

RÉCEPTION A L'ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE DE SYLVIE RABOT (7 NOVEMBRE 2024)

Discours de réception par Bernard Charley

Monsieur le Président,
Mesdames et Messieurs,
Chers amis,

Chère Sylvie,

C'est dans le Centre de recherche INRA (INRAe à présent) de Jouy-en-Josas que nous nous sommes rencontrés, plus précisément au sein du comité d'éthique en expérimentation animale, commun au Centre de Jouy et à l'Agro-ParisTech, auquel nous avons participé ensemble pendant plusieurs années. Et c'est dans ce cadre que j'ai réalisé que tu étais vétérinaire, ce qui te vaut d'être parmi nous aujourd'hui.

Tu as passé ton enfance en ville, et ta famille n'avait aucun lien avec la profession vétérinaire. Mais comme d'autres de ta génération, c'est par des émissions télévisées animalières, des feuilletons tels que *Daktari*, que tu t'intéresses au monde animal au point de vouloir devenir vétérinaire. Tu entres à Alfort en 1980 et en 2^e année se produit une première rencontre décisive pour la suite de ta carrière : afin de réaliser le stage obligatoire en laboratoire, le Professeur Parodi te donne les coordonnées de notre confrère René Lesel, chercheur au laboratoire INRA d'hydrobiologie de Saint-Pée-sur-Nivelle. Celui-ci te propose un sujet de stage et tu passes ainsi plusieurs semaines à contribuer à un projet de recherche sur la flore microbienne du tube digestif de la truite d'élevage. Tu découvres ainsi la démarche de recherche scientifique, l'ambiance et le fonctionnement d'un laboratoire de recherche, l'INRA, la bactériologie et la flore digestive : comme nous le verrons, cette première expérience orientera toute la suite de ta carrière, ce qui démontre tout l'intérêt de ce genre de stage. En fin de 4^e année, toujours intéressée par la faune sauvage, tu contactes l'IEMVT (futur CIRAD) mais l'absence de débouchés te fait renoncer à cette voie.

À ta sortie d'Alfort tu travailles 3 ans en clientèle canine à Chartres, d'abord à temps plein puis à temps partiel, car tu décides alors de reprendre en parallèle tes études. C'est de nouveau René Lesel qui te conseille de t'inscrire en DEA (Master 2) à Bordeaux, où un cycle Biologie-Santé est accessible directement à la sortie de l'école vétérinaire. Et il te propose également de t'accueillir à nouveau dans son laboratoire sur un projet de recherche sur une bactérie pathogène de la truite : *Yersinia ruckeri*. Ce travail fera l'objet de ton diplôme de DEA en 1986 et de ta thèse de Doctorat vétérinaire en 1988. Tu souhaites te diriger vers la recherche en bactériologie et pour cela tu suis le cours de bactériologie de l'Institut Pasteur. Tu y rencontres une jeune chercheuse qui vient d'être recrutée au Laboratoire d'écologie microbienne (LEM) de Jouy-en-Josas, fondé et dirigé par les « pères » des recherches sur la flore microbienne, Pierre Raibaud et Robert Ducluzeau. Elle t'indique que ce laboratoire recherche un doctorant, tu prends contact et te voilà à l'INRA, dans ce laboratoire, où tu commences par un travail sur l'influence de la flore intestinale du rat sur les enzymes hépatiques du métabolisme des xénobiotiques, travail qui fera l'objet de ta thèse d'université en 1991.

Tu es alors recrutée chargée de recherche toujours dans le même laboratoire qui a grossi et est devenu l'unité d'écologie et de physiologie du système digestif (UEPSD). Tu pars un an en post-doc à Norwich, GB, à l'*Institute of Food Research*. De retour à l'UEPSD, tu y développes pendant une dizaine d'années ton thème de recherche sur le métabolisme de micro-constituants alimentaires par le microbiote intestinal et les effets sur la santé. Toujours curieuse de nouvelles orientations professionnelles, tu réponds positivement à la proposition qui t'est faite d'une mise à disposition pour prendre la responsabilité scientifique d'une start-up de biopharmacie à Clermont-Ferrand, où tu encadres une équipe de recherche et conduis le projet de R&D. C'est une expérience nouvelle qui te motive : développement d'un brevet INRA, essais précliniques, levées de fonds ; mais faute d'un financement suffisant, la start-up cesse son activité au bout d'un an et tu reviens à Jouy où tu feras dorénavant toute ta carrière. À partir de 2010 tu décides d'aborder un domaine nouveau de recherche pour toi et pour ton laboratoire : les relations entre le microbiote intestinal, l'alimentation, le cerveau et les maladies psychiatriques. C'est un sujet très peu abordé à l'époque mais qui maintenant fait l'objet de très nombreuses publications. Pour débiter ce nouveau projet tu dois te former en neurosciences et en sciences du comportement. Tu diriges une nouvelle équipe au sein de la très grosse structure Micalis (Microbiologie de l'alimentation au service de la santé). Tu collabores avec des neuropsychiatres et tu accueilles dans ton équipe deux chercheurs CNRS. Je ne détaillerai pas les résultats de tes recherches en ce domaine qui ont fait l'objet de deux communications en séance académique en 2015 et 2023, d'un exposé en réunion de section 1 en 2021 et des publications correspondantes dans le Bulletin. Tu as publié une centaine d'articles scien-

tifiques, des articles de synthèse et des chapitres d'ouvrages. Tu as été coordinatrice ou partenaire de projets financés par l'UE, l'INRAe, des fondations et des entreprises. Tu as participé à l'organisation de colloques et de cours d'été, notamment en Chine en 2019 et 2021.

En parallèle de ton activité de recherche, tu t'es beaucoup investie dans l'expérimentation animale : parce que vétérinaire, tu es chargée en 2002 de restructurer l'ensemble des installations d'élevage et d'expérimentation d'animaux axéniques (sans germes), rongeurs et cailles, du centre de recherche de Jouy. Il s'agit de regrouper et de diriger plusieurs équipes de techniciens animaliers, de mettre aux normes et d'agrandir les nouveaux locaux dédiés, les salles d'isolateurs (au nombre de 80), d'harmoniser les méthodes, de réaliser l'axénisation de nouvelles lignées animales, d'intégrer la structure au sein de plateformes et de réseaux labellisés inter-organismes, d'en assurer l'autofinancement y compris par la participation à des programmes de recherche nationaux et internationaux.

L'ensemble de ces expertises scientifiques ont totalement justifié ton élection à l'Académie vétérinaire, où tu as rapidement accepté de t'impliquer, d'abord au sein du groupe de travail sur les modèles animaux, puis, plus récemment et de façon beaucoup plus significative, en acceptant la charge essentielle pour notre compagnie de Rédactrice en chef du Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France.

Pour tout cela, merci Sylvie d'avoir fait acte de candidature à l'Académie vétérinaire de France, merci de t'y impliquer et à nouveau bienvenue parmi nous.

Réponse de Sylvie Rabot

Monsieur le Président,
Mesdames et Messieurs les membres de l'Académie vétérinaire de France,
Cher Bernard,

C'est une grande fierté et un grand honneur de me trouver aujourd'hui parmi vous.

Comme l'a dit Bernard, rien ne me prédisposait à devenir vétérinaire et c'est effectivement la télévision, par le biais de documentaires et feuilletons sur les animaux, dont le célèbre *Daktari*, qui a initié cette vocation dès l'enfance. C'est ainsi que, quelques années plus tard, en 1980, j'entre en première année à l'École nationale vétérinaire d'Alfort, dans la même promotion qu'un autre membre de l'Académie, Xavier Montagutelli.

Comme la plupart de mes condisciples, je me destine à devenir vétérinaire praticien. Cependant, le stage de 2^e année, effectué au Laboratoire d'Hydrobiologie de l'INRA à Saint-Pée-sur-Nivelle, au Pays Basque, infléchira cette orientation. Je dois ce stage décisif au Dr René Lesel, qui m'a accueillie à bras ouverts dans son laboratoire, et au Pr Parodi, qui m'avait donné ses coordonnées. J'y découvre le monde de la recherche académique, le plaisir de participer à des expériences pouvant conduire à des découvertes et la rigueur du raisonnement scientifique. Néanmoins, à cette époque, envisager une carrière de chercheur lorsqu'on suit un cursus de formation vétérinaire n'est pas des plus aisés, tant les écoles sont séparées du monde universitaire...

En fin de 4^e année, je rejoins donc en tant que vétérinaire praticien salarié la clinique vétérinaire de Francis et Françoise Houdré, à Chartres, que je fréquente assidûment depuis ma 3^e année d'étude. J'y travaillerai, en clientèle canine, à temps plein pendant une année, puis à temps partiel pendant encore deux ans. Ce fut une excellente expérience, avec des confrères et une consœur dynamiques et passionnés et une atmosphère très amicale.

Mais je ne me vois pas exercer ce métier pendant toute ma carrière. Je reprends contact avec René Lesel ; sur ses conseils avisés, je m'inscris au DEA de Biologie-Santé de l'Université de Bordeaux, accessible aux vétérinaires, médecins et pharmaciens dès la fin de leur formation ; et je fais mon stage pratique au Laboratoire d'Hydrobiologie de Saint-Pée, sous la direction de René, sur le pouvoir pathogène de *Yersinia ruckeri*, agent de l'entérosepticémie hémorragique de la truite. Mon diplôme de DEA en poche, je m'inscris au cours de bactériologie systématique de l'Institut Pasteur pour approfondir mes connaissances dans cette discipline, dans laquelle je souhaite poursuivre, si possible, par une thèse de doctorat. La chance me sourit : je rencontre au cours de cette formation une jeune chercheuse, Lionelle Nugon-Baudon. Récemment recrutée au Laboratoire d'Écologie Microbienne de l'INRA à Jouy-en-Josas, elle va y développer des travaux sur les activités métaboliques du microbiote intestinal (qu'on appelait encore à l'époque flore intestinale). Ce laboratoire est dirigé par Pierre Raibaud et Robert Ducluzeau, pionniers des études sur le microbiote intestinal en France. J'y suis recrutée comme doctorante et, sous la direction de Lionelle Nugon-Baudon et de la responsable de son équipe, Odette Szyt, avec qui je nouerai une longue amitié, je participe à un projet sur le métabolisme bactérien de micro-constituants alimentaires et ses effets sur les enzymes hépatiques du métabolisme des xénobiotiques. Je garde un excellent souvenir de cette période : l'étude du microbiote intestinal et le travail expérimental avec des modèles animaux axéniques sont passionnants ; l'atmosphère du laboratoire est très studieuse mais sait aussi être festive et j'ai des souvenirs inoubliables des repas de fête qui ponctuaient chaque fin d'année : nous étions tous déguisés et le repas était entrecoupé de sketches et de chansons.

En 1991, je suis reçue au concours de chargé de recherche, sur le poste ouvert dans l'équipe d'Odette Szyliet. Après un séjour post-doctoral de quelques mois à l'Institute of Food Research de Norwich, en Angleterre, pour me former en enzymologie, je suis de retour au Laboratoire d'Écologie Microbienne. Entretemps, celui-ci a fusionné avec le Laboratoire de Physiologie de la Nutrition, auparavant dirigé par notre confrère Alain Rérat, qui prenait alors sa retraite. Dans cette nouvelle entité, dénommée Unité d'Écologie et de Physiologie du Système Digestif, j'étudie *in vitro*, à l'aide de simulateurs de tubes digestifs, et *in vivo*, chez des modèles animaux à microbiote contrôlé, le métabolisme bactérien de micro-constituants alimentaires et ses effets génotoxiques et anti-génotoxiques sur la muqueuse intestinale et le foie. La majeure partie de ces travaux se déroulera dans le cadre de projets européens. J'apprécie particulièrement ce contexte, qui me fait ressentir concrètement ce qu'est l'Union européenne et me donne l'impression de participer, à mon niveau, à son développement.

Après dix ans sur cette thématique de recherche, j'aspire à de la nouveauté. Je rejoins ainsi, en 2001, sous la forme d'une mise à disposition par l'INRA, une start-up de biotechnologie, dénommée Digestar et située à Clermont-Ferrand. L'un des projets est de développer un probiotique breveté par l'INRA. En tant que responsable scientifique, mon rôle est de piloter les phases de développement préclinique et de contribuer à présenter les projets aux financeurs potentiels. Malheureusement, l'expérience tournera court au bout d'un an, faute de financement suffisant pour poursuivre l'aventure. Au vu du vivier actuel de start-ups développant des probiotiques, je pense vraiment que nous étions trop précurseurs !

Je décide alors de revenir dans mon laboratoire d'origine. Ce retour a lieu dans un contexte ambivalent : une restructuration mouvementée du laboratoire suite à plusieurs départs entraîne quelques années d'instabilité et de tensions. Mais c'est aussi une période faste qui commence pour la microbiologie intestinale : ce thème de recherche qui, au fond, n'intéressait jusqu'alors qu'un nombre restreint de chercheurs et ne concernait guère, dans le monde médical, que les gastro-entérologues, change de dimension. Le séquençage à haut débit de l'ADN permet désormais de faire l'inventaire des espèces, voire de tous les gènes, présents dans un échantillon de microbiote intestinal, ce qui était auparavant impossible avec les méthodes de culture. Parallèlement, les travaux pionniers de Jeffrey Gordon à l'Université Washington de Saint-Louis aux États-Unis démontrent l'influence du microbiote sur le métabolisme énergétique de l'organisme, c'est-à-dire sur la physiologie en général, au-delà de la sphère digestive. La voie est ouverte pour des études de cohorte chez l'homme, destinées à caractériser le microbiote intestinal dans diverses maladies, et pour des essais de transplantation fécale d'homme à modèle animal pour étudier le rôle du microbiote dans la physiopathologie de ces maladies.

Dans cette période que l'on peut qualifier de « re-découverte » du microbiote intestinal, et profitant de l'intégration de mon laboratoire à l'institut Micalis, très grande unité de 300 personnes dans laquelle je trouve plus de liberté d'action et un environnement scientifique plus riche, j'initie un projet sur les relations entre le microbiote et le cerveau. C'est un sujet qualifié de « à risque », mais c'est justement ce qui le rend intéressant à mes yeux. Je rencontre trois chercheurs, neuropharmacologistes, du Laboratoire de Physiopathologie du Système Nerveux Central à l'Université Pierre & Marie Curie à Paris : Michèle Crumeyrolle-Arias, Valérie Daugé et Laurent Naudon. Nous commençons un projet sur le rôle du microbiote intestinal dans la réponse au stress, en comparant l'axe corticotrope et le comportement de type anxieux de rongeurs axéniques et conventionnels. Les résultats sont spectaculaires et notre publication dans la revue *Psychoneuroendocrinology* rencontre un lectorat très important.

Michèle Crumeyrolle-Arias prend sa retraite peu de temps après et Laurent Naudon et Valérie Daugé me rejoignent en 2010 à l'Institut Micalis, pour constituer avec moi le groupe de recherche « Microbiote et maladies psychiatriques ». S'ensuivront des travaux sur l'effet délétère de certains métabolites bactériens sur la réponse au stress, leur rôle dans les troubles anxio-dépressifs, leurs voies de communication avec le cerveau, leurs mécanismes d'action, la possibilité de réguler la réponse au stress par l'adjonction de probiotiques ou de prébiotiques à l'alimentation. Aujourd'hui nous nous tournons vers l'influence du microbiote sur le neuro-développement, en participant notamment à un projet européen sur l'autisme.

Cette thématique de recherche, que nous avons été seuls à étudier en France pendant quelque temps, m'a amenée à intervenir assez fréquemment dans des formations, sous forme de conférences à des étudiants en Master de neurosciences, ou en organisant des écoles d'été destinées au même public. En particulier, notre groupe a organisé des écoles d'été franco-chinoises avec un institut de neurosciences de l'Académie chinoise des sciences (CAS) situé à Shenzhen.

La plupart de mes travaux de recherche ont eu recours aux modèles animaux axéniques. Il m'a donc semblé naturel de répondre positivement quand, en 2002, la direction de mon laboratoire m'a demandé d'unifier et restructurer les installations expérimentales de rongeurs et oiseaux axéniques, dispersées parmi plusieurs équipes de recherche. Je ne savais pas à l'époque que cette responsabilité durerait plus de 20 ans ! Vingt années très riches, au cours desquelles s'est constituée une équipe technique experte, solide et soudée, avec laquelle j'ai pu doubler la taille des installations, raffiner les conditions d'élevage et d'expérimentation, introduire des innovations techniques, ouvrir l'accès à des équipes extérieures au laboratoire et assurer un auto-financement en participant à des programmes de recherche nationaux et internationaux. Aujourd'hui, l'animalerie axénique de Micalis fait partie d'un réseau inter-organismes baptisé GNOTAnima, soutenu financièrement dans le cadre du plan d'investissement national « France 2030 ». Ce statut et ce soutien soulignent que cette animalerie est devenue une référence dans son domaine. L'activité de responsable d'animalerie a été prenante, pleine d'imprévus, et a parfois empiété sur mon temps de recherche. Cependant, elle a été scientifiquement et humainement passionnante et restera un des meilleurs souvenirs de ma carrière.

La recherche en biologie est une activité éminemment collective. Je suis profondément reconnaissante aux collègues chercheurs, ingénieurs, techniciens et administratifs avec lesquels j'ai travaillé, selon les cas quelques mois ou de nombreuses années. Ils m'ont beaucoup apporté aux plans professionnel et personnel. Ma gratitude va également aux étudiants qui, en mettant tout leur cœur et leur créativité dans les projets de recherche, contribuent largement à leur réussite. J'espère en retour avoir contribué à leur progression professionnelle.

Comme je suis passionnée de culture japonaise, je terminerai par une expression courante au Japon : « 頑張ります (Ganbarimasu) », c'est-à-dire « Je ferai de mon mieux ». Je ferai en effet de mon mieux pour mettre mes compétences au service des missions et des activités de notre Compagnie.

Merci cher Bernard d'avoir suscité et soutenu ma candidature et de m'accueillir aujourd'hui.
Merci chers collègues de l'Académie vétérinaire de France de m'accepter parmi vous.
Et merci à tous pour votre attention.

