

RÉCEPTION À L'ACADÉMIE VÉTÉRINAIRE DE FRANCE DE MONSIEUR WILLIAM BELTRAN (1^{ER} FEVRIER 2024)

Présidence : Monsieur Didier BOUSSARIE

Discours de réception par Monsieur Jean-Pierre JÉGOU

Monsieur le Président de l'Académie vétérinaire de France, Chères consœurs, Chers confrères, Mesdames et Messieurs, 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, 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, à plusieurs reprises l'été, 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 et 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 tournez. 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 ophtalmologistes vétérinaires (ECVO), 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 alforienne 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 des ophtalmologistes vétérinaires. 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 sera 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 États-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 dans l'état de New York, 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 auquel vous aviez rendu visite. 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. 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 thèse de sciences (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.

Lorsqu'en 2004, Gustavo Aguirre, après onze années passées à Cornell, retourne à l'Université de Pennsylvanie à Philadelphie, vous le suivez. Il travaillera sur l'amaurose congénitale de Leber causée par des mutations dans le gène *RPE65* et vous terminerez votre thèse de sciences 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 qu'avec 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 *nephronophthisis*, *NPHP5/IQCB1*, chez le Staffordshire terrier, à l'origine d'une ciliopathie des photorécepteurs. Vous avez expérimenté l'apport des gènes 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-adRP*); vous avez 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 de 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 shRNA* (petit ARN en épingle à cheveux) 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 *shRNA* 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 *shRNA* 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 œuvre 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 graves 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 d'en stopper l'évolution, 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 BEST. 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 fovéa 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 ; je ne dresserai pas non plus 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 terminerai 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, vous avez été en 2023 responsable du programme scientifique du congrès ECVO, une fierté française. Pour les cliniciens vétérinaires, vous avez créé à l'école vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie un cursus de formation en deux ans en recherche préclinique sur les maladies rétinienne. 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 rétinienne 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 rétinienne 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.

Réponse de Monsieur William BELTRAN

Monsieur le Président de l'Académie Vétérinaire de France, chers collègues, Mesdames et Messieurs, mon cher Jean-Pierre,

Qu'il fait bon d'être parmi les siens. Qu'il fait bon d'être de retour, ne serait-ce que pour quelques jours dans ce cher et vieux pays, qui, ne l'oublions pas, donna naissance à notre Art. Je ressens aujourd'hui, alors que vous m'accueillez au sein de l'Académie Vétérinaire de France, cette même émotion d'il y a 34 ans lorsque je passais pour la première fois sous le porche d'entrée de l'École Nationale Vétérinaire d'Alfort. Un mélange d'incrédulité, d'un peu de fierté, mais surtout de responsabilité future envers notre profession ; et, pour cela, Mesdames et Messieurs les Académiciens, je vous suis aujourd'hui infiniment reconnaissant. Mon cher Jean-Pierre, je suis particulièrement touché que ce soit vous qui ayez prononcé ce discours de réception tant vous savez combien je respecte et admire votre curiosité et votre soif de nouvelles connaissances. Quoi de plus respectable que d'enseigner un jour et de s'asseoir le lendemain à côté de son élève sur les bancs d'une faculté de médecine pour continuer à apprendre. Vous comprenez bien évidemment, Jean-Pierre, que, comme tout ophtalmologue, je suis sujet à une condition pathologique, la photophobie, tout particulièrement lorsque je me trouve sous le feu des projecteurs. Je me permettrai donc de répondre à votre discours en réfractant la lumière que vous venez de porter sur ma vie personnelle et ma carrière professionnelle, pour la séparer, via le prisme de ma propre réflexion, en quatre couleurs.

Ces quatre couleurs portent les noms suivants : vétérinaire ophtalmologue clinicien chercheur.

Couleur Vétérinaire : C'est dans le bâtiment où l'on nous enseignait la pathologie de la reproduction (« Patho Sex » à l'époque) que, dès ma première semaine à Alfort, je saisis pleinement l'enjeu de notre profession. Il y avait, exposée dans une large vitrine, une des plus grandes collections que je connaisse de vaginoscopes, permettant de réaliser un examen gynécologique sur une baleine bleue, ou d'observer le cloaque du plus petit colibri d'Amérique du Sud ; et, entre les deux, l'entière du règne animal. Je prends alors conscience que l'enseignement vétérinaire qui m'est dispensé ne consiste pas seulement à apprendre à s'adapter à la diversité, mais à pouvoir « jongler » avec l'infiniment grand et l'infiniment petit : que ce soit observer et comprendre les frictions entre populations animales et humaines et leur environnement, ou étudier les interactions moléculaires dans une

cellule malade. Pendant les quatre années qui suivent, je fais le tour de l'animal, tout en m'exposant à la méthode expérimentale grâce aux Professeurs Henri Brugère et Dominique Grandjean, qui deviendront mes directeurs de thèse vétérinaire. Avec eux, je mesure les fluctuations en électrolytes et gaz sanguins associées à l'effort physique. Je m'exerce tant bien que mal à poser des cathéters carotidiens sur des moutons et à faire des prises de sang sur des chiens de traîneau par -15°C pendant l'édition 1995 de la course de l'Alpirod. Ce que je commence à découvrir, c'est le goût amer que peut avoir l'expérience qui échoue et qu'il faut répéter, et la saveur rare du résultat auquel on ne s'attendait pas.

Couleur Ophthalmologue : C'est au Docteur Marc Simon, un des premiers ophtalmologues vétérinaires français, chez qui je réalise mon stage de 3^e année dans son cabinet du XV^e arrondissement, que je dois de m'avoir ouvert les yeux sur les yeux. En m'apprenant à me servir d'un ophtalmoscope, il fait plus que m'enseigner une discipline qui deviendra plus tard ma spécialité, il me permet surtout de découvrir l'organe du Beau. L'œil, ce microcosme à part entière, offre à celui qui s'y plonge les surprises d'un kaléidoscope. Il est, plus que tout autre, l'organe sensoriel qui permet d'accéder à la Beauté, d'être touché par la Beauté. Au fin fond de l'œil, les photorécepteurs sont, d'une certaine façon, des cellules tactiles capables de nous faire ressentir l'effleurement occasionné par les particules de lumière. Ces fameux « photons » nous viennent des astres les plus lointains, de ces paysages féeriques baignés par la lumière de notre soleil, ou bien des visages rayonnants de ceux qu'on aime. L'ophtalmologue est un homme de l'ombre. Il sait que c'est dans l'obscurité que l'on perçoit le mieux ; que ce soient les scintillements d'étoiles perdues aux confins de la Voie lactée, ou bien ces traînées de poussières inflammatoires dans l'œil qui prennent le nom d'effet Tyndall. L'ophtalmologue sait aussi que notre perception du monde est imparfaite. Quand certains voient une robe bleue dans une vitrine, d'autres ne jurent-ils pas qu'elle est dorée ? En utilisant les mêmes technologies d'optique adaptative qu'emploie l'astronome dans son télescope, l'ophtalmologue d'aujourd'hui parvient à s'affranchir des aberrations optiques de l'œil pour y observer les constellations de cônes et de bâtonnets qui peuplent la rétine.

Couleur Clinicien : Dans le prologue de son roman intitulé « Essai sur la Cécité », José Saramago modifie un proverbe du livre des Conseils (le Qabusname) et résume parfaitement le devoir de celui qui a pour vocation de soigner, et il écrit : « *Si tu vois, observe, et si tu observes alors répare* ». Ce sens de l'observation, j'ai eu le privilège de l'aiguiser auprès de ceux qui furent mes maîtres cliniciens. Je pense en particulier à Dominique Bégon, professeur d'imagerie à Alfort, avec qui j'ai le souvenir d'heures passées à examiner des radiographies, puis de tenter de décrire (parfois en des termes quelque peu poétiques) les variations de contraste de telle ou telle structure anatomique. Me reviennent à la mémoire ces après-midi de consultations d'ophtalmologie que, Jean-Pierre, vous dirigiez dans les sous-sols (évidemment obscurs !) du bâtiment Brion maintenant disparu. Je vous revois, en début de journée, déplacer méthodiquement la table d'examen afin d'être assis le dos contre le mur, toujours droit, esquissant un vague sourire, pour y dispenser l'enseignement clinique le plus important : celui de la rigueur. Et puis, comment ne pas mentionner l'influence déterminante qu'eut sur moi le Professeur Bernard Clerc ? C'était un homme jovial, un enseignant généreux dont on pouvait lire sur le visage la satisfaction qu'il avait à partager ses connaissances, que ce soit avec ses étudiants vétérinaires ou avec ceux déjà sortis qui venaient approfondir leur formation dans le cadre du cours d'ophtalmologie d'Alfort. Il l'avait mis en place peu de temps après son arrivée en provenance de l'École de Lyon, et y faisait intervenir les grands noms de l'ophtalmologie vétérinaire française : vous Jean Pierre Jégou, Gilles Chaudieu, Maurice Roze, Didier Schmidt Morand et bien d'autres. J'ai eu la chance de passer trois années à ses côtés et de devenir le premier vétérinaire français à être inscrit dans le programme de résidanat du Collège Européen des Ophthalmologues Vétérinaires (ECVO). J'y apprendis à observer et à « réparer ». Mais pas tout. Le fond d'œil me soucie. Cette extension du cerveau dans le globe oculaire qu'est la rétine, source de nombreuses formes de cécité, m'intrigue et me frustre. Nous observons, nous diagnostiquons, mais nous sommes incapables de réparer. Mes échappées, que vous avez mentionnées, au service d'ophtalmologie du centre hospitalier Henri Mondor, où patients atteints de DMLA et autres dégénérescences rétinienues ne sont pas mieux soignés que nos chiens atteints d'atrophie progressive de la rétine, finissent par me convaincre. À défaut de pouvoir réparer, il faut comprendre. Je quitte alors la France et pars pour les États Unis.

Couleur Chercheur : C'est à la fin du mois d'août 2000 que je rejoins l'équipe de Gustavo Aguirre pour y entreprendre des études doctorales de 3^e cycle à l'Université de Cornell, persuadé que l'école vétérinaire se trouvait située (tout comme l'est l'école de médecine) au cœur même de Manhattan... Avec une certaine dose d'effacement, je découvre en fait que le campus principal, où se trouve l'école vétérinaire, est à 5 heures de route, dans une petite ville de 25 000 habitants, perdue (le mot est faible !) dans le nord-ouest de la campagne de l'état de New York... J'y découvre les hivers longs, le froid intense, mais commence à y apprendre la démarche scientifique et le langage de la biologie moléculaire. Dans le laboratoire, je m'exerce aux techniques de clonage de gènes, aux réactions PCR, à l'immunohistochimie et, en même temps à la moins glorieuse réalité du métier de chercheur académique : la recherche de financements... Lorsque, le 3 août 1492, il hisse les voiles et quitte le port de Palos de la Frontera en Espagne, Christophe Colomb a déjà accompli la moitié de son projet. Il aura tenté des années auparavant, mais sans trop de succès, de courtiser princes et mécènes pour financer son expédition. Mais ce n'est que lorsqu'il est finalement capable de présenter une histoire innovante, risquée, mais crédible, et surtout attrayante, qu'il obtient d'Isabelle de Castille et de Ferdinand d'Aragon les faveurs nécessaires. Son hypothèse, nous le savons, se révélera incorrecte, et il finira ses jours sans gloire et sans richesse. Peu importe, ses résultats inattendus ouvriront la voie à la découverte du Nouveau Monde par des Amerigo Vespucci, des Ferdinand Magellan et autres Jacques Cartier. Rares sont ceux, dans le milieu de la recherche, qui peuvent se vanter d'avoir posé un jour une clef de voûte à l'édifice de la Connaissance Humaine. La plupart posent des pierres sur les pierres posées par d'autres, mais c'est ainsi que s'élèvent les cathédrales. Et les échafaudages actuels sur Notre Dame de Paris sont là pour nous rappeler que, si les flèches continuent à se lever vers le ciel, c'est parce qu'il existe toujours dans certains corps de métier une tradition : celle de la transmission du savoir. Cette expérience du compagnonnage, je l'ai vécue auprès de celui qui fut et demeure un de mes maîtres : le professeur Gustavo Aguirre. Nous partageons un même sens de la pudeur et je ne dirai donc de lui que quelques mots : ses outils ne sont ni l'équerre, ni le compas, et encore moins le fil à plomb, mais bien la persévérance, la rigueur et la précision, et enfin une générosité

pour laquelle l'adjectif « exemplaire » semble bien insipide. Vous avez, Jean Pierre, élégamment décrit certaines des constructions auxquelles mon équipe s'est attelée ces deux dernières décennies. Elles prennent le nom de diverses thérapies géniques rétiniennes testées chez le chien et en voie d'études chez l'homme. Que ce soit pour les formes de dégénérescences causées par des mutations dans les gènes *RPGR*, *NPHP5*, *BEST1*, ou encore celui de la rhodopsine (*RHO*), nos résultats laissent présager que l'on pourra prochainement prévenir ou stopper la progression de ces maladies avant qu'une cécité complète ne s'installe. Chez des patients pour lesquels le stade de la maladie est trop avancé, le choix d'approches optogénétiques ou bien la transplantation de nouveaux photorécepteurs issus de cellules souches sont un espoir que nous testons actuellement chez le chien.

Et puis, vous avez mentionné la découverte fortuite de la fovéa du chien, cette zone de haute densité en cônes, qui, chez l'homme, soutient l'acuité visuelle. Je ne rentrerai pas dans des détails scientifiques, mais souhaite au travers de cet exemple, que je considère comme une « mini-découverte » (la fovéa du chien ne fait que 100 µm de diamètre), illustrer le goût que peut avoir la première rencontre avec l'inconnu. Elle commence par une coupe histologique de rétine de chien qui, à quelques µm près, aurait pu ne jamais contenir ce que je perçois alors comme une anomalie structurelle sans trop d'importance : un amincissement focalisé de la couche rétinienne qui contient les noyaux des cellules photoréceptrices. Des années plus tard, encore une fois par pur hasard, je fais la même observation dans une autre rétine de chien, et exactement dans la même zone temporelle du fond d'œil. Est-il possible alors que je sois tombé sur l'équivalent anatomique chez le chien de la fovéa humaine ? Cela fait plus de 20 000 ans que l'homme regarde son plus fidèle compagnon dans les yeux et personne n'a encore jamais décrit une telle structure. Me reviennent alors à la mémoire les propos de Georges Louis Leclerc, Comte de Buffon, qui, en 1753, écrivait dans son *Histoire Naturelle des Animaux* : « *Dans la Nature... il ne faut rien voir d'impossible, s'attendre à tout, et supposer que tout ce qui peut être est.* » Je suis alors persuadé que nous venons de découvrir une épave et rêve déjà d'un galion espagnol chargé de trésors. À ce même moment, l'équipe de Simon Petersen-Jones (un ophtalmologue vétérinaire anglais, basé au *Michigan State University*) vient de lancer son expédition et navigue dans les mêmes eaux... Avec son équipe, il cartographie les fonds rétiniens et publie en 2008 ses résultats sur la densité des cônes et des bâtonnets dans l'*area centralis* du chien (Mowat *et al.* *Molecular Vision* 2008, <http://www.molvis.org/molvis/v14/a290>). Je me précipite sur son article et découvre (non sans quelque soulagement !) que, bien qu'ayant navigué juste au-dessus, ses instruments de mesure n'étaient pas suffisamment précis pour détecter « notre épave ». Il nous faudra plus de six ans supplémentaires et faire appel à de nouvelles technologies d'imagerie, telles que la tomographie par cohérence optique (OCT) et la microscopie à photons, pour, enfin, la faire remonter à la surface et découvrir, non pas un chargement d'or et de pierres précieuses, mais, pour reprendre l'expression du célèbre ophtalmologue français Rochon Duvigneaud, un simple « Bouquet de cônes ». Nous publions nos résultats en 2014 et montrons par ailleurs que cette fovéa canine est prédisposée dans certaines races à des dégénérescences héréditaires qui, chez l'homme, causent des lésions fovéo-maculaires (Beltran *et al.* *PLOS One* 2014, doi : [10.1371/journal.pone.0090390](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090390)). Son importance translationnelle est reconnue et contribue à promouvoir un peu plus la valeur des modèles canins dans la compréhension et le traitement des maladies rétiniennes humaines.



William BELTRAN (au centre), avec, à sa gauche, Jean-Pierre JÉGOU, et à sa droite, Didier BOUSSARIE, président de l'AVF en 2024



William BELTRAN (à droite) et Didier BOUSSARIE

Je souhaiterais conclure en disant que ce qui lie ces quatre couleurs (vétérinaire, ophtalmologue, clinicien et chercheur) est la rigueur et la passion que m'ont transmises mes maîtres, le soutien constant que je reçois de mon épouse Gaëlle, la présence de mes enfants (Sibylle et Hippolyte), et la confiance de mes parents (que j'ai la chance ce soir d'avoir auprès de moi). Le travail accompli et les quelques « essais marqués », je les dois aux membres de mon équipe, à mes collaborateurs de l'université de Pennsylvanie et d'ailleurs, mais aussi aux chiens de laboratoire dont les vies imposent respect et reconnaissance.

Être reçu dans votre Compagnie n'est pas tant un titre honorifique qu'un appel au service, mais cela a aussi pour moi un sens plus personnel. Je me souviens il y a 24 ans, lorsque je m'apprêtais à prendre à mon tour le large pour rejoindre le Nouveau Monde, dire à ma Maman : « *Je pars, mais serai de retour dans quelques années.* » Et elle de répondre : « *Non... tu ne reviendras pas.* ». En rejoignant ce soir les rangs de l'Académie Vétérinaire de France, c'est un peu pour moi l'occasion de lui montrer qu'elle n'avait pas... tout à fait raison. Mesdames et Messieurs, je vous remercie.