

Des singes à l'homme, Roger Le Grand traque les infections

PORTRAIT - Diplômé de l'école vétérinaire, le chercheur a créé l'Idmit en 2012. Cette animalerie unique en Europe abrite 400 macaques crabiers et concentre les études précliniques sur les primates

L'homme est discret, la voix est douce. Son modeste bureau, au troisième étage de l'immeuble de l'Idmit (Infectious Diseases Models for Innovative Therapies) - l'infrastructure de recherche préclinique sur les maladies infectieuses humaines qu'il a créée en 2012 au sein du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) - n'exhibe aucun signe extérieur de pouvoir, si ce n'est ce parapheur, que son assistante lui fait signer avant le début de l'entretien. Au mur, quelques reproductions voisinent avec des affiches de concert, dont un récitaire de la cantatrice Natalie Dessay. Il sourit et lâche, candide : « Je l'aurais bien épousée, je n'ai pas eu le courage. » On n'en saura pas plus. Du reste, on ne le lui a pas demandé.

C'est qu'à elle seule la personnalité scientifique de Roger Le Grand recèle suffisamment de mystères. Dans le monde des maladies infectieuses, les superlatifs pleuvent. Françoise Barré-Sinoussi, découvreuse du virus du sida et Prix Nobel de médecine, loue « son enthousiasme, son ouverture d'esprit et son talent exceptionnel d'entrepreneur ». Jean-François Delfraissy, président du conseil scientifique sur le Covid-19 et du Comité consultatif national d'éthique, salue « son originalité de pensée, sa grande humanité et l'infrastructure unique qu'il a su bâtir ». Son collègue Olivier Lambotte, professeur d'immunologie clinique à l'hôpital de Bicêtre et directeur d'un des laboratoires de recherche de l'Idmit, souligne « sa curiosité », « son souci de voir les choses avancer vite mais en privilégiant toujours la vision à long terme ». Impressionnante unanimité. Pourtant, hors de cette sphère, personne ne connaît cet homme de 60 ans. Aucun portrait de lui dans la presse. Pas d'entretiens. « Longtemps, on ne m'a rien demandé, dit-il. Dans la période récente, il y avait suffisamment de confusion, j'ai préféré rester prudent. »

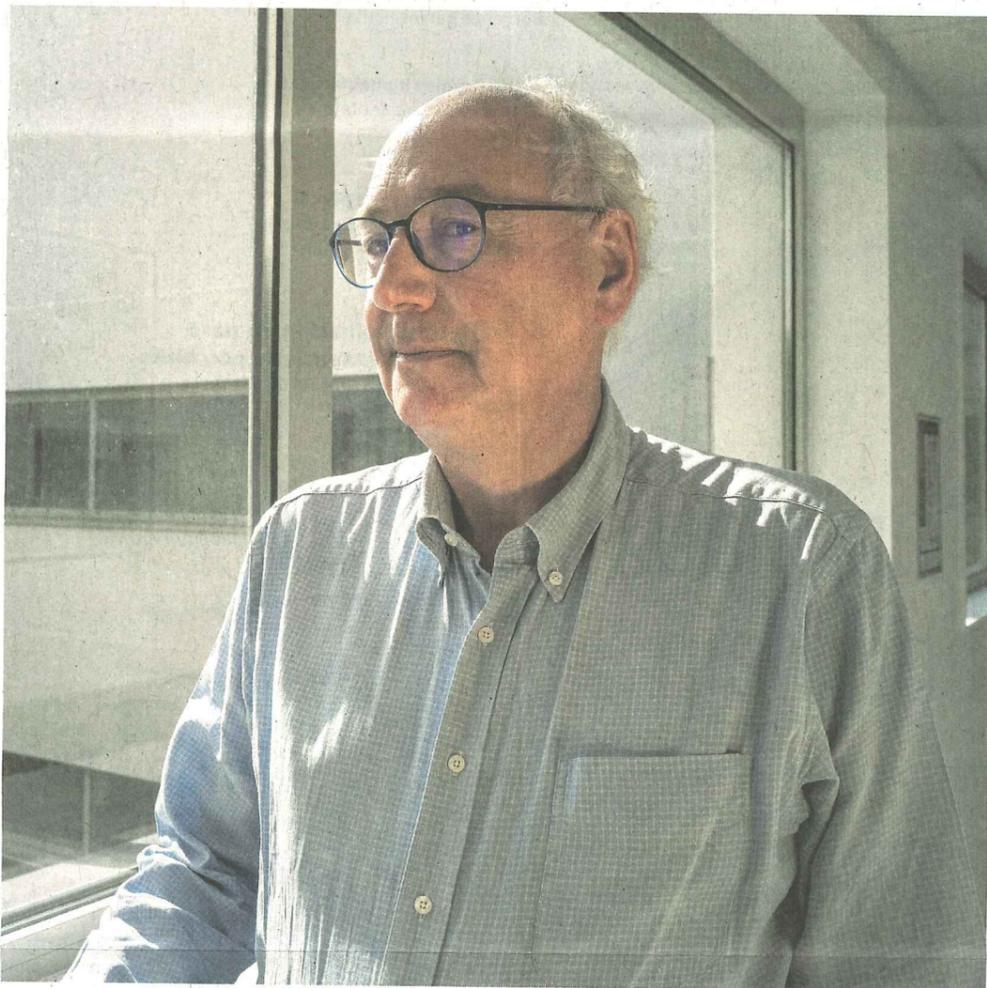
Puissance statistique

Soyons clair : Roger Le Grand ne dirige pas le bureau des légendes. Même si son employeur, le CEA, cultive une discrétion parfois militaire, l'Idmit ouvre régulièrement ses portes. « Nous avons un devoir de communication, car nous travaillons pour la communauté avec l'argent de la communauté, précise Roger Le Grand. Mais il faut le faire de façon mesurée, quand nous avons vraiment quelque chose à dire. Et puis, c'est vrai, je n'ai pas d'appétence particulière pour ça. » Quand d'autres courent les plateaux pour vanter les vertus de l'hydroxychloroquine, lui préfère publier, dans *Nature*, l'article qui scelle le sort de la molécule. Il en fera de même avec l'ivermectine, puis avec le couple d'antiviraux Ritonavir/Lopinavir. Tout cela grâce à des études conduites non pas sur des humains mais sur des singes.

Car là se cache l'atout maître de Roger Le Grand : dans les quelque 400 macaques crabiers installés dans les deux étages inférieurs du bâtiment de l'Idmit, à Fontenay-aux-Roses, au sud de Paris. Avec cette force de frappe unique en Europe, il a pu conduire des tests dits « précliniques » d'une puissance statistique indiscutable. Grâce à eux, aussi, il tente, depuis trente ans, de mieux comprendre les agents pathogènes - du VIH aux bacilles de la tuberculose ou de la coqueluche -, de suivre leurs parcours dans l'organisme et leurs modes d'action, d'aider au développement de médicaments ou de vaccins.

Logique pour un diplômé de l'école vétérinaire ? Roger Le Grand sourit : « Quand j'ai commencé ma carrière, je ne pensais pas travailler sur l'animal. » Le jeune homme, né en Argentine et ayant grandi en Afrique dans une famille d'agronomes, a même tout fait pour l'éviter, « très déçu » par un enseignement « tourné vers le soin des chiens et des chats ». Passionné de sciences, il rêve de recherche, décroche un stage à l'Institut Pasteur et s'apprête à filer aux États-Unis travailler sur un vaccin contre le paludisme quand « un détail » le rattrape : le service militaire. Aux Invalides, on lui présente une liste de laboratoires susceptibles d'accueillir un jeune appelé. Il opte pour celui de Dominique Dormont, au CEA.

L'homme a un charisme fou. Médecin militaire, il a monté une équipe qui profite des installations de l'institution financée par le ministère de la défense pour explorer un vaste spectre infectieux, des parasites aux prions, en passant par le sida. « Ils avaient déjà des singes, mon profil vétérinaire les intéressait », se sou-



A l'Idmit, laboratoire du CEA, à Fontenay-aux-Roses (Hauts-de-Seine), le 21 avril.

ANITA POUCHARD SERRA/HANS LUCAS POUR « LE MONDE »

vient-il. Et tant pis pour le léger malentendu. Il se lance dans une thèse sur la transmission sexuelle du VIH. « Un très bon chercheur, imaginatif, travailleur, autonome », se souvient Françoise Barré-Sinoussi, qui participe à son jury de thèse. « Un parmi d'autres, corrige l'intéressé. Il y avait le patron et la jeune meute. »

Des années d'insouciance interrompue par la mort brutale, en 2003, de Dominique Dormont, d'une pneumonie foudroyante. Qui, parmi la joyeuse bande, pour reprendre le flambeau ? Il est désigné. « Sans doute mes connaissances des animaux et mon implication dans les collaborations extérieures ont pesé », suppose-t-il. Mais la marche est haute. Pour la franchir, il bénéficie d'un coaching hebdomadaire de la future Prix Nobel. Et il s'impose.

Un projet impressionnant

Non seulement il maintient le navire à flot, mais il développe les partenariats, répond aux appels d'offres, décroche des financements extérieurs. En 2010, l'Institut Pasteur décide de fermer son animalerie de singes. Désormais, c'est chez lui que se concentrent les essais sur primates, avec, depuis 2018, des locaux flamants neufs, érigés à la place d'un ancien réacteur nucléaire pour 47 millions d'euros. « Quand nous avons montré ça aux Américains lors du congrès mondial du sida, même eux étaient impressionnés », raconte Jean-François Delfraissy.

D'un côté, un équipement d'imagerie unique en Europe : une caméra TEP (tomographie par émission de positons) reliée à un scanner capable de réaliser des images du corps entier, et un microscope « biphoton », permettant de voir dans les tissus sans réaliser de biopsies, le tout adapté pour accueillir des primates en confinement P3. De l'autre, une animalerie de pointe, accueillant 400 macaques crabiers venus de l'île Maurice « dans les meilleures conditions possibles », assure Roger Le Grand. Installés en groupe, entourés de jouets, avec des systèmes de distribution de nourriture complexes pour exercer leur adresse, une équipe spécialisée pour veiller sur eux, les occuper, les préparer... « Nous passons notre temps à tenter d'améliorer leur accueil, car pour nous aussi ces expériences posent un problème. Nous essayons de les limiter, réduire le nombre d'animaux mais aussi le nombre d'expériences par animal, d'utiliser le mieux possible chaque expérience, nous assurer que chacune est nécessaire. Pour des raisons éthiques mais aussi

financières, nous aimerions tous nous en passer. Mais pour répondre à certaines questions, la similitude entre le système immunitaire des primates et le nôtre, leurs organes, leur nez les rendent encore indispensables. »

Interroger l'animal pour mieux comprendre l'humain, naviguer de l'un à l'autre : tel est donc le credo de l'Idmit et de ses 80 scientifiques. De quoi attirer industriels et labos étrangers, soucieux de tester ici un traitement, là un vaccin. Une activité de services lucrative et donc essentielle, mais que Roger Le Grand s'attache à contenir afin de préserver « l'essentiel : les grandes questions, qu'elles soient scientifiques ou techniques ». Le chercheur s'anime : « Le Covid ne doit pas nous faire oublier que, face aux maladies infectieuses, les plus jeunes restent les plus fragiles. Les deux tiers de la mortalité infantile sont d'origine infectieuse. Comprendre la maturation du système immunitaire et trouver une façon de les protéger est fondamental. » Pour la coqueluche, son laboratoire étudie la possibilité de vacciner la mère pour immuniser l'enfant. Pour le virus respiratoire syncytial, à l'origine de la bronchiolite, il examine le rôle du microbiote. D'autres équipes poursuivent des recherches d'imagerie afin de mieux suivre pathogènes ou traitements à travers l'organisme. « Tout ce travail fondamental nous permettra d'être encore plus réactifs lors des prochaines crises », ajoute-t-il.

Car si l'Idmit, en basculant du jour au lendemain 70 % de son activité sur le Covid, a joué un rôle majeur à l'échelle française, s'il participe actuellement à des projets de vaccins de deuxième ou troisième génération, Roger Le Grand le dit sans détour : « L'absence de vaccin français dans cette première phase est un échec national. » Il y voit trois causes : « Un écosystème incomplet et pas coordonné, des capacités de production insuffisantes qui conduisent les industriels à aller ailleurs, une absence de prise de risque de l'Etat. Les Allemands ont donné 1,5 milliard d'euros, les Américains 6 milliards, les Britanniques 500 millions, tous ont des vaccins. Nous, 7 millions. » A défaut de contrôler les finances publiques, Roger Le Grand s'est donc lancé dans le projet de création d'un grand institut vaccinal, à l'image du Jenner Institute britannique. Le CEA, l'Inserm et l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS) portent l'initiative, des partenaires universitaires et industriels ont été approchés. La réponse est attendue à l'automne. ■

NATHANIEL HERZBERG

ZOOLOGIE

La chauve-souris qui imitait le frelon

Le mimétisme constitue une merveille de la nature. Dans différentes branches de l'arbre du vivant, des espèces en imitent d'autres, avec une stupéfiante fidélité. Dans quel but ? Le grand Charles Darwin butait sur ce mystère. Deux de ses élèves, Henry Bates et Fritz Müller, ont révélé qu'à travers ce minutieux travail de copiste, l'évolution permet à l'une des deux espèces, parfois aux deux, d'éloigner les prédateurs. Le monde des papillons est rempli de tels phénomènes. Mais il n'est pas seul : l'inoffensif serpent roi écarlate se protège en imitant les rayures rouge et noir du redoutable serpent arlequin.

En matière de merveilles, le groupe des chauves-souris, et ses quelque 1400 espèces, ne cesse de nous éblouir. Seul mammifère doté d'un vol actif, expert en écholocalisation, l'animal dispose d'une longévité exceptionnelle comparativement à sa taille (jusqu'à 38 ans) et d'un système immunitaire unique qui lui permet de cohabiter avec de nombreux virus - la pandémie de Covid-19 nous l'a rappelé.

Le rapport entre ces deux enchantements ? Aucun. Sauf que dans la revue *Current Biology* du 9 mai, une équipe italienne annonce que les grands murins, une espèce commune en Europe, pourraient échapper aux chouettes en imitant le bourdonnement du frelon. Un exemple singulier de mimétisme. D'abord parce que les cas connus de cette forme d'adaptation évolutive sont dans leur immense majorité visuels, presque jamais sonores. Chez les mammifères, ça serait même la première fois. Quant à en voir un copier un insecte pour échapper à un oiseau, un tel ménage à trois semblait carrément improbable.

L'idée trottait pourtant dans la tête de Danilo Russo depuis plus de vingt ans. L'écologue de l'université Federico-II de Naples entreprenait alors une étude de terrain dans le sud de l'Italie, et s'était étonné d'entendre un bourdonnement « de guêpe ou de frelon » lors de ses captures de chauves-souris. Un cri de peur ? Une alerte à destination des congénères ? Le chercheur a laissé la question en jachère, avant de la reprendre, vingt ans plus tard.

L'équipe a comparé l'étonnant bourdonnement à celui de différents insectes. Le logiciel chargé de l'analyse a observé une forte proximité avec le son des abeilles mellifères et des frelons d'Europe. Surtout, en modifiant les paramètres afin de simuler le son perçu non par des humains mais par des oiseaux, la similitude est devenue presque parfaite.



Grand murin. FRANK DESCHANDOL & PHILIPPE SABINE/BIOSPHOTO

Les scientifiques ont alors conduit des expériences de play-back sur seize chouettes, huit issues de captivité, huit prélevées dans la nature. A tous les oiseaux, ils ont proposé trois sons : le « bzzz » d'un chiroptère, celui d'un frelon et un son ordinaire de chauve-souris. Toutes les chouettes se sont approchées du haut-parleur passant le troisième, mais se sont éloignées des deux premiers. Le mouvement a été particulièrement marqué chez les oiseaux sauvages, les plus susceptibles d'avoir côtoyé des frelons.

Dans la nature, les trois espèces fréquentent les mêmes territoires. Mais si chouettes et chauves-souris sont nocturnes, les frelons sortent plutôt le jour. Il n'empêche, les chouettes n'approchent pas les trous d'arbres colonisés par les frelons. Pour les auteurs, « même si cela peut paraître surprenant », c'est bien la menace des chouettes qui aurait conduit les chauves-souris à développer ce nouveau comportement. Une conclusion « un peu rapide », objecte Sébastien Puechmaille, maître de conférences à l'université de Montpellier, spécialiste des chiroptères, qui aimerait voir « une étude plus approfondie sur ce phénomène assurément intrigant ». L'équipe italienne, elle, entend poursuivre avec d'autres espèces, chiroptères ou même oiseaux, réputés émettre des bourdonnements. Et si le mimétisme sonore avait été largement sous-évalué, comme du reste les multiples talents des chauves-souris ? ■

N. H.