboratoire et à leur équipe, pour leurs travaux sur le thème « **Pathologie de la mémoire** ».

En 2006

Le **Prix scientifique**, d'un montant de **100 000 euros**, sur le thème « **Pathologie du système visuel** », a été attribué au professeur **José-Alain Sahel**, directeur du laboratoire de physiologie cellulaire et moléculaire de la rétine à l'Inserm, chef de service au Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, directeur scientifique du programme de recherche national sur la vision, coordinateur et directeur scientifique de l'Institut de la vision, pour ses travaux de recherche.

En 2005

Le **Prix scientifique**, d'un montant de **100 000 euros**, sur le thème « **Physiologie et pathologie de l'oreille interne** », a été attribué aux professeurs **Patrice Tran Ba Huy**, chef du service d'ORL de l'hôpital Lariboisière à Paris et **Guy Richardson**, de l'université du Sussex (Grande-Bretagne).

En 2004

Le **Prix scientifique**, d'un montant de **100 000 euros**, sur le thème « **Cellules souches, médecine régénérative et neurosciences** », a été attribué au docteur **Piotr Topilko**, chargé de recherche dans le laboratoire de biologie moléculaire du développement de l'École normale supérieure (Inserm 368, ENS) de Paris, et à son équipe.

En 2003

Le **Prix scientifique**, d'un montant de **100 000 euros**, sur le thème « **L'épilepsie chez l'enfant** », a été remis à M. **Olivier Dulac**, neuropédiatre, professeur de pédiatrie à l'Université Paris V et président de l'association « Recherche génétique des épilepsies », et à son équipe.

En 2002

Le **Prix scientifique**, d'un montant de **100 000 euros**, sur le thème « **La dépression chez les jeunes** », a récompensé M. **Antoine Guedeney**, professeur à la faculté de médecine Xavier Bichat (Paris VII), pédopsychiatre et psychanalyste, dont les travaux portent sur la malnutrition, la dépression précoce, l'attachement, le comportement de retrait et la dépression du postpartum.

En 2001

Le **Prix scientifique**, d'un montant de **400 000 francs** (60 979 61 euros), sur le thème « **Épidémiologie et prise en charge des difficultés des apprentissages fondamentaux chez les jeunes et les enfants** », a été attribué au docteur **Catherine Billard-Davou** pour ses travaux sur les troubles spécifiques et graves de l'apprentissage chez l'enfant et, en particulier, sur la dyslexie.



Fondation Simone et Cino del Duca

(sous l'égide de l'Institut de France depuis 2005)

La **Fondation Simone et Cino del Duca** a pour objet de :

- favoriser la recherche pour lutter contre les maux dont souffre l'humanité, tels que notamment, le cancer, la leucémie, les maladies cardiaques, les handicaps, physiques et mentaux, la famine et la surpopulation ;
- assurer la conservation, la mise en valeur et l'enrichissement du milieu naturel comme du patrimoine scientifique et culturel de l'homme.

La Fondation agit, en France et à l'étranger, par le moyen d'allocations individuelles telles que : bourses, récompenses, etc. qu'elle attribue, en considération de leur seule valeur personnelle, à des hommes et à des femmes de tout âge, tout milieu et toute origine, qu'elle reconnaît comme méritant son appui pour aider à la réalisation de son but. La Fondation pourra aider par ses subventions tout organisme à but non lucratif, à caractère privé, semi-public ou public.

Chaque année, elle attribue un **Grand prix scientifique d'un montant de 300 000 euros** ainsi qu'un **Grand prix mondial de 300 000 euros également**.

En 2009

Le **Prix scientifique, de 300 000 euros**, sur le thème « **les mathématiques et leurs applications** » récompense le **Professeur Michael Harris** et son équipe, enseignant – chercheur de Mathématiques à l'Université Paris VII, membre senior de l'Institut Universitaire de France, et membre de la Fondation Sciences Mathématiques de Paris, pour ses travaux de recherche sur les « *Représentations automorphes et représentations galoisiennes* ».

Le **Prix mondial, de 300 000 euros**, récompense **Monsieur Milan Kundera**, écrivain romancier d'origine tchèque et naturalisé français depuis 1981.

Le **Prix d'archéologie, de 200 000 euros**, est attribué à **Jacques Des Courtils**, directeur de mission archéologique, pour ses recherches menées sur le site de Xanthos-Létôon, en Turquie.

Membres du jury du Prix scientifique

- M. Jean Salençon, Président de l'Académie des sciences
- M. Jean-Michel Bony, de l'Académie des sciences, section mathématiques
- M. Etienne Ghys, de l'Académie des sciences, section mathématiques
- M. Gérard Laumon, de l'Académie des sciences, section mathématiques
- M. Roger Balian, de l'Académie des sciences, section de physique
- M. Alain Benoît, de l'Académie des sciences, section physique
- M. Denis Jérôme, de l'Académie des sciences, section physique
- M. Marcel Lesieur, de l'Académie des sciences, section sciences mécaniques et informatiques
- M. Yves Meyer, de l'Académie des sciences, section sciences mécaniques et informatiques
- M. Olivier Pironneau, de l'Académie des sciences, section sciences mécaniques et informatiques
- M^{me} Françoise Combes, de l'Académie des sciences, section sciences de l'univers
- M. Jean-Louis Le Mouél, de l'Académie des sciences, section sciences de l'univers
- M. Hervé Le Treut, de l'Académie des sciences, section sciences de l'univers
- M. Jean-Pierre Demailly, de l'Académie des sciences, expert section mathématiques

- M. Gilles Pisier, de l'Académie des sciences, expert section mathématiques
- M. Wendelin Werner, de l'Académie des sciences, expert section mathématiques
- M. Jean Dercourt, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

Membres du jury du Prix mondial

- M^{me} Hélène Carrère d'Encausse,
Secrétaire perpétuel de l'Académie française
- M. Valéry Giscard d'Estaing, de l'Académie française
- M. Jean Salençon, de l'Académie des sciences
- M. Michel Mohrt, de l'Académie française
- M. Pierre-Jean Remy, de l'Académie française
- M. Marc Fumaroli, de l'Académie française
- M. Jean Marie Rouart, de l'Académie française
- M^{me} Florence Delay, de l'Académie française
- M. Yves Pouliquen, de l'Académie française
- M. Jean-François Jarrige, de l'Académie des inscriptions et belles-lettres
- M. Yves Quere, de l'Académie des sciences
- M. Edouard Brezin, de l'Académie des sciences
- M. Alain Besançon, de l'Académie des sciences morales et politiques
- M. Jean-Claude Casanova, de l'Académie des sciences morales et politiques

Le Prix scientifique 2009, doté de 300 000 euros,

récompense le professeur Michael Harris et son équipe

Fondation Simone et Cino del Duca
(sous l'égide de l'Institut de France depuis 2005)



le professeur
Michael Harris

Né le 28 juin 1954
Adresse professionnelle :
Centre de Mathématiques de Jussieu
Université Paris 7 Denis Diderot, Case Postale 7012
2, place Jussieu, Paris cedex 05
Tél. : (33) 01 44 27 86 78
Courriel : harris@math.jussieu.fr
Site internet : <http://people.math.jussieu.fr/~harris/>

Fonctions actuelles

Michael Harris est un théoricien des nombres, spécialiste des formes automorphes, qui sont des généralisations des séries de Fourier utilisées dans l'étude de phénomènes périodiques. Il travaille actuellement sur le programme de Langlands.

Etudes

1977 *Ph.D. Mathematics, Harvard University.*
1976 *M.A. Mathematics, Harvard University.*
1973 *B.A. Mathematics, Princeton University.*

Parcours professionnel (résumé)

2001-2009 Membre, Institut Universitaire de France.
Depuis 1994 Professeur de Mathématiques, Université Paris 7.
1989-1994 Professeur de Mathématiques, *Brandeis University.*
1982-1989 *Associate Professor of Mathematics, Brandeis University.*
1977-1982 *Assistant Professor of Mathematics, Brandeis University.*

Prix et Distinctions

2001-2009 Membre, Institut Universitaire de France.
2009 Grand Prix Scientifique de la Fondation Simone et Cino del Duca (avec l'équipe *formes automorphes*)
2008 *Samuel Eilenberg Professor, Columbia University.*
2006 Grand Prix Sophie Germain de l'Académie des Sciences.

2005 *Distinguished Ordway Visitor, University of Minnesota.*
2004 *Distinguished Lecturer, UCLA.*
2004 *Ellis Kolchin Lecturer, Columbia University.*
2002 Conférencier invité, Congrès International de Mathématiques, Pékin.
2000 Conférencier invité, Congrès Européen de Mathématiques, Barcelone.

Autres activités scientifiques et administratives

Depuis 2001 Chef du projet, « Formes automorphes » à l'intérieur de l'Institut de Mathématiques de Jussieu, UMR 7586 du CNRS.
2006 Co-organisateur, Séminaire de Théorie des Nombres Paris-Londres.
2006 Co-organisateur, Ecole d'été franco-asiatique de géométrie algébrique et théorie des nombres.
2006 autour des motifs, séance « formule des traces et formes automorphes ».
2006 Co-organisateur du colloque « Conference on p-adic methods in modular forms ».
Depuis 2003 Membre, comité scientifique, *Institute of Mathematical Sciences at Zhejiang University, Hangzhou, Chine.*
2003 Co-organisateur du colloque « Représentations p-adiques/modulo p de groupes p-adiques » au CIRM.
2000-2003 Co-responsable du projet « Automorphic Forms » du réseau européen (RTN Network) « Arithmetic Algebraic Geometry ».
2000 Co-organisateur du semestre « Formes automorphes » de l'Institut Henri Poincaré.
1996-2000 Coordinateur du projet « Automorphic Forms » du réseau européen (TMR Network) « Arithmetic Geometry ».
1997 Co-organisateur, « La guerre des sciences n'aura pas lieu : autour de l'affaire Sokal, » HPMP, Institut Henri Poincaré.

Résumé des activités scientifiques

Un parcours singulier

Michael Harris obtient son doctorat de mathématiques à l'Université de Harvard en 1977, à l'âge de 23 ans. Il commence sa carrière comme assistant professor à *Brandeis University* (Massachusetts), où il est nommé professeur à partir de 1982. Durant ses 17 années d'enseignement à Brandeis, il effectue également des séjours dans plusieurs universités américaines ou étrangères : l'université (palestinienne) de Bethléem, *Columbia University*, les universités françaises Paris VII et Orsay, ou encore l'Institut Steklov de Moscou. A la fin des années 1980, il participe à l'organisation d'un programme de coopération avec les universités nicaraguayennes dans le cadre de la revue *Science for the people*.

Dès le début de sa carrière, Michael Harris porte ses recherches sur l'arithmétique des formes automorphes, une branche de la théorie des nombres en lien avec la théorie des représentations et la géométrie algébrique. Ses contacts avec de nombreux mathématiciens parisiens l'amènent à travailler plus directement sur les conjectures de Langlands et à s'installer à Paris en 1994, où il devient professeur à l'université Paris-Diderot (Paris VII). En 2001, il est nommé à l'Institut Universitaire de France.

Ses travaux sur la conjecture de Langlands locale, et en particulier la solution qu'il établit avec Richard Taylor, lui valent d'être invité comme conférencier en 2000 à Barcelone au Congrès Européen de Mathématiques, puis en 2002 à Pékin au Congrès International de Mathématiques – le rendez-vous mathématique le plus important au niveau mondial, au cours duquel sont notamment remises les médailles Fields.

En 2005, Michael Harris reçoit le Grand Prix Sophie Germain de l'Académie des Sciences. En 2007, il obtient conjointement avec Richard Taylor le prestigieux Prix Clay, en récompense de leurs travaux sur la conjecture de Sato-Tate, qu'ils ont démontrée en collaboration avec Laurent Clozel et Nick Shepherd-Barron.

Aujourd'hui, Michael Harris poursuit ses recherches au sein du projet Formes automorphes de l'Institut de Mathématiques de Jussieu, à Paris. Il s'exprime en ces termes au sujet de sa discipline : « La réflexion mathématique est une activité dont chacun de nous est capable et qu'on retrouve dans toutes les civilisations. Si elle n'est pas gâchée par un

mauvais enseignement ou par l'obsession du rendement immédiat, l'expérience des mathématiques se révèle la source d'un grand plaisir et d'une liberté incomparable. L'importance de notre travail, au-delà de ce que nous pouvons apporter à la résolution des problèmes de notre discipline, est aussi de montrer la possibilité d'organiser sa vie autour d'une activité libre et libératrice. »

Mathématiques et Philosophie

Depuis une dizaine d'années, Michael Harris s'intéresse également à la philosophie des mathématiques, à laquelle il propose une présentation plus proche de la pratique des mathématiciens, en essayant par exemple de comprendre sous quelles formes les techniques narratives font partie du raisonnement mathématique. En 2007, il a participé au colloque *Mathematics and narrative*, qui réunissait philosophes, mathématiciens, écrivains et historiens sur le sujet. Il a également apporté une contribution philosophique à l'ouvrage *The Princeton Companion to Mathematics* (Princeton University Press, 2008).

Le programme de Langlands

Michael Harris a consacré la majeure partie de sa carrière aux applications arithmétiques des formes automorphes, suivant l'initiative de Shimura et Langlands. Plus récemment il s'est intéressé aux démonstrations de théorèmes de modularité, dans le style de Wiles et Taylor.

Parmi ses nombreux résultats, on peut relever, sur des sujets correspondant aux thèmes du projet récompensé :

- la construction de la **correspondance de Langlands locale pour $GL(n)$** ;
- la **démonstration de la conjecture de Sato-Tate**, pour laquelle il a reçu avec Richard Taylor le *Clay Research Award* en 2007 ;
- ses travaux sur les **valeurs spéciales des fonctions L automorphes, les fonctions L p-adiques, et la rationalité de la correspondance thêta** ;
- et enfin son étude de la **cohomologie du bord des variétés de Shimura**.

Actuellement, Michael Harris travaille sur le programme de Langlands, un domaine de recherche initié par Robert Langlands en 1967, qui cherche à unifier la théorie des nombres avec des techniques qui trouvent leurs origines dans la physique classique et quantique.

Depuis Evariste Galois (XIX^e siècle), l'étude des équations à coefficients rationnels (par exemple $x^5 + 37x^4 - 1 = 0$) est intimement liée à celle des groupes, ce qui induit une nouvelle façon de comprendre la structure profonde d'une telle équation. Le programme de Langlands établit entre autres une symétrie entre d'une part la théorie de Galois et d'autre part la théorie des formes automorphes.

Le projet Formes automorphes

Le projet Formes automorphes est l'incarnation actuelle d'une tradition qui, depuis 40 ans, a fait de Paris un des centres mondiaux de recherche sur le programme de Langlands. L'équipe qui entoure Michael Harris se compose de chercheurs de l'Institut de Mathématiques de Jussieu : Marie-France Vignéras, Colette Moeglin, Jean-François Dat, Pascal Boyer, Christophe Cornut et Alberto Minguez.

Les méthodes introduites par Andrew Wiles et Richard Taylor, et la résolution par Gérard Laumon et Bao-Châu Ngô d'un des principaux obstacles identifiés par Langlands à la réalisation de son programme, ont permis des progrès considérables ces dix dernières années. Par exemple, la démonstration de la Conjecture de Sato-Tate par Michael Harris, avec Laurent Clozel, Nick Shepherd-Barron et Richard Taylor, permet une approche statistique aux solutions des équations cubiques comme celle mentionnée plus haut. Les travaux actuels du projet Formes automorphes visent à généraliser les résultats récents pour permettre de traiter des équations de dimension supérieure. Par ailleurs, les membres du projet Formes automorphes sont en train de rédiger une série de livres sur les techniques du programme de Langlands qui devraient servir de référence de base pour la prochaine génération d'étudiants.

Un prix pour quoi ?

En mathématiques, les plus grands résultats sont souvent nés de stimulation, de rencontres et d'échanges directs entre les meilleurs spécialistes internationaux. Le Prix permettra de créer de telles opportunités, en finançant des invitations à des séminaires ou pour des séjours de recherche répondant aux besoins des chercheurs, c'est à dire, en offrant des propositions de travail et de rencontres attractives, avec des durées de séjours optimales et renouvelables ainsi qu'une véritable prise en charge matérielle (en accord avec les standards internationaux) pour des collaborations les plus fructueuses possible.

Principales publications

- ◆ (with N. Shepherd-Barron, R. Taylor) *A family of Calabi-Yau varieties and potential automorphy*, Ann. Of Math., in press.
- ◆ 2008 (with L. Clozel, R. Taylor) *Automorphy for some l -adic lifts of automorphic mod l Galois representations*, Publ. Math. IHES.
- ◆ 2001 (with R. Taylor) *The geometry and cohomology of some simple Shimura varieties*, Annals of Mathematics Studies.
- ◆ 1997 *L-functions and periods of polarized regular motives*, J.Reine Angew. Math. 75-161.
- ◆ 1997 *Supercuspidal representations in the cohomology of Drinfel'd upper half spaces; elaboration of Carayol's program*, Inv. Math. 75-119.
- (with S. Zucker) *Boundary cohomology of Shimura varieties*,
- ◆ 1994 I: *coherent cohomology on the toroidal boundary*, Ann Sci.. ENS. 249-344 ;
- ◆ 1994 II: *mixed Hodge structures*, Inv. Math. 243-307 ;
- ◆ 2001 III: *Coherent cohomology on higher-rank boundary strata and applications to Hodge theory*, Mémoires de la SMF.
- ◆ 1993 *L-functions of 2 by 2 unitary groups and factorization of periods of Hilbert modular forms*, JAMS 637-719.
- ◆ 1991 (with S. Kudla) *The central critical value of a triple product L-function*, Ann. of Math. 605-672.
- ◆ 1990 *Automorphic forms of d -bar -cohomology type as coherent cohomology classes*, J. Diff. Geom. 1-63.
- ◆ 1981 *Special values of zeta functions attached to Siegel modular forms*. Ann Sci.. ENS. 77-120.
- ◆ 1979 *Systematic growth of Mordell-Weil groups of abelian varieties in towers of number fields*. Inv. Math. 123-141.

Le Prix mondial 2009,
doté de 300 000 euros,

récompense l'écrivain Milan Kundera

Fondation Simone et Cino del Duca
(sous l'égide de l'Institut de France depuis 2005)



*Monsieur
Milan Kundera*

Né en 1929 en Tchécoslovaquie
Attaché de presse Gallimard
Pierre Gestede
Tél. : 01 49 54 42 54
Courriel : pierre.gestede@gallimard.fr

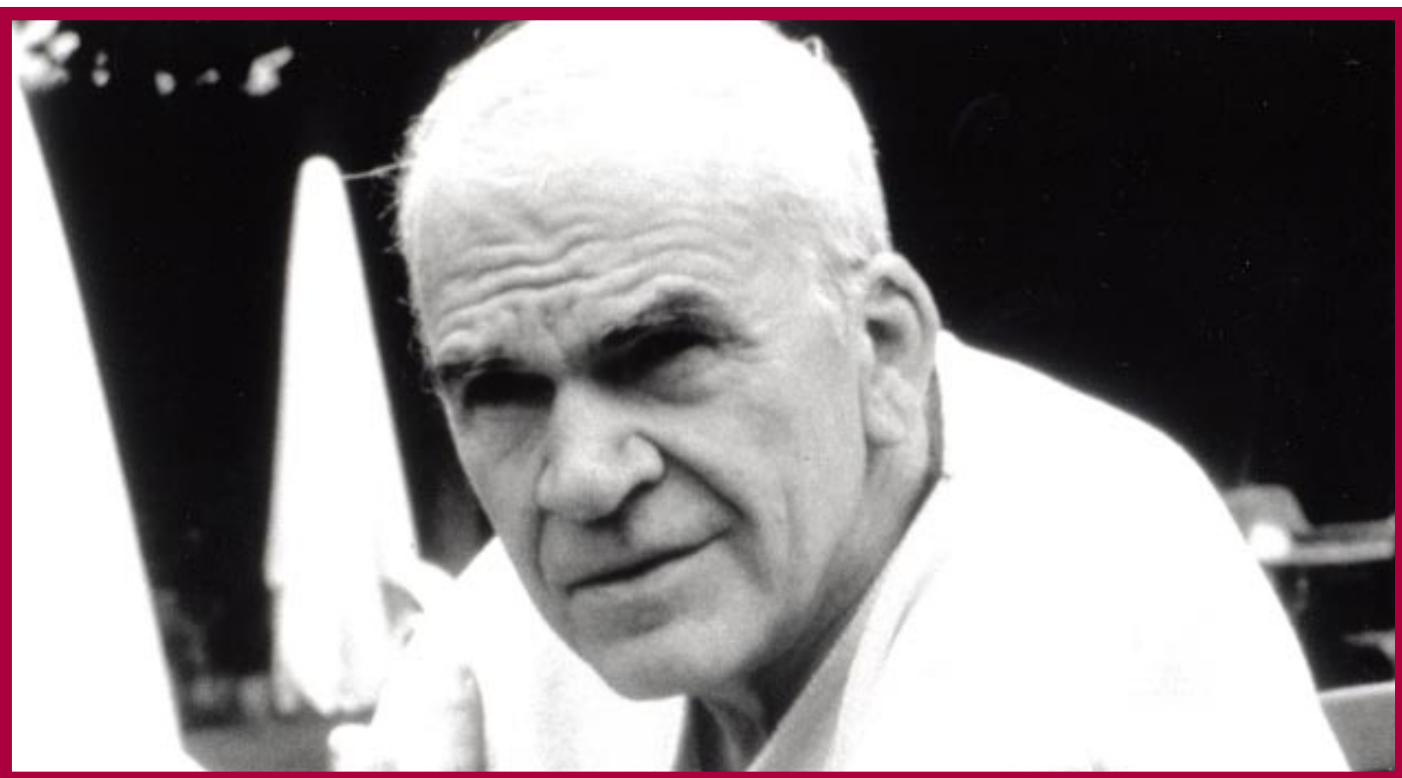
Milan Kundera : « biobibliographie »

Milan Kundera est né en Tchécoslovaquie. C'est là qu'il a édité ses nouvelles, *Risibles amours* (écrites entre 1958 et 1968), et son premier roman *La plaisanterie* (achevé en 1965, publié en 1967). Après l'invasion russe de 1968, ses livres ont été interdits dans son pays natal et sa maison d'édition principale est alors devenue (et pour toujours) Gallimard, qui publie en 1973 la première édition de son second roman *La vie est ailleurs* (achevé en Tchécoslovaquie en 1969). En 1975, Kundera s'installe définitivement en France.

Bientôt déchu de la nationalité tchèque, il devient citoyen français. En 1976, Gallimard édite *La valse aux adieux* (achevé six ans plus tôt en Tchécoslovaquie), puis les autres romans que l'auteur écrit dans sa nouvelle patrie : *Le livre du rire et de l'oubli* (1979), *L'insoutenable légèreté de l'être* (1986), *L'immortalité* (1990). Entre 1985 et 1987 il revoit entièrement les traductions françaises de tous ses livres qui, dès lors, auront pour lui la même valeur d'authenticité que le texte tchèque.

Ses trois derniers romans, *La lenteur* (1995), *L'identité* (1997) et *L'ignorance* (2000), sont écrits en français, de même que le sont ses quatre livres d'essais : *L'art du roman* (1986), *Les testaments trahis* (1993), *Le Rideau* (2005) et *Une rencontre* (2009).

Des traductions de tous les ouvrages de Kundera sont publiées dans le monde entier.



Extraits d'entretiens accordés pour le film de présentation de Milan Kundera, lauréat du Prix Mondial 2009 de la fondation Simone et Cino del Duca

Michel Déon, de l'Académie française

« Milan Kundera est un grand écrivain français, la France a été pour lui une renaissance. »

« Lorsque je l'ai rencontré par l'intermédiaire de notre éditeur commun, Gallimard, cela a été une véritable étincelle, un choc. »

« Il a une connaissance extraordinaire du monde littéraire, il a produit une œuvre majeure que tous les écrivains devraient lire »

« Il est ainsi l'auteur de dix titres magiques qui continuent de trouver une large audience en France et à l'étranger. »

« J'admire son grand sens musical, il aime beaucoup l'opéra et ce sens de la musique baigne son œuvre. Il explique l'art du tempo par lequel doit passer tout bon roman. Toute son œuvre est éclairée par cette explication musicale. »

« Ces livres en français sont l'essence de la littérature contemporaine, il maîtrise remarquablement la langue française. »

« Changer de langue, c'est changer de pensée. Le Retour est un livre capital une nouvelle approche du roman, de la littérature et de la musique, il ne l'aurait pas fait de la même façon en tchèque. »

« Milan Kundera s'est toujours tenu à l'écart mais ce n'est pas un sauvage, c'est l'homme le plus généreux que j'ai rencontré dans ma vie. »

« Le prix mondial Cino del Duca est donc un hommage rendu à un grand homme, un grand écrivain, quelqu'un de beau, de pur, de droit, c'est du cristal. Cet honneur fait à Milan Kundera est la justification de sa probité et de sa grande intelligence. »

Jean-Marie Rouart de l'Académie française

« Ce qui est passionnant dans l'œuvre de Milan Kundera, c'est quelle exprime la position de l'artiste face au totalitarisme par un autre moyen que celui employé par Soljenitsyne : l'ironie. Il a voulu désamorcer l'horreur du totalitarisme non par l'humour mais bien par l'ironie. »

« Sa façon de poser la question de l'homme moderne dans le totalitarisme fait sa présence et son universalité. Il dénonce l'imposture de ce régime qui a trahi les espérances. »

« La grandeur et la beauté de l'œuvre de Milan Kundera résident ainsi dans cet équilibre entre le noir et la légèreté. »

« Il est également marqué par une réflexion sur la littérature qui l'a précédé et par une volonté de conjurer l'impossibilité d'écrire après Balzac et Proust. »

« Ces livres sont très complets, polyphoniques, chacun de ses grands romans sont comme des symphonies avec des partitions diverses. »

« La distinction qui lui est accordée rentre dans cette leçon d'humanisme moderne du prix mondial Cino del Duca qui a été donné à de grands écrivains*. »

« La qualité de son œuvre réside dans cette présence qui touche l'homme moderne en prise avec le malheur, affres du totalitarisme et du communisme. »

« Cette œuvre est une œuvre de liberté, c'est une œuvre d'art. »

« Cette œuvre du noir, au bout du compte, redonne espoir et c'est une belle chose pour la littérature. »

* tels Jean Anouilh, Léopold Sédar Senghor ou Jorge Luis Borges

Marc Fumaroli, de l'Académie française

« Il y a deux versants dans l'œuvre de Milan Kundera, un versant romancier, avec une œuvre complexe, extrêmement brillante et aiguë, cela relève de la fiction et il est difficile d'analyser cette fonction moderne, très moderne, et surtout un versant critique »

« Je trouve que c'est un critique tout à fait exceptionnel dont il n'y a pas tellement de tels exemples, sauf peut être Céline. »

« Quand il se met à être critique, il est prodigieux car au lieu de faire ce que font les commentateurs ordinaires, au lieu de les situer dans leur contexte, d'essayer de comprendre quelle est leur position à l'intérieur d'une configuration qui a disparu, il s'adresse directement au texte et à l'auteur avec leur sensibilité d'artiste contemporain. »

« On a une lecture sans médiation, directe et très souvent saisissante. »

« Il est difficile de trouver un critique qui a une telle pénétration des œuvres, une fulgurance »

« Milan Kundera n'a pas besoin de reconnaissance, il est connu dans le monde entier, traduit dans le monde entier, c'est un des plus grands écrivains vivants. »

« Le prix mondial del Duca a été fondé dans le but d'achever, de couronner quelqu'un de tout à fait exceptionnel. Alors on ne peut pas trouver un sujet plus adapté à cette définition que Milan Kundera. »

« Cela a beaucoup touché Milan Kundera, qui avait eu des ennuis avec la sortie de son dernier livre. Il a été très content qu'on le récompense pour lui montrer que les français lui étaient solidaires »

Hélène Carrère d'Encausse, de l'Académie française

« Le prix mondial del Duca récompensant l'œuvre d'un littéraire ou d'un humaniste va à la fois à une œuvre et une personnalité exemplaire. »

« Ce prix a pris une importance considérable ces dernières années sous la volonté notamment de Pierre Messmer qui a posé une règle très stricte : ce prix ne peut aller à un membre de l'Institut de France. La rigueur avec laquelle ce prix est décerné est une garantie de la qualité de la récompense de l'année »

« On essaye de dégager non seulement une œuvre mais une œuvre qui porte des leçons pour le monde dans lequel nous vivons, des leçons d'espoir, c'était une des grandes idées de Simone del Duca, une idée élevée du destin de l'homme et de ce que l'on doit offrir comme exemple à la société »

« À cet égard le choix de Milan Kundera est un choix tout à fait exemplaire, le jury est extrêmement fier, c'est un choix qui a été pratiquement unanime car Milan Kundera est un auteur d'une œuvre considérable et multidimensionnelle. »

« Ce n'est pas par hasard s'il a choisi l'exil en France car la France et la littérature française ont été pour lui une terre d'exil intérieur, dans le régime tchèque qu'il ne supportait pas »

« Ce ne fut pas vraiment un exil comme il l'a dit mais plutôt un enracinement en France grâce à la langue française »

« C'est la richesse de sa personnalité intellectuelle, la richesse de son panorama, de son parcours qui lui a permis, sortant de son pays, de se trouver à l'aise dans toutes les langues, car c'est cela la vérité, c'est un personnage universel »

« Milan Kundera est un modèle d'écrivain, un modèle d'esprit libre »

« Une bonne surprise pour le jury est la facilité avec laquelle nous avons organisé avec Milan Kundera sa présence sous la Coupole. »

« L'Académie française avait rêvé d'élire Milan Kundera il y a quelques années, toutes les démarches avaient été faites. Il nous avait répondu être un homme du dialogue mais certainement pas un homme du contact avec le grand public, « je ne peux pas participer à une telle communauté » avait-il dit ».

« À défaut de le recevoir sous la Coupole comme membre de l'Académie française, c'est une très grande joie pour moi de lui remettre ce prix. »

Rétrospective des prix attribués par la Fondation Simone et Cino del Duca

Le Prix mondial Cino del Duca (300 000 euros)

- En 2008, le Prix mondial Cino del Duca a récompensé l'écrivain et essayiste **Mario Vargas Llosa**.
- En 2007, le Prix mondial Cino del Duca a récompensé l'historienne et écrivain **Mona Ozouf**.
- En 2006, le Prix mondial Cino del Duca a récompensé l'écrivain **Jean Clair**.

Le Prix scientifique (300 000 euros)

- En 2008, le Prix scientifique, sur le thème « **Biodiversité et/ou Évolution** », a récompensé **Monsieur Philippe Janvier**, directeur de recherche au CNRS, UMR 5143 Paléobiodiversité et Paléoenvironnements, employé dans le département « Histoire de la Terre » du Muséum national d'Histoire naturelle à Paris, pour ses travaux de recherche consacrés aux questions traitant de la phylogénie et de l'évolution des premiers vertébrés.
- En 2007, le Prix scientifique a récompensé le **professeur Jacques Prost**, directeur général de l'École supérieure de Physique et de Chimie industrielles de la ville de Paris, et le **professeur Jean-François Joanny**, directeur de l'unité de recherche Physicochimie, UMR 168 CNRS-Institut Curie et professeur à l'université Pierre et Marie Curie-Paris VI, pour leurs travaux de recherche sur le thème « Concepts et techniques physiques mis en œuvre dans l'étude du vivant : étude de processus sur les molécules du vivant ».
- En 2006, le Prix scientifique a récompensé **Geneviève Almouzni**, directeur de recherche de l'U.M.R Dynamique nucléaire et plasticité du génome à l'Institut Curie à Paris, pour ses travaux, dans le domaine de la génétique, sur l'organisation en trois dimensions du génome dans le noyau des cellules eucaryotes. Deux contrats de travail à durée déterminée de 32 000 euros chacun ont été attribués à des postdoctorants de son laboratoire.

Le Prix d'archéologie (200 000 euros)

- En 2008, le Prix d'archéologie a été attribué à la **mission franco-saoudienne de Madâ'in Sâlih** pour la campagne de fouilles de l'antique Hégra dirigées par Madame Laïla Nehmé.
- En 2007, le Prix d'archéologie a été attribué à la **maison archéologique** dirigée par Monsieur Jean-Yves Empereur, ayant en charge la citerne El-Nabih à Alexandrie en Égypte.
- En 2006, le Prix d'archéologie a été attribué à la **DAFA (Délégation archéologique française en Afghanistan)**, dirigée par Roland Besenval.