

Présidence : Jean KAHN

Réception de Monsieur Hubert LAUDE le 6 Février 2014

Discours de réception par Monsieur Gérard ORTH

Monsieur le Président, chères et chers Collègues, Mesdames et Messieurs,

J'ai l'honneur et le grand plaisir d'accueillir aujourd'hui notre confrère Hubert Laude élu l'an passé membre vétérinaire titulaire de l'Académie Vétérinaire de France, et appartenant à la section « Enseignement et Recherche ». Si le virologue que vous êtes ne m'est pas inconnu, je connais peu l'homme. Treize ans séparent la fin de nos études vétérinaires, l'un à Alfort, l'autre à Toulouse, et je ne pourrai donc pas évoquer des souvenirs d'enfance, des réminiscences de nos années d'étude, ni même des anecdotes sur les laboratoires que nous avons fréquentés. Ce que nous avons cependant en commun, c'est d'avoir, l'un et l'autre, débuté notre carrière en tant que contractuel, puis assistant à l'Institut national de la recherche agronomique. Vous avez effectué toute votre carrière à l'INRA, pour votre plus grand bien, alors que, pour mon plus grand bien aussi, j'ai rapidement démissionné de cet organisme!

Permettez-moi, cependant, de parler un peu de vous, en me référant à ce que vous avez bien voulu me révéler au cours de l'entretien que nous avons eu pour préparer cette présentation, puis d'évoquer votre carrière. Vous êtes le fils d'un vétérinaire ayant fait « l'exo » (Institut d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux) qui était intéressé par la résistance des bovins à la peste bovine et dirigeait un centre d'élevage au Cameroun. Vous avez passé les 10 premières années de votre vie en Afrique. Le décès prématuré de votre père vous ramène en Lorraine (où il fait trop froid à votre goût) et, pendant vos vacances, la fréquentation de la clientèle rurale d'amis de votre père vous donnera le goût de la médecine vétérinaire, et vous incitera à entreprendre des études vétérinaires. Mais pas n'importe où : à l'École nationale vétérinaire de Toulouse, à cause du soleil. Vous y séjournerez de 1968 à 1972. Au départ, vous vous destinez à la pratique rurale, mais la rencontre du Professeur Pierre Saurat, titulaire de la Chaire des maladies contagieuses, vous détournera de ce destin. Sous sa direction vous préparez votre thèse d'exercice sur « l'excrétion salivaire du virus rabique », que vous soutiendrez en 1973, et qui fera de vous un lauréat de la faculté de médecine de Toulouse. L'enseignement de la pathologie infectieuse vous attire, mais son accès ne vous est pas possible. Vous vous dirigerez alors vers la recherche. Vous quittez à regret Toulouse et le soleil pour permettre à votre femme d'entreprendre des études à l'École nationale des Chartes. Et, en novembre 1972, vous rejoignez en tant que chercheur contractuel le groupe de Jean-Marie Aynaud se consacrant à l'étude de maladies du porc, à la Station de Recherches de virologie et d'immunologie de l'INRA de Thiverval-Grignon.

Votre service national vous mène bientôt au CEA, à Fontenay-aux-Roses, où vous étudiez les paramètres physiologiques de lapins et de porcs irradiés, sous la coupe d'un colonel moins permissif à votre projet de suivre des enseignements de la Faculté des sciences que vous ne l'espérez. Néanmoins, vous complèterez très judicieusement votre formation en obtenant, de 1973 à 1975, les certificats de Biochimie structurale et métabolique et de Biologie physicochimique et moléculaire de la Faculté d'Orsay-Paris XI, puis un DEA de Biochimie approfondie, option Biologie moléculaire - Structure et fonction des protéines - de la Faculté de Jussieu-Paris VI. Vous suivrez ensuite, de 1976 à 1989, divers enseignements de l'Institut Pasteur (microscopie électronique ; virologie fondamentale ; génie génétique - séquençage de l'ADN) ou de l'INSERM (systèmes d'expression en cellules eucaryotes). Les connaissances théoriques et méthodologiques ainsi acquises et des collaborations judicieuses vous permettront d'être ambitieux dans vos objectifs de recherche.

Après l'intermède du service militaire, vous reprenez, en 1974, votre activité de chercheur dans le laboratoire de Jean-Marie Aynaud à Thiverval-Grignon. D'abord contractuel, vous serez recruté à l'INRA en 1976 en tant qu'assistant de recherche. Vous travaillez sur le virus de la peste porcine classique et les pestivirus apparentés et vous découvrez le monde de la recherche. En 1978, Jean-Marie Aynaud quitte Thiverval-Grignon pour installer un laboratoire de Pathologie porcine dans le Centre de recherches INRA de Tours-Nouzilly. Vous ne le suivez pas. Vous consacrerez alors, avec brio, vos recherches aux coronavirus et, en particulier, au virus de la gastro-entérite transmissible porcine. Vous serez promu chargé de recherche en 1978, puis Directeur de recherche de 2ème classe en 1986, car vous dirigez une équipe depuis 1984. Et en 1988, la station de Thiverval-Grignon de Thiverval-Grignon migre à Jouy-en-Josas dans la Station de virologie et d'immunologie de l'INRA, qui deviendra, à votre initiative, l'Unité de virologie et d'immunologie moléculaires. Responsable d'une équipe, vous poursuivez vos recherches sur les coronavirus. Vous dirigerez l'Unité de virologie et d'immunologie moléculaires de 1989 à 1993.

Vos travaux sont excellents et reconnus. Et pourtant, les experts en stratégie scientifique de l'INRA vont considérer que les coronavirus ne constituent plus un objectif important et useront de différents moyens de pression pour vous convaincre de changer de sujet. C'est en 1996 qu'est révélée la possibilité d'une transmission de l'encéphalopathie spongiforme bovine à l'homme par la consommation de produits carnés. Vous travaillerez donc sur les prions, agents des encéphalopathies spongiformes transmissibles des ruminants et de l'homme, un sujet entièrement neuf pour vous. La France prendra conscience du fait qu'elle a perdu son spécialiste des coronavirus, lorsqu'éclatera l'épidémie de syndrome

respiratoire aigu sévère dû à un nouveau coronavirus d'origine animale qui touchera 8 273 personnes et causera 775 décès entre novembre 2002 et juillet 2003. J'ai pu prendre la mesure de nos carences lorsque, responsable du Département de Virologie de l'Institut Pasteur, j'ai été chargé par Philippe Kourilsky de la coordination des recherches sur ce nouveau coronavirus. Nous avons fait appel à vous pour un séminaire et la transmission de réactifs. Mais la recherche sur les prions y aura beaucoup gagné. Vous constituerez une équipe d'une quinzaine de personnes travaillant sur ce thème, serez promu directeur de recherche de 1ère classe en 2000 et accéderez à la classe exceptionnelle en 2011.

Il me faut maintenant évoquer les résultats saillants de vos recherches.

On doit à vos travaux sur le virus de la gastro-entérite transmissible porcine (ou TGEV), et à ceux de vos collaborateurs : la détermination de la séquence de l'ARN viral, l'établissement de la structure antigénique des virions à l'aide d'anticorps monoclonaux, la caractérisation des délétions ayant conduit à l'émergence du coronavirus respiratoire porcine à partir du TGEV, l'identification du récepteur cellulaire du TGEV (l' amino-peptidase N) et celle des déterminants viraux du pouvoir pathogène et de la spécificité des coronavirus porcins.

Parmi les résultats les plus marquants de vos travaux sur les maladies à prion figurent :

- d'abord, la culture efficace des prions *ex vivo* dans des neurones ou des astrocytes primaires ou des lignées de neuroblastomes ou de cellules épithéliales sur-exprimant la protéine prion normale PrPc ovine, bovine ou humaine, alors que la propagation de ces agents dans des cellules « normales » est difficile; vos travaux ont permis une meilleure connaissance de la biologie des prions,
- ensuite, la transmission hétérologue de souches de prions de terrain à des souris transgéniques exprimant la protéine prion normale, la PrPc humaine, murine ou ovine, ce qui vous a permis de démontrer la diversité ces souches ;
- enfin, la caractérisation d'une forme atypique de tremblante pour laquelle les génotypes de l'hôte protégeant contre la tremblante classique ne confèrent aucune résistance.

Et vous avez mis à la disposition d'autres laboratoires votre savoir-faire et les outils que vous avez conçus pour l'étude des prions d'origine diverse.

Vous avez publié vos travaux dans d'excellentes revues, en particulier Nature, Science, Nature Medicine et les PNAS. L'impact de vos publications est très bon : 10 articles cités plus de 100 fois, 20 plus de 90 fois ; au total, 5841 citations - dont plus de la moitié au cours des 10 dernières années - correspondant à un facteur H de 46.

A cela s'ajoute une importante activité d'expertise et d'aide à la décision, d'évaluation scientifique et d'enseignement. Vous avez participé à de nombreux comités et conseils scientifiques dans le cadre du Ministère de l'agriculture et de l'environnement, de l'Agence du médicament, de l'INRA, de

l'AFSSA, de l'INSERM, du GIS Prions et du réseau européen « Neuroprion ».

Vous avez été l'organisateur de plusieurs congrès internationaux et un membre (très actif) du comité d'organisation des Journées francophones de Virologie – auquel j'ai appartenu les premières années - et du comité de rédaction de l'excellente revue francophone Virologie, qui ont joué un rôle très important dans le développement de la virologie en France.

Vous avez fait valoir, l'an dernier, vos droits à la retraite, selon la formule consacrée, et vous êtes directeur de recherche honoraire de l'INRA. Mais vous n'avez pas coupé les ponts avec votre laboratoire. Vous assistez toujours aux réunions de travail bimensuelles car continuer à voir « comment la science se fait », selon vos termes, vous rend heureux. Mais vous ne pouvez que déplorer que votre « ex » Unité ne comporte que 3 vétérinaires dans ses rangs ! Le temps est venu pour vous de consacrer plus de temps à vos loisirs, la montagne et l'escalade, et surtout à votre famille, votre femme chartiste, vos deux filles et votre fils et vos petits-enfants. L'une de vos filles, médecin, se consacre à la recherche et, après une thèse de sciences sur un virus oncogène humain, elle effectue actuellement un stage postdoctoral à l'Institut Pasteur dans un laboratoire où la petite nièce de Jean-Marie Aynaud a préparé sa thèse. Clin d'œil du destin ! Vous rejoignez à l'Académie vétérinaire de France plusieurs anciens chercheurs de l'INRA, parmi lesquels votre ami et ancien collègue Bernard Charley. Vous vous sentirez donc chez vous dans notre compagnie. Vous êtes un sage et vous nous ferez bénéficier, j'en suis sûr, de vos compétences et de votre expérience. Bienvenue, cher Hubert, à l'Académie vétérinaire de France.

Réponse de Monsieur Hubert Laude

Je veux tout d'abord dire un très grand merci à Gérard Orth pour son allocution à la fois exhaustive et chaleureuse. Ensuite, M. le Président, chères et chers collègues, vous exprimer ma sincère gratitude, car c'est un plaisir que d'être accueilli au sein de cette compagnie, un honneur aussi, que je partagerai en pensée, si vous me le permettez, avec les membres des équipes que j'ai eu la chance et le bonheur d'animer et auxquels je dois beaucoup.

Mon parcours a été celui d'un chercheur attaché à demeurer aussi proche que possible de la paillasse. Même si d'autres tâches, d'expertise notamment, ont pris une part grandissante au fil des ans, la recherche est toujours restée au cœur de mon activité. Pourtant rien ne me prédestinait particulièrement à la profession de chercheur. Comme l'a évoqué Gérard Orth c'est bien avec l'intention d'embrasser une carrière de praticien rural que j'ai entamé mes études vétérinaires, profession qui à mes yeux revêtait bien des attraits, dont celui de ne pas être enfermé entre quatre murs la journée durant. Vu sous cet angle, on peut dire que ma carrière a été un insuccès flagrant.

J'ai eu de fait peu d'occasions d'exercer l'art vétérinaire, mon intervention la plus valeureuse restant une césarienne sur une femelle hamster ... qui a survécu. Ce virage sur l'aile, grâce auquel j'ai sans doute trouvé ma vraie vocation, est du au fait qu'au cours de ma scolarité à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, je me suis véritablement pris de passion pour de toutes petites bêtes responsables de nombreux maux chez de beaucoup plus grandes, à savoir les agents infectieux, et plus particulièrement les virus.

C'est sous la houlette du Pr Saurat - dont je salue la mémoire - que j'ai effectué mes premiers pas dans cette discipline, avant de rejoindre un laboratoire de virologie de l'INRA, institut au sein duquel j'ai effectué l'ensemble de ma carrière. Bien que fidèle à mon employeur, je crains cependant d'en avoir été un élément quelque peu indiscipliné. Il y a eu en effet au sein du département, alors dénommé Pathologie animale avant de devenir Santé animale, des divergences de vue sur 1) l'opportunité ou non de mener des recherches à visée essentiellement cognitive; 2) l'importance et la place que devait occuper la virologie; 3) le mode d'organisation enfin, les uns préconisant une structuration zoocentrée des laboratoires, les autres - dont j'étais - par discipline, en l'occurrence une organisation axée sur les pathogènes eux-mêmes plutôt que sur les espèces animales concernées.

Il est maintenant largement admis qu'un effort substantiel de recherche en amont, générateur de connaissances nouvelles, mais aussi propice à l'acquisition et au maintien de savoir-faire pointus, est un impératif en santé animale comme en santé humaine. C'est particulièrement vrai dans le domaine de la lutte infectieuse. Face à une crise sanitaire telle que celles qui ont jalonné les dernières décennies, la dynamique de recherche est tributaire de l'effectif et de la compétence des équipes en place *avant la crise*, plus encore peut-être que des thématiques en cours, l'effet de surprise étant presque toujours garanti avec les agents émergents ou ré-émergents.

Je me réjouis de constater qu'à l'INRA ces questions ne font plus guère débat: la virologie bénéficie au sein du département Santé Animale d'une reconnaissance meilleure qu'elle ne fût, et la nécessité de recherches visant à progresser dans la connaissance intime des virus est rarement remise en cause. Parallèlement, il est devenu évident que mener une recherche au long cours, si possible d'excellence (un mot que l'on a beaucoup entendu ces dernières années), et répondre dans le court terme aux attentes exprimées par une filière animale, sont deux activités indispensables mais distinctes qu'il est ardu d'exercer simultanément.

Un constat moins réjouissant mais largement partagé me semble-t-il, est que la qualité de vie des chercheurs dans notre pays s'est notablement dégradée au cours des dernières décennies. Je pense bien sûr à cette sorte de harcèlement auquel ils sont soumis du fait de la multiplicité des appels d'offres, de l'empilement de structures souvent aussi abscones que l'acronyme les désignant, de la place envahissante

qu'occupe l'évaluation, etc. Je n'ose imaginer, si rien ne change, l'incidence négative qu'un tel environnement de travail pourrait avoir sur la motivation de chercheurs l'ayant subi tout au long de leur carrière, contrairement à ceux de ma génération.

Mais revenons à la science. Je suis frappé par les progrès qu'a connus la virologie depuis l'époque de mes débuts dans cette discipline. Je ne m'y attarderai pas, qu'elle qu'en soit mon envie, sauf pour mentionner une révolution en marche, à savoir que la virosphère constitue un monde infiniment plus vaste et diversifié qu'on ne l'avait soupçonné, que le séquençage à haut débit et les approches métagénomiques permettent maintenant d'explorer, faisant reculer les frontières de la virologie. En témoigne par exemple la découverte surprenante de mégavirus dont la taille et l'information génétique excèdent celles de certaines bactéries.

Dans mon itinéraire scientifique, dont Gérard Orth a déjà retracé les grandes lignes, je discerne sinon un fil conducteur, du moins une trame, faite d'un intérêt persistant pour ce qui touche au spectre d'hôte et au franchissement de barrière d'espèce, dont les virus tirent une grande part de leur potentiel de « criscité », et ce bien avant que cette notion n'acquière la résonance qu'elle a de nos jours. Mes premiers travaux sur les pestivirus n'ont guère été couronnés de succès, mais ont tout de même mis l'accent sur la frontière très floue existant entre les virus infectant les porcins, les ovins et les bovins, d'où un risque de transmission hétérologue. De sérieux accidents, dont se souviennent sans doute certains d'entre vous, sont survenus du fait de l'utilisation de vaccins issus de cultures cellulaires dont un pestivirus était le contaminant furtif, ce que j'ai appelé les "pestiviroses de la seringue".

Plus tard, profitant de l'émergence d'une nouvelle thématique sur les virus entéropathogènes, à une époque où, rappelons-le, prévalait encore l'idée que les désordres entériques aigus n'avaient guère d'autre étiologie que bactérienne, j'ai porté mon intérêt sur les coronavirus. L'une des avancées marquantes de l'équipe a été l'identification d'un récepteur cellulaire reconnu par un groupe majeur de coronavirus dont le virus TGEV était le prototype. Ce récepteur, l'aminopeptidase N, s'est avéré être un déterminant robuste de la spécificité d'espèce, avec une donnée rassurante qui était qu'aucun coronavirus animal de ce groupe ne reconnaissait la molécule humaine. J'ai consacré près de vingt années à l'étude de ces virus. Trop longtemps, pas assez ? Toujours est-il que quelques années après l'abandon complet de cette thématique survenait l'épidémie de SRAS, causée par le premier coronavirus zoonotique connu. Je me rappelle avoir subodoré à l'époque que ce nouvel agent devait appartenir à un groupe reconnaissant un récepteur distinct de l'APN, ce qui fut effectivement établi quelques années plus tard... mais pas par une équipe française.

Vous l'avez compris: la virologie est une discipline qui m'est chère, et que pourtant j'ai délaissée au profit des prions.

L'émergence en 1996 de la forme variante de la maladie de Creutzfeldt–Jakob via la transmission de l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine à l'homme n'est bien sûr pas étrangère à ce changement thématique. Cet événement a en effet conduit à la prise de conscience brutale que les prions affectant les animaux pouvaient, eux aussi, constituer une menace pour la santé humaine. Quitter un domaine que l'on affectionne et où l'on se sent à peu près compétent, pour des entités infectieuses mal définies, alors présumées dépourvues de génome, et exigeant des approches expérimentales lourdes, déconcertantes pour le néophyte, ne va pas vous l'imaginez, sans déchirement ni difficultés. Pourtant, là encore, je n'ai eu rétrospectivement aucun regret, tant l'aventure a été intellectuellement stimulante. Et comme en virologie, on ne peut que constater les remarquables progrès accomplis dans la connaissance de ces agents, avec notamment la validation du concept de prion, jugé un temps hérétique, mais dont la pertinence semble maintenant s'étendre à d'autres domaines que celui des encéphalopathies spongiformes transmissibles.

En guise de conclusion, je dirai que nonobstant mon éloignement de la réalité du terrain et mes "errements cognitifs" (l'expression n'est pas de moi) j'ai plutôt le sentiment d'avoir été fidèle à mon ADN de vétérinaire. Je ne sais si ce trait phénotypique revendiqué a pesé ou non dans mon admission au sein de cette compagnie, mais soyez en en tout cas remerciés. J'espère pouvoir en être digne en contribuant au partage et à la mise à jour des connaissances dont se nourrit le travail d'une académie.