

Cher William,

En ce premier février 2024, le jour est venu de vous recevoir dans notre Académie vétérinaire de France. Vous êtes par ailleurs membre de l'Académie américaine de médecine. C'est dire combien vous n'aviez pas besoin de nous rejoindre pour témoigner de votre excellence scientifique. Vous êtes animé par des considérations humanistes et confraternelles.

Vous êtes né à Barnet dans la banlieue de Londres le 11 février 1971. Vous êtes d'origine colombienne par votre père et française par votre mère. Vous vivez quatre années à Londres avant que, en 1975, votre famille ne rejoigne l'Amérique latine, la Colombie puis le Vénézuéla. En 1983 votre famille se rapatrie en France. Vous avez douze ans et vous êtes accueilli par vos grands-parents maternels à Saint-Maur-des-Fossés. C'est au lycée Marcelin Berthelot que vous faites toute votre scolarité secondaire jusqu'au baccalauréat scientifique et votre année de classe préparatoire pour les Écoles Nationales Vétérinaires. Vous intégrez l'École Nationale vétérinaire d'Alfort en 1990.

En réalité dès l'âge de raison que vous avez à l'esprit de devenir vétérinaire. Vous avez un oncle paternel diplômé du Royal Veterinary College. En 1974 il émigre au Canada et vous lui rendez visite quelques étés pendant votre jeunesse. Son enthousiasme pour sa profession aura une influence déterminante sur vous. Vous connaissez les animaux. Vous vivez avec un chien dans votre famille en Colombie. Pendant vos vacances en France, dans la famille maternelle en Haute-Savoie, non loin d'Annecy, vous vivez à la campagne. On y élève des vaches de la race Abondance. Vous allez jusqu'à pratiquer la traite du soir. Vous aimez ce cocktail fait de chaleur animale et de chaleur humaine. Vous souhaitez vous orienter vers un travail manuel exercé en plein air. La profession vétérinaire vous tend les bras.

Pourtant tout ceci ne dit rien de ce que sera votre vie professionnelle. Pendant votre cursus alforien vous allez successivement ouvrir et fermer des portes. Vous gardez le meilleur souvenir de votre premier stage dans une exploitation de bovins charolais dans le Morvan. En deuxième année sous la houlette du Professeur Dominique Grandjean vous faites un stage en Recherche-Développement chez Royal canin à Vannes. En étudiant le potentiel des probiotiques dans l'alimentation du chien vous découvrez le travail en équipe avec la convergence de compétences multiples. Ce sera un facteur fort de votre orientation définitive. La vie en commun et la force d'une équipe sont des valeurs que vous avez connues aussi bien dans le scoutisme qu'en jouant dans l'équipe de rugby de l'École d'Alfort. En troisième année c'est l'expérience attendue de l'exercice rural. Vous retrouvez à Thônes, en Haute-Savoie, l'environnement humain qui vous avait séduit plus jeune. Les visites en plein mois de février peuvent nécessiter de marcher raquettes aux pieds pour rejoindre l'exploitation agricole. Malheureusement, le travail technique du vétérinaire rural connaît des limites économiques qui vous frustreront. En optionnelle de quatrième année c'est vers la médecine des animaux de compagnie que vous vous retournez. Très vite c'est l'ophtalmologie qui vous séduit. L'œil est un organe directement accessible. Il vous émerveille tant extérieurement que par sa transparence et les fabuleuses couleurs de l'iris ou du fond d'œil chez nos animaux domestiques. Il y a aussi la fragilité de la vascularisation superficielle de la rétine, de pronostic sombre lorsqu'elle disparaît. Vous effectuez un stage chez Marc Simon et Éric Déan qui pratiquent cette discipline. Vous découvrez une spécialité à la fois médicale et chirurgicale. Au cours de votre internat vous vous intéressez spécialement à l'ophtalmologie. Vous saisissez

l'opportunité de votre Service militaire pour compléter votre formation aussi bien en microchirurgie qu'en immunologie, biostatistique et biologie moléculaire à l'occasion d'une Maîtrise en Sciences biologiques et médicales. En réalité vous apprenez là le langage des sciences. Le Professeur Clerc vous offre à Alfort un poste de résident du collège européen des vétérinaires ophtalmologistes, formation en trois ans au cours de laquelle vous suivez à Madison, dans le Wisconsin (USA), le Basic Science course en ophtalmologie vétérinaire. Vous en revenez avec l'idée d'explorer le phénotype électrorétinographique de la colonie alfortienne des chiens Golden retrievers atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. Ce sont déjà les rétinopathies héréditaires qui vous intriguent. C'est auprès de Gisèle Soubrane chef de service d'ophtalmologie au centre Hospitalier Universitaire « Henri Mondor » de Créteil que vous prenez conscience de maladies similaires chez l'homme. Vous êtes frustré d'entendre trop souvent les médecins expliquer à leurs patients atteints de différentes rétinopathies, héréditaires ou pas, qu'il n'y a pas de traitement. Vous passez avec succès votre examen du Collège européen d'ophtalmologie. Cependant vous ne vous imaginez pas travailler seul et en libéral dans la spécialité. Une carrière dans l'industrie pharmaceutique est alors envisageable, vous n'excluez pas une carrière académique pourvu que vous puissiez travailler sur la rétine. En 1999, avec Gaëlle qui deviendra bientôt votre épouse, vous partez explorer les possibilités d'intégrer dans le cadre d'un doctorat de troisième cycle l'un des trois ou quatre laboratoires universitaires de la côte Ouest des Etats-Unis réputés pour leurs travaux de recherche sur les traitements des maladies rétinienne. Aucune place ne s'offre vraiment à vous. Par bonheur, Gustavo Aguirre alors à l'université de Cornell, qui est un pionnier dans l'identification de gènes en cause dans plusieurs rétinopathies héréditaires chez le chien a vent de votre projet par un collègue américain que vous aviez visité. Vous rencontrez le Professeur Gustavo Aguirre lors du Congrès de la World Small Animal Veterinary Medical Association à Lyon en 1999. Il vous propose d'intégrer son laboratoire de Cornell, dans l'Etat de NY. Une toute nouvelle équipe de recherche sur les traitements des maladies rétinienne vient de se constituer. Vous l'intégrez et pendant 6 ans, dans le cadre de votre Doctorat en philosophie (PhD) vous travaillez entre autres sur le mécanisme d'action du Ciliary Neurotrophic Factor, le CNTF, un facteur de neuroprotection rétinienne capable de stopper le processus de mort cellulaire des photorécepteurs. Lorsque en 2004 Gustavo Aguirre, après onze années passées à Cornell, retourne à l'Université de Pennsylvanie à Philadelphie vous le suivez. Il travaillera sur la rétinite pigmentaire RPE65 et vous terminerez votre thèse de Science à ses côtés. Vous continuerez en particulier à étudier l'effet qu'ont des injections intravitréennes de CNTF dans deux modèles canins de dégénérescence rétinienne. En 2006 vous êtes recruté comme Professeur assistant en Ophtalmologie à l'école vétérinaire de l'université de Pennsylvanie, en 2014 vous obtenez la titularisation et le titre de Professeur Associé, puis en 2018 celui de Professeur d'ophtalmologie. Vous dirigez la Division "Thérapies expérimentales rétinienne" mais vous tenez à maintenir une activité clinique et d'enseignement.

Durant toutes ces années, vous travaillez avec de nombreux confrères vétérinaires, Gustavo Aguirre, Andras Komaromy et Greg Acland ainsi que de nombreux chercheurs médecins et universitaires dont notamment les Professeurs Samuel Jacobson et Artur Cideciyan. Les recherches se concentrent sur l'identification des gènes mutés dans de nombreuses rétinopathies héréditaires canines homologues de maladies humaines. Ces chiens sont élevés dans une animalerie unique au monde sous la responsabilité de Greg Acland. Le National

Institutes of Health (NIH) et la fondation « Fighting Blindness » en assurent l'essentiel du financement. Mais vos travaux vont au-delà de l'identification des gènes et de leurs mutations. Ils consistent à caractériser la fonction des gènes mutés et à comprendre les perturbations cellulaires et les mécanismes de mort cellulaire qui en découlent. Reste à établir une stratégie pour rétablir la fonction du gène déficient ou limiter ses conséquences néfastes sur la survie des photorécepteurs. Vous explorez différentes pistes. Il peut s'agir d'une neuroprotection chimique comme celle que donne le CNTF. C'est aussi l'injection en sous-rétinien du gène normal via un vecteur viral adapté, le plus souvent un virus adéno-associé (AAV). En l'occurrence, vous avez travaillé dans la suite des travaux de Gustavo Aguirre qui ont concerné le gène RPE65 dans la dystrophie de l'épithélium pigmentaire. Ce fut la première rétinopathie héréditaire soignée chez l'homme par thérapie génique à la suite des résultats obtenus chez le chien par son équipe. Autres stratégies que vous avez également explorées, l'optochimie et l'optogénétique. Lorsqu'il n'y a plus de photorécepteurs actifs, vous cherchez quand même à trouver une solution en donnant une fonction visuelle aux cellules bipolaires ou aux cellules ganglionnaires. L'optochimie permet de bloquer les canaux ioniques de ces cellules. La stimulation par une certaine longueur d'onde peut ouvrir ces canaux et créer un potentiel d'action. Il y a aussi les espoirs placés dans le recours aux cellules germinales pluripotentes pour différencier de nouveaux photorécepteurs dans les stades tardifs de dégénérescence rétinienne.

Ainsi, vous avez caractérisé un modèle d'amaurose congénitale de Leber causée par une mutation du gène type 5 du Néphronophtisis, **NPHP5/IQCB1** chez le Staffordshire terrier et à l'origine d'une ciliopathie des photorécepteurs. Vous avez expérimenté l'apport du gène canin et humain par différents sérotypes d'AAV et obtenu l'expression de chacun de ces transgènes dans les photorécepteurs. La dégénérescence des bâtonnets en est alors stoppée et les cônes reconstituent leur segment externe permettant de récupérer une fonction électrorétinographique et une fonctionnalité visuelle des cônes. Ceci est fort important pour une maladie souvent décelée à un stade où seul persiste un îlot de photorécepteurs essentiellement des cônes. La phase 1 clinique devrait être prochainement initiée chez l'homme.

La cécité induite par des mutations du gène de la rhodopsine vous a mobilisé de nombreuses années. Vous avez d'abord contribué à caractériser un modèle spontané canin de rétinite pigmentaire autosomale dominante causée par une mutation dans le gène de la rhodopsine (RHO-aRP) et démontré que l'exposition à la lumière naturelle se révèle toxique chez le chien et est fortement suspectée chez les patients (humains) porteurs de certaines mutations du gène de la rhodopsine. Vous avez d'abord mis au point un protocole permettant de déclencher la maladie et la faire rapidement progresser sous l'effet d'une courte durée d'exposition à la lumière. C'est nécessaire pour apprécier au plus vite l'effet d'un traitement. La mutation a la particularité de créer un gain de fonction avec la synthèse d'une protéine toxique qui détruit les photorécepteurs. Une simple stratégie d'apport d'une copie sauvage du gène de la rhodopsine ne suffirait pas. Votre stratégie a consisté à introduire dans le même vecteur un ADN qui permet l'expression d'un shorthairpin shARN d'interférence qui aboutit au « knock down » de l'ARN muté de la rhodopsine ce qui empêche l'expression de la protéine. Comme l'ARN sauvage est également détruit par ce shARN d'interférence, il est nécessaire de coupler cette stratégie de « Knock down » à une stratégie de remplacement avec une copie du gène de la rhodopsine modifiée génétiquement pour être résistante au shorthairpin

shnRNA d'interférence. Vous avez démontré l'efficacité de cette double approche dans le modèle canin et des études de toxicité devraient conduire à la première phase d'essai clinique chez l'humain.

Vous avez dirigé une équipe pour la mise en oeuvre d'une thérapie génique pour la forme la plus commune de rétinite pigmentaire liée au chromosome X causée par une mutation dans le gène **RPGR** Retinitis pigmentosa GTPase Regulator. C'est une des formes les plus précoces et grave de dégénérescence rétinienne. Cela a été possible aussi à partir d'un modèle canin. Vous avez démontré que l'apport du gène *RPGR* prévenait l'apparition de la maladie et était capable de stopper l'évolution de la maladie même à un stade avancé avec une perte de 50 à 60 % des photorécepteurs. Les essais thérapeutiques humains sont actuellement en phase 3.

Rappelons que vous avez travaillé sur les thérapies géniques du RPE65-LCA2 et la maladie de BEST1

Dans un autre domaine et fruit du « hasard », vous avez découvert une structure anatomique au centre de l'area centralis de la rétine canine qui ressemble à la fovéa chez l'homme et les primates. La fovea est cette zone si importante pour la vision centrale chez l'homme et les primates en raison de la seule présence de cônes en lien direct avec les cellules ganglionnaires. Jusqu'à ce que vous démontriez son existence, il était admis que l'*area centralis* canine ne possédait pas de fovéa.

Je ne citerai pas les nombreuses sociétés savantes auxquelles vous appartenez, les prix qui ont récompensé vos recherches ou les bourses qui les ont financées. Il en sera de même pour les innombrables congrès de recherche en ophtalmologie et les enseignements, plus de 200 dans lesquels vous avez présenté vos travaux ni je ne ferai la liste de ceux-ci dans plus de 70 publications, revues internationales à comité de lecture pour la grande majorité. Ils témoignent d'une force de travail hors du commun.

Je terminerais d'abord en exprimant combien il existe pour vous un continuum entre la recherche et la clinique. Tout au long de votre carrière vous avez maintenu un lien étroit avec les cliniciens. Il s'est exprimé dans votre université mais aussi par votre présence régulière dans les congrès internationaux, notamment ceux de l'European College of Veterinary Ophthalmologists (ECVO), sans citer d'innombrables associations de vétérinaires ophtalmologistes ou intéressés par l'ophtalmologie et structures universitaires d'enseignement à travers le monde. Responsable du comité scientifique de l'ECVO, en 2023 vous avez été responsable du programme scientifique du congrès ECVO, une fierté française.

Pour les cliniciens vétérinaires, vous avez créé à l'école vétérinaire de Penn University un cursus de formation en deux ans en recherche préclinique sur les maladies rétiniennes. Vous les impliquez dans vos travaux de recherche et suscitez ainsi des vocations de chercheurs.

Toute votre recherche sur l'animal s'est faite au profit du translationnel grâce à des modèles animaux. Vous êtes optimiste quant à l'idée que la « recherche translationnelle inverse », un thème que vous avez forgé, permette le retour des recherches humaines au profit de l'animal, et qu'un jour des traitements pour l'atrophie progressive de la rétine chez les chiens et autres espèces animales puissent être disponibles.

En ce jour, soyez le bienvenu dans notre compagnie. Votre participation régulière et à distance aux activités de notre section des sciences cliniques témoigne de votre motivation. Vous participez activement à notre groupe de travail, « Animaux utilisés à des fins scientifiques, des vies qui nous obligent ». Pour l'Académie, vous êtes fortement impliqué dans le One Health et attaché à promouvoir la spécialisation vétérinaire en Europe en nous offrant une ouverture sur la culture scientifique Nord-américaine.

Enfin, je vous ai connu étudiant. En ce moment solennel je me souviens parfaitement de celui qui à l'époque refusait la fatalité de la cécité dans les atrophies rétiniennes canines. Votre parcours professionnel était déjà inscrit dans ce refus. Votre démarche qui a toujours consisté à analyser et à comprendre les mécanismes les plus mystérieux du fonctionnement biologique du vivant jusqu'à pouvoir proposer une stratégie pour corriger les déficiences à l'origine de maladies témoigne de la force de caractère du grand scientifique que vous êtes. Vous faites partie de ceux qui peu nombreux, ont ouvert un nouveau chapitre en thérapie oculaire, la thérapie génique des maladies rétiniennes héréditaires. Votre élection en 2022 s'est faite sous le sceau du bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur. Y-a-t-il plus beau symbole ? Désormais vous êtes chez vous dans notre Académie vétérinaire de France et nous sommes fiers de vous compter parmi nos membres, dans la suite et en compagnie des plus illustres d'entre nous et fait exceptionnel, en compagnie de votre mentor Gustavo Aguirre.