

Présidence : Monsieur Didier BOUSSARIE

Réception de Monsieur Gustavo AGUIRRE le 1^{er} février 2024

Monsieur le Président de l'Académie vétérinaire de France,
Mesdames et Messieurs les académiciens, Chers collègues, Chères et
Chers confrères, Mesdames, Messieurs, Cher Gustavo,

Je n'aurais pas imaginé il y a une quarantaine d'années, alors que tu nous avais présenté à Montpellier tes premiers travaux chez des chiots Setter irlandais atteints de dysplasie des bâtonnets et des cônes de type 1, avoir l'honneur et le plaisir de prononcer ton discours de réception au sein de la Section recherche-enseignement de l'Académie vétérinaire de France. Tu soulignais que la maladie homologue de cette atrophie progressive de la rétine du chien (APR) était observée chez l'Homme (*Retinitis pigmentosa*, RP) et la souris RD, tes résultats en biochimie cellulaire s'inscrivant déjà dans un cadre de pathologie comparée, à une époque où le concept *One Health* n'était pas encore intégré dans la recherche médicale vétérinaire comme il l'est à présent.

À l'origine, tu te destinais à la pratique équine. Inscrit à l'université de Pennsylvanie, tu intègres l'École vétérinaire dont tu es diplômé en 1968. Durant ta scolarité, ce que tu qualifies modestement de « job d'été » orientera de façon différente et définitive ton parcours professionnel : tu commences des travaux d'électrorétinographie

sous l'autorité de Lionel Rubin, et les poursuit à temps partiel pendant deux années avec le concours de Kirk Gelatt comme anesthésiste. Avec le recul, quelle coïncidence que cette association conjoncturelle de trois des grands noms de l'ophtalmologie vétérinaire et comparée mondiale ! Tu débutes ta résidence en ophtalmologie à Philadelphie, couplée à une activité de recherche, et tu rejoins à son issue l'Institut Wilmer d'ophtalmologie de l'École John Hopkins pour te consacrer à l'étude de la biologie cellulaire rétinienne. En recherche de poste, tu es considéré par l'Université du Michigan comme « trop qualifié », détenteur de connaissances non applicables en médecine vétérinaire et par celle du Minnesota, qui t'avait contacté, comme présentant le défaut de ne pas être titulaire du sésame d'une activité de recherche : le PhD. Tu l'obtiendras en 1975, en biologie cellulaire, à Philadelphie, te donnant ainsi tous les moyens d'associer l'expérience clinique à une recherche universitaire en électrophysiologie rétinienne, appuyée sur de très solides connaissances en biologie cellulaire, qui t'ouvriraient la voie d'une activité particulièrement productive dans l'étude comparée des dégénérescences rétiniennes héréditaires du chien et de l'Homme.

De 1973 à 1986, tu exerces la fonction de Professeur associé d'ophtalmologie à l'École vétérinaire de l'Université de Pennsylvanie, puis de 1986 à 1992 celle de Professeur d'ophtalmologie comparée dans la même université. De 1992 à 2004, tu es nommé Professeur

d'ophtalmologie à l'Institut James Baker de l'Université de Cornell. Depuis 2004, de retour à Philadelphie, tu as le statut de Professeur de génétique médicale et d'ophtalmologie à l'École vétérinaire.

Clinicien curieux, spécialiste de l'anatomie et de la physiologie rétiniennes, tu orientes tes études vers l'identification de modèles canins des RPs de l'Homme. À cette période où les gènes impliqués et leurs mutations n'étaient pas connus, tu avais compris que l'espèce canine, la plus proche de l'Homme par son environnement et son mode de vie, présentait un intérêt majeur. Tu effectuas des croisements entre races canines atteintes d'APR et montras dès 1989 que des phénotypes d'APRs similaires pouvaient résulter de déterminismes génétiques différents ou identiques. Tu soulignais par ailleurs en 1988 que de discrètes variations phénotypiques pouvaient s'exprimer en fonction des races lors de mutation siégeant sur le même locus, élément important dans le dépistage clinique des maladies oculaires héréditaires.

Romain Rolland écrivait que « le hasard sait toujours trouver ceux qui savent s'en servir ». Ton itinéraire professionnel s'inscrit dans le cadre de cet aphorisme, également applicable à ton enfance et ton adolescence. Tu es né à Cuba en 1943, où tes parents ressentirent assez vite le besoin de renforcer ton sens de l'organisation et ton inclination pour les études. Ils t'envoient dès l'âge de 8 ans tous les étés dans un camp militaire pour enfants dans l'Indiana pendant six

années. Ils sont contraints de constater que ces deux objectifs ne sont pas atteints. Fidel Castro prend le pouvoir en 1959 et tes parents décident alors de t'inscrire dans une école privée diplômante située 40 miles au nord de Philadelphie Passionné d'équitation et de moto, tu y réalises que : « sans argent, chevaux ni moto, il n'y avait rien d'autre à faire qu'étudier, ce que tu as trouvé agréable, une vraie surprise ! ». Tu es alors prêt à présenter ta candidature à l'École vétérinaire !

Reprenons le cours de ton étonnante carrière professionnelle à partir de son début, en 1973. Comment, dans le temps qui m'est imparti, présenter un parcours sans équivalent dans le monde de l'ophtalmologie vétérinaire ? Parmi plus de 300 publications revues par tes pairs dans des revues de référence, tu me pardonneras du caractère forcément incomplet de ce survol, dont j'espère qu'il donnera néanmoins un aperçu de ton incroyable trajectoire.

Tes connaissances en anatomie et physiologie rétiniennes, confrontées aux données cliniques de multiples examens oculaires, ont nourri ton projet de caractériser un certain nombre d'APRs canines comme des modèles spontanés des RPs humaines. Tu montrais dès 1989 que des dégénérescences rétiniennes à phénotype comparable peuvent avoir des origines génétiques différentes, et en 1988 qu'une mutation située sur le même locus pouvait s'exprimer

par des phénotypes légèrement différents dans deux races voisines (Cockers américain et anglais).

Ta formation de biologiste cellulaire, tes travaux sur le couple fonctionnel neurorétine-épithélium pigmentaire rétinien, te permettent de confronter une évaluation non invasive de la fonction et de la structure rétiniennes *in vivo* par l'électrophysiologie et la tomographie en cohérence optique aux études morphologiques en microscopie photonique et électronique à transmission et à l'identification des lésions par immunohistochimie. Ainsi, ton équipe précise la nature et la localisation des lésions des articles externes des photorécepteurs rétiniens lors d'APR chez le Chien d'élan norvégien en 2011. Elle établira par ailleurs en 2009 que l'expression morphologique et immunohistochimique dans la rétine était l'objet d'une évolution en fonction de l'âge au cours de la maladie chez des chiens atteints d'atrophie rétinienne liée au chromosome X.

Sachant que des maladies génétiques de l'Homme reconnaissent des affections équivalentes dans l'espèce canine, et que les pedigrees d'étude révèlent que plus de 60% des maladies génétiques du chien sont autosomiques récessives, tu as compris la nécessité qu'il y avait, au bénéfice réciproque des deux espèces, à se doter d'un instrument d'étude dédié à une caractérisation moléculaire des dégénérescences rétiniennes, à une époque où toute étude de référence faisait défaut. En 1997, ton équipe, associée à celle d'Elaine Ostrander, élaborera la

ressource-clé - une carte de liaison - à partir de laquelle il serait possible de positionner les supports de caractères ségrégeant chez les chiens de race. Cette carte de liaison permettait de localiser les caractères d'intérêt et constituait une matrice prête à recueillir des données complémentaires. D'emblée, tu avais pressenti que cet outil serait d'un usage précieux au cas où les familles humaines d'intérêt feraient défaut, mais où des pedigrees canins seraient disponibles pour une maladie homologue. Dès 1998, soit un an plus tard, l'analyse de liaison et la cartographie comparée de prcd-PRA chez le chien et RP17 chez l'Homme établirent l'homologie potentielle de locus dans les deux espèces ; en 2006, la mutation causale identique, dont la séquence exprimée dans la rétine était jusqu'alors inconnue, fut confirmée. En 2000, le même processus avait établi l'homologie entre XLPRA et RP3 chez l'Homme, ainsi que l'identification des mutations responsables dans le gène RPGR (*Retinitis pigmentosa GTPase regulator*).

Dans une soixantaine de races canines, ton équipe a identifié par des études gène-candidat, de liaison et d'association pangénomique, une vingtaine de gènes contenant plus de 20 mutations impliquées dans des APRs. Beaucoup d'entre elles sont associées à des RPs. L'imagerie *in vivo* et *ex vivo* ont permis à ton équipe de montrer en 2014 que la densité en cônes de l'*area centralis* du chien était comparable à celle de la fovéa des Primates haplorrhiniens et que les chiens développant

une APR liée aux mutations des gènes Best 1 ou RPGR exhibaient les lésions les plus précoces au niveau de cette zone analogue à la fovéa, comme l'Homme lors de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) associée aux mêmes mutations.

Dernier point essentiel sur lequel tu n'as cessé d'insister : la corrélation entre génotype et phénotype et ses conséquences pour la recherche. Cette obsession, au sens noble du terme, est le fil conducteur qui t'a mené du diagnostic clinique à la thérapie génique. Tu t'es constamment attaché à montrer combien la caractérisation phénotypique d'une mutation était importante, ce que tes travaux relatifs aux rétinopathies multifocales canines établirent en 2007 dans des races aussi différentes qu'un certain nombre de grands molossoïdes, le Coton de Tuléar et le Berger de Laponie pour la mutation siégeant sur le gène Best 1, laissant présager d'applications fonctionnelles thérapeutiques chez l'Homme. Au contraire, lors de dystrophie des cônes et des bâtonnets du Teckel nain à poil long, un phénotype incertain et une mauvaise corrélation génotype-phénotype discréditaient d'emblée d'éventuelles applications pratiques, du test génétique à la mise en place d'éléments quantifiables dérivés dans le développement d'un protocole de thérapie génique, tels que William et toi nous les avez exposés lors de la séance académique du 17 juin 2021.

Tes publications initiales sur la mutation du gène codant pour la GMP-phosphodiesterase responsable de la rcd1 du Setter irlandais soulignaient qu'elle existait également chez la souris RD ; elles démontraient une physiopathologie similaire à celle observée chez l'Homme dans la maladie homologue. C'était l'étape fondatrice qui te conduisit à positionner ultérieurement certaines APRs canines comme modèles spontanés de référence à des fins d'application thérapeutique chez l'Homme. Tu as établi le premier que le transfert d'ADN complémentaire sain de la β -glucuronidase par un vecteur rétroviral à une culture de cellules d'EPR mutant inversait le processus pathologique, et que les phénotypes oculaires malades de modèle animaux de mucopolysaccharidoses de types 1 et 7 pouvaient être corrigés par une thérapie génique systémique ou une transplantation de moelle osseuse en 2007. Ces études posaient des bases solides au projet de thérapie génique chez des chiens affectés d'APRs homologues de RPs chez l'enfant, concrétisées par la restauration de la fonction visuelle des bâtonnets et des cônes lors de dystrophie rétinienne du chiot Berger de Brie homozygote muté RPE65 (*retinoid isomerohydrolase Retinal Pigment Epithelium 65*, RPE65) en 2001 puis en 2005. Ultérieurement tes travaux ont confirmé en 2013 qu'une amélioration de la vision par transfert adénoviral de l'ADN complémentaire sain humain pouvait être obtenue indépendamment du stade d'évolution de la maladie mais qu'une protection spectaculaire des photorécepteurs ne pouvait

résulter que d'un traitement réalisé aux stades précoces de la maladie, aussi bien chez le chien que chez l'Homme. En 2002, ton équipe proposait parallèlement une autre option stratégique majeure dans le traitement des RPs et dans celui de la DMLA : le facteur neurotrophique ciliaire (*ciliary neurotrophic factor*, CNTF), délivré par un implant de cellules sécrétrices encapsulées, implanté dans le vitré d'un œil atteint, maintenait un nombre de rangées de noyaux des photorécepteurs significativement plus élevé dans l'œil traité que dans l'œil adelphe non traité, et cela sans effet secondaire.

Sur des standards exigeants d'innocuité et d'efficacité du protocole de transfert par virus adénoassocié, en 2015, ton équipe mit en évidence de bons résultats en termes de restauration substantielle et durable de la vision dans les deux formes canines de XLPRA associées à une mutation RPGR, la structure des bâtonnets et des cônes et la vision se trouvant maintenues jusqu'à 3 ans à des stades moyennement évolués de la maladie. Cela ouvrait un espoir d'élargissement de la fenêtre thérapeutique de restauration de la fonction visuelle à des stades avancés de la maladie chez des patients atteints de XLRP, certaines RPs rares pouvant bénéficier des connaissances physiopathologiques acquises sur des modèles canins (amaurose de Leber associée à une mutation de NPHP5 (*nephronophthisis 5*) en 2021.

La prise en compte de tes publications comme études précliniques de référence dans la connaissance physiopathologique de nombreuses RPs a sans aucun doute contribué à accélérer les travaux de mise en place de procédures sûres et efficaces en thérapies génique et neurotrophique. De même, les vétérinaires ophtalmologues cliniciens disposent, avec les tests génétiques développés à partir de ces travaux, de moyens d'examens complémentaires précieux dans le diagnostic des APRs du chien. Utilisés par les clubs de races et les éleveurs, ces tests constituent une aide majeure à la sélection raisonnée sur les aptitudes naturelles et la beauté dans de nombreuses races, où ils permettent d'éliminer les atteints et, si besoin, d'utiliser exceptionnellement des porteurs de mutations récessives présentant par ailleurs des qualités raciales dans certaines conditions.

Les nombreuses distinctions que tu as pu recevoir attestent de ton activité remarquable au service d'une seule santé. Citons notamment : docteur *honoris causa* de l'Université de Göteborg en 1993, coréceptaire du prix international Paul Kayser en recherche sur la rétine en 2004, élection à l'Académie nationale de médecine en 2012 ; réceptaire du prix international du *Kennel Club* en 2012, du prix récompensant l'ensemble de tes recherches décerné par l'*American Veterinary Medicine Association* en 2013, du prix spécial Louis Braille décerné par l'association des non-voyants et malvoyants

en 2016 ; corécipiendaire du prix Sanford and Susan Greenberg pour contribution exceptionnelle à la lutte contre la cécité en 2020 et du prix Hellen Keller pour la recherche sur la vision en 2023.

Beaucoup d'entre nous sollicitent tes avis. Tu réponds toujours rapidement, avec une bienveillance exceptionnelle. Ta disponibilité constante n'a d'égale que ta modestie. Tu me confiais récemment que, dans le cadre d'une vie familiale heureuse, entouré de ton épouse, tes enfants et petits-enfants, tu prenais plaisir à cultiver ton jardin, tes orchidées, te promener quotidiennement avec tes quatre chiens. Et tu ajoutais que la pratique de l'ophtalmologie clinique te manquait, ainsi que le contact avec les animaux et leurs propriétaires que tu avais toujours appréciés, au point de conserver une pratique de l'ophtalmologie résiduelle tout près de chez toi. Cette vie personnelle et professionnelle réussie m'évoque une phrase d'Erik Orsenna, qui a fait à notre compagnie l'honneur d'une récente intervention : « ce qui mérite d'être fait mérite d'être bien fait. »

Tous autant que nous sommes, passionnés d'ophtalmologie et conscients de la nécessité de nous insérer dans la pratique d'une seule médecine de l'animal à l'Homme, nous mesurons avec reconnaissance l'importance considérable de ta contribution. Ta modestie eût-elle à en souffrir, ton apport ne peut qu'être qualifié d'unique par sa richesse et sa singularité.

Pour les cliniciens, ton originalité est de leur avoir fait comprendre combien les apports d'une recherche de très haut niveau s'intégraient naturellement et utilement dans leur activité quotidienne. Sois-en tout spécialement remercié.

Je suis heureux et honoré de t'accueillir au sein de la Section Recherche-enseignement de notre compagnie.

Gilles Chaudieu

La liste des travaux cités est disponible auprès de gilles.chaudieu@gmail.com

