



www.cnrs.fr

MEDAILLE D'OR DU CNRS 2011 - Portrait

Plus de 50 ans de recherches sur les insectes

Jules Hoffmann ne manque ni d'humour, ni d'humilité. Ce biologiste français d'origine luxembourgeoise, connu et récompensé dans le monde entier pour ses travaux sur le système immunitaire inné des insectes, raconte volontiers que lors de son élection à la présidence de l'Académie des sciences en 2006, un confrère physicien à qui il disait travailler sur les insectes a souri en disant : « *Quel type de travail peut-on faire sur les insectes, à part développer des insecticides ?* »

De fait, qui aurait cru, lorsque le jeune étudiant en sciences naturelles à l'Université de Strasbourg décide de faire sa thèse sur les mécanismes de défense antimicrobiens des insectes, qu'il allait, avec ses équipes, contribuer à révolutionner la compréhension du système immunitaire inné - y compris de l'homme lui-même ?

Soufflé par un professeur de l'université de Strasbourg, Pierre Joly, qui l'embauchera ensuite dans son laboratoire, ce choix de thèse n'est pas dû au hasard. Adolescent, Jules Hoffmann courait la campagne luxembourgeoise avec son père, professeur de sciences naturelles au lycée, pour répertorier les insectes rencontrés. Une passion familiale qui l'amène à publier dès l'âge de 17 ans son premier article sur les criquets luxembourgeois dans les « Archives grand-ducales des sciences », et qu'il sait argumenter avec flamme : « *avec deux millions d'espèces décrites, les insectes représentent 90% des espèces animales. Leur interaction avec l'homme est décisive : un tiers de l'humanité est exposé à la transmission de maladies par ceux-ci et ils détruisent chaque année un tiers des récoltes agricoles* ».

À la fin des années 60, lorsqu'il débute ses travaux comme chercheur au CNRS, l'objectif de ses recherches est simple : comprendre pourquoi et comment les insectes se défendent aussi bien contre les agressions extérieures – « *dans les laboratoires, on transplantait depuis des dizaines d'années des organes d'un insecte à l'autre sans jamais provoquer d'infections* » - et utiliser cette connaissance pour mieux les combattre.

Ses travaux au sein du laboratoire du professeur Joly dont il prendra la succession en 1978, le conduisent d'abord à s'intéresser au système endocrine du criquet migrateur. « *En irradiant un organe qui produisait des cellules sanguines, j'ai découvert que non seulement son système immunitaire s'effondrait, ce qui conduisait à la septicémie, mais aussi que son cycle de mue était stoppé.* » Une hormone impliquée dans le développement du criquet, l'ecdysone, est plus particulièrement impliquée dans cet effet : produite par biosynthèse, elle est constituée à partir de substances présentes dans les végétaux.

« *Avec le recul, il m'arrive de regretter d'avoir délaissé pendant toutes ces années les mécanismes antimicrobiens pour l'endocrinologie. D'un autre côté, ces recherches ont apporté argent et contrats au laboratoire !* », reconnaît Jules Hoffmann qui se souvient avoir été accueilli avec chaleur dans l'ex-Union soviétique, en proie à des problèmes de contrôle de populations d'insectes ravageurs.



www.cnrs.fr

Ce n'est qu'à la fin des années 80 que le groupe de Jules Hoffmann décide d'abandonner l'étude du système endocrine des insectes et de se consacrer à 100% aux mécanismes de défense contre les bactéries et les champignons. Un autre choix stratégique est effectué : celui d'utiliser la mouche drosophile, plus facile à faire muter sur le plan génétique. La première priorité est d'identifier les familles de peptides antimicrobiens, ces substances que la mouche produit pour se défendre contre les agressions. « *Pour identifier avec les méthodes physico-chimiques de l'époque certaines des molécules actives, nous avons dû piquer et infecter près de 100.000 mouches !, se souvient le biologiste. La science est aussi affaire de main-d'œuvre...* ». La suite logique était de chercher comment ces peptides étaient produits. Et c'est alors que la surprise tombe, en 1996. « *Avec deux autres collègues, Bruno Lemaitre et Jean-Marc Reichhart, nous avons réussi à montrer que le récepteur Toll, déjà connu pour son implication dans le développement de l'axe dorso-ventral de la mouche, jouait un rôle central dans le fonctionnement de l'immunité innée de la drosophile, en permettant d'identifier l'agresseur et de déclencher la réponse anti-microbienne.* »

L'article, paru dans *Cell*, fait l'effet d'une déflagration. « *Les spécialistes de l'immunologie chez les mammifères, qui suivaient nos travaux depuis quelques années, se sont mis à chercher s'il existait des récepteurs Toll également dans ce groupe.* »¹ Deux ans plus tard, plusieurs récepteurs « *Toll-like receptors* » (TLRs) sont identifiés chez l'homme. Mieux : on découvre qu'ils sont, chez les mammifères, rien moins que le système d'alarme qui déclenche le système immunitaire adaptatif !

« *C'est une jolie histoire, commente Jules Hoffmann. Au départ, tout ce que nous voulions, c'était comprendre comment l'insecte se défend et bloquer ses défenses pour le neutraliser. Grâce à la drosophile, on a pu apporter en quinze ans des éléments nouveaux et importants sur l'immunité innée qui concernent tous les grands groupes animaux, y compris l'homme, chez qui ce sujet était très peu étudié.* » Une percée qui le conduira, le 28 septembre, à recevoir à Hong Kong le prix Shaw, aussi appelé le « Nobel d'Asie », avec ses confrères américains Medzhitov et Beutler. Et qui explique pourquoi le CNRS lui décerne sa médaille d'or 2011...

Ce n'est pas la seule belle histoire que les insectes ont occasionnée dans la vie de Jules Hoffmann. C'est en effet au laboratoire qu'il a rencontré son épouse, Danièle Hoffmann, alors technicienne. Après avoir repris ses études, et passé une thèse sous sa direction, elle est devenue l'une de ses proches collaboratrices, et lui a donné deux enfants, nés en 70 et 74. Les insectes, une véritable histoire de famille...

¹ Note : en plus de son système immunitaire adaptatif (avec ses cellules dédiées, les lymphocytes), chaque mammifère dispose d'un système immunitaire inné.