

talents du cnrs

médaille d'or 2011

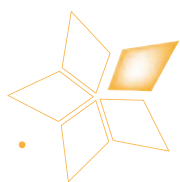
Jules Hoffmann



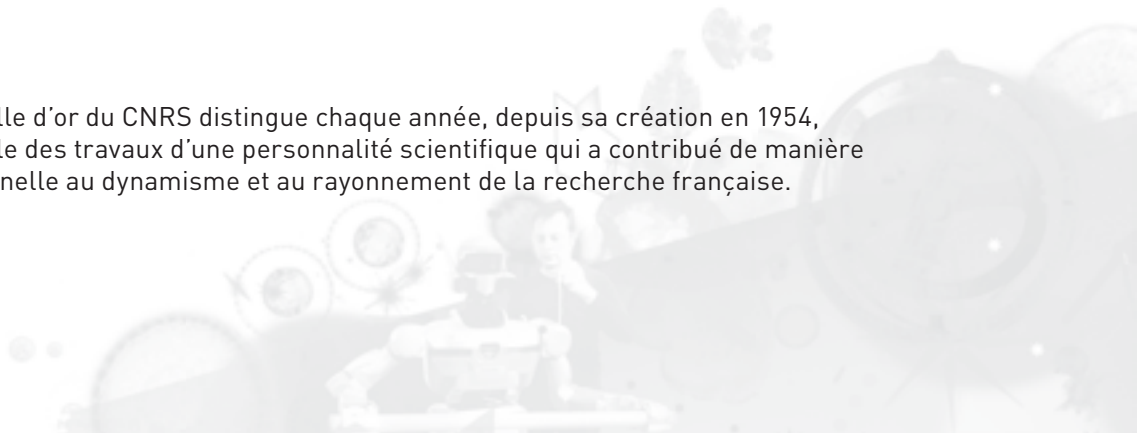
dépasser les frontières

# Jules Hoffmann, biologiste,

reçoit la médaille d'or du CNRS pour ses travaux  
sur l'immunité innée chez les insectes.



La médaille d'or du CNRS distingue chaque année, depuis sa création en 1954, l'ensemble des travaux d'une personnalité scientifique qui a contribué de manière exceptionnelle au dynamisme et au rayonnement de la recherche française.





# Un Nobel en or

Le chercheur Jules Hoffmann a décroché coup sur coup la médaille d'or du CNRS et le prix Nobel de physiologie ou médecine 2011 pour ses travaux sur l'immunité innée de la mouche drosophile. Retour sur une carrière scientifique qui a conduit le biologiste au firmament de la recherche mondiale.

**D**écembre 2011 ou le mois de tous les honneurs pour Jules Hoffmann ! Le samedi 10, à Stockholm, le biologiste partage le prix Nobel de physiologie ou médecine avec son co-lauréat Bruce Beutler<sup>(1)</sup>. Le mardi 13, il reçoit à Paris la médaille d'or du CNRS, la plus haute récompense scientifique française. Déjà en ce début d'automne, une rencontre avec le biologiste a tout d'une course-poursuite. À peine débarqué de la gare de l'Est et à quelques jours d'embarquer pour la Chine puis le Canada, où il doit recevoir d'autres prix prestigieux, c'est dans un taxi parisien qu'il commence à nous raconter son parcours. Avec autant d'humour que de modestie. « Lorsque j'ai commencé mes recherches, au milieu des années 1960, la zoologie était une discipline en perte de vitesse. En m'intéressant aux insectes, je n'étais a priori pas destiné à faire une grande carrière ! »

## DU LUXEMBOURG À LA FRANCE

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 criquets, qu'il allait, avec ses équipes, contribuer à révolutionner la compréhension du système immunitaire inné (voir encadré ci-contre), y compris celui de l'homme lui-même ? Soufflé à son oreille par Pierre Joly, professeur de l'université de Strasbourg, 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*. Aujourd'hui, le sujet l'intéresse toujours autant : « Avec deux millions d'espèces décrites, les insectes représentent 90 % des espèces animales connues. Leur interaction avec l'homme est décisive : ils détruisent chaque année un tiers des récoltes agricoles et exposent un tiers de l'humanité à la transmission de maladies. »

**Jean-François Bach**, professeur d'immunologie, secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences

« Cette médaille d'or récompense l'un des plus grands biologistes français. Le fait que les recherches fondamentales de Jules Hoffmann aient débouché en quelques années à peine sur des applications chez l'homme est absolument remarquable, édifiant pour nous tous. »



Jules Hoffmann dans son laboratoire, en conversation avec deux collaborateurs.

Lorsque Jules Hoffmann démarre ses recherches, son objectif est double : comprendre pourquoi et comment les insectes se défendent aussi bien contre les agressions extérieures, et utiliser cette connaissance pour mieux les combattre. « En laboratoire, cela faisait des années que l'on transplantait des organes endocrines d'un insecte à un autre sans jamais provoquer d'infection, et ce malgré l'absence de précautions d'asepsie. » Une piste sur laquelle le jeune scientifique se lance avec enthousiasme, malgré les réticences de sa famille. « Une carrière de chercheur était inimaginable à l'époque en restant au Luxembourg. J'ai donc décidé de demander la nationalité française, condition indispensable pour accéder à un poste d'universitaire dans ces années-là. Une démarche qui m'a coûté ma nationalité luxembourgeoise, mais grâce à laquelle j'ai obtenu la médaille d'or du CNRS », raconte avec émotion le biologiste, désormais directeur de recherche émérite au CNRS et professeur à l'université de Strasbourg.



Les mouches sont triées sous loupe binoculaire dans la salle consacrée à l'étude des virus.



## L'immunité innée, commune à tous les êtres vivants

Apparue avec la multicellularité il y a un milliard d'années environ, l'immunité innée est le seul système de défense des insectes et des invertébrés contre les agressions microbiennes. Chez les mammifères et chez l'homme, elle constitue la première ligne de défense contre les agressions extérieures et se combine au système immunitaire dit adaptatif, apparu avec l'évolution, qui s'acquiert au cours de la vie d'un individu. L'immunité innée, capable de cibler quelques dizaines d'agresseurs, n'a pas de mémoire, contrairement à l'immunité adaptative, qui sait produire les anticorps des agresseurs (bactéries, virus, etc.) déjà rencontrés par un individu. On sait désormais que l'immunité innée joue aussi un rôle essentiel dans la vaccination : déclenchée par les adjuvants des vaccins, elle permet d'amplifier la réponse vaccinale.

Les travaux de Jules Hoffmann au sein du laboratoire « Biologie humorale des insectes » du professeur Joly, auquel il succédera en 1978, le conduisent rapidement à s'intéresser à l'ecdysone, une hormone connue pour son implication dans le développement du criquet et dont il montre le caractère indispensable pour la survie de l'insecte. À l'initiative de Pierre Joly, Jules Hoffmann part faire son stage postdoctoral en Allemagne, auprès du professeur Peter Karlson, qui vient tout juste de dévoiler la structure de l'ecdysone. Son allemand courant s'y révèle fort utile. « Entre 1972 et 1974, nous nous sommes intéressés au métabolisme de cette hormone et à sa synthèse à partir d'éléments présents dans les végétaux », explique le chercheur, qui se rappelle avoir aussi mis à profit ce séjour outre-Rhin pour assouvir sa curiosité pour le Romantisme allemand. Les enjeux de ces recherches, qui vont le mobiliser jusqu'à la fin des années 1980, sont considérables : en mettant au point un inhibiteur de la synthèse de l'ecdysone, pulvérisable sur les récoltes, on mettrait fin aux ravages causés par les criquets. Las, les applications industrielles tardent à venir. « Avec le recul, il m'arrive de regretter d'avoir délaissé pendant toutes ces

années les mécanismes de défense antimicrobiens pour l'endocrinologie, reconnaît Jules Hoffmann. D'un autre côté, c'est ce qui a apporté argent et contrats au laboratoire ! » Le chercheur se souvient d'ailleurs d'avoir été accueilli avec chaleur dans l'ex-Union soviétique, en proie à des problèmes de contrôle de populations d'insectes ravageurs.

## LA MOUCHE DROSOPHILE COMME MODÈLE

Mais, pendant ce temps, une petite équipe dont fait partie Danièle Hoffmann – son épouse, rencontrée au laboratoire –, continue de travailler sur les défenses des insectes contre les bactéries et les champignons. Une voie de recherche encouragée par la découverte, à la fin



## L'aventure de la start-up EntoMed

La découverte des peptides antimicrobiens, dès la fin des années 1980, ouvre la perspective de traitements antibiotiques naturels chez l'homme. « Au Yunnan, une région chinoise, des insectes infectés par des champignons sont broyés afin d'en faire des médicaments » explique Jules Hoffmann. En 1999, le laboratoire est à l'initiative d'EntoMed, une start-up de biotechnologies installée près de Strasbourg. Près de 4 000 insectes sont passés en revue, afin de trouver de nouvelles familles de peptides. Problème : si elles sont efficaces, ces nouvelles molécules antibiotiques sont actives à des concentrations très élevées d'où un coût, jugé prohibitif, d'environ 600 dollars par jour de traitement. L'entreprise ferme ses portes en 2005, mais d'autres laboratoires, aux États-Unis notamment, poursuivent les recherches.

Injection d'une solution antibiotique dans une mouche drosophile afin d'étudier son système immunitaire.

des années 1970, d'un premier peptide antimicrobien<sup>[2]</sup> chez le papillon, par un laboratoire suédois. En 1989, Jules Hoffmann décide donc d'abandonner le système endocrine des insectes et de consacrer 100 % des moyens du laboratoire à leurs mécanismes de défense. « Avec les évolutions de la biologie moléculaire, il nous a semblé qu'on ne pourrait pas mener pleinement de front les deux thématiques », explique-t-il. Autre choix stratégique: désormais, les scientifiques travailleront sur la mouche drosophile, ou mouche du vinaigre, plus facile à faire muter sur le plan génétique. « Il a fallu négocier avec le CNRS pour faire accepter ce changement de direction, d'autant que notre laboratoire n'avait aucune compétence médicale. Or, à l'époque, l'immunité était perçue uniquement en termes de lymphocytes

et d'anticorps. L'immunité innée, dépourvue de ces attributs, ne paraissait pas digne de recherches approfondies. »

C'est à un gigantesque chantier que s'atèlent alors le chercheur et son équipe: l'identification de tous les peptides antimicrobiens produits par la drosophile pour se défendre. « Pour isoler chacune de ces substances, on a dû piquer et infecter près de 100 000 mouches! » souligne le biologiste. Un travail de titan, qui a mobilisé durant près d'un mois une demi-douzaine de personnes à temps plein. « Jean-Luc Dimarcq, Philippe Bulet et Charles Hetru, qui menaient ces travaux, avaient appelé cela "opération *Droso storm*", en référé-

**Bruce Beutler**, président du département de génétique au *Scripps Research Institute* de la Jolla, Californie, co-lauréat du prix Nobel de physiologie ou médecine 2011

🔥 Jules fait partie des très grands de l'immunité innée. Il a fait de la mouche drosophile un superbe modèle pour étudier la résistance à l'infection. En travaillant avec lui ces dernières années, j'ai pu apprécier sa perspicacité, sa créativité et son désir constant de faire avancer le champ de la recherche. 🔥

rence à l'opération *Desert storm* menée par l'armée américaine en Irak », explique en souriant le chercheur, qui précise: « Aujourd'hui, avec la connaissance parfaite que l'on a du génome de la drosophile, et l'affinement des méthodes physico-chimiques, une centaine de mouches suffiraient. » En 1994, sept familles de peptides antimicrobiens sont enfin identifiées, dont deux découvertes également chez le papillon par les confrères suédois – « un grand moment dans l'histoire du laboratoire ».

Jules Hoffmann, qui n'a décidément pas les deux pieds sous la même paille, décide alors, une fois de plus, de traverser les frontières. « Au moment où nos travaux donnaient un relief nouveau à l'immunité innée, j'ai voulu me rapprocher de laboratoires qui se préoccupaient de cette thématique chez la souris et chez l'homme », raconte-t-il. Avec Charles Janeway, à Yale, et Alan Ezekowitz, à Harvard, il jette les bases d'une collaboration insectes-mammifères, qui permet au laboratoire de bénéficier dès 1994 des financements du programme *Human Frontiers in Science*, puis des *National Institutes of Health* américains. La même année, le CNRS lui confie la direction de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg (IBMC). Il en profite pour emmener avec lui les quarante chercheurs, ingénieurs et techniciens du laboratoire, hébergés jusqu'alors par l'Institut de zoologie de l'université de Strasbourg. À cette occasion, le nom du laboratoire devient « Réponse immunitaire et développement chez les insectes ».



Le biologiste et ses associés décident d'adjoindre des compétences nouvelles au laboratoire, avec l'arrivée de généticiens. Une étape essentielle pour aborder le second volet de leurs recherches : après avoir identifié les familles de peptides antimicrobiens, la suite logique était

**Jean-Marc Reichhart**, directeur du laboratoire  
« Réponse immunitaire et développement chez les insectes »

❖ La qualité essentielle de Jules ? C'est l'enthousiasme qu'il sait insuffler dans les équipes. Il est également fin diplomate, et je l'ai vu démêler des conflits de personnes avec énormément de doigté. Enfin, à l'époque où la recherche était encore très franco-française, il a eu l'idée de contacter le milieu médical américain qui dominait la science un peu partout. ❖

de chercher comment ils étaient produits. La surprise tombe, en 1996, comme le narre Jules Hoffmann : « Avec Bruno Lemaître, 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 crucial dans le fonctionnement de l'immunité innée de la drosophile : il contribue à identifier l'agresseur et à déclencher la réponse antimicrobienne adaptée. » Pour l'équipe de Jules Hoffmann, le travail ne fait que commencer : reste à décoder la cascade de signalisation qui conduit de *Toll* à l'expression des peptides antimicrobiens – soit plusieurs dizaines d'inter-

actions. L'article sur le rôle du récepteur *Toll*, publié dans *Cell*, marque un véritable tournant dans la communauté scientifique. Un an plus tard, le laboratoire de Charles Janeway trouve des homologues de *Toll* chez l'homme – les *Toll-like receptors* – et, l'année suivante, Bruce Beutler décrit le fonctionnement chez l'homme de l'un de ces récepteurs dans la défense antibactérienne. Plus de 18 000 articles ont paru sur les récepteurs *Toll* depuis cette époque pionnière !

## DÉCOUVERTE D'UNE NOUVELLE VOIE DE DÉFENSE

Point essentiel : ces recherches ont clairement établi que, en plus de contrôler une réponse de défense antimicrobienne directe, comme chez la drosophile, les récepteurs *Toll-like* des mammifères sont



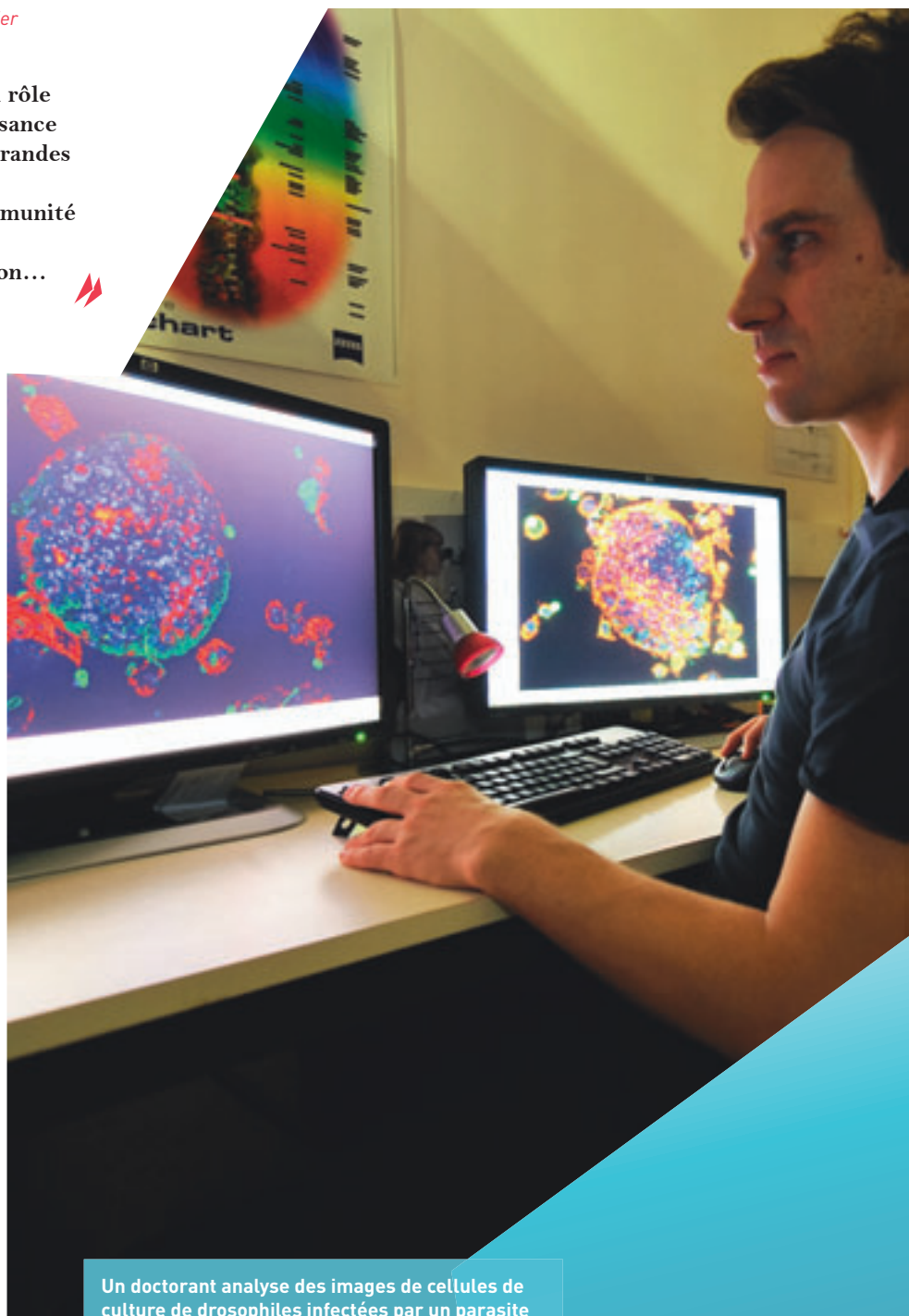
Jules Hoffmann en plein travail à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire.

**Shizuo Akira**, directeur de l'*Immunology Frontier Research Center* à l'université d'Osaka

La découverte par Jules Hoffmann du rôle des récepteurs *Toll* dans la reconnaissance des agents pathogènes est l'une des grandes avancées de l'immunologie moderne. Jusqu'au milieu des années 1990, l'immunité innée était vue, chez les mammifères, comme un simple vestige de l'évolution...

le système d'alarme qui déclenche le système immunitaire adaptatif, avec notamment l'activation des lymphocytes. Les chercheurs commencent aujourd'hui à entrevoir les conséquences chez l'homme d'une telle découverte. Alors que l'immunité innée a été très peu étudiée durant le xx<sup>e</sup> siècle, d'innombrables recherches se focalisent désormais sur cette première ligne de défense et sur son interaction avec l'immunité adaptative. De nombreux domaines sont concernés : inflammation, réponses anti-infectieuses, vaccination, auto-immunité, immunothérapie... Pour sa part, Jules Hoffmann poursuit avec ses collègues de Strasbourg ses travaux sur les défenses antimicrobiennes des insectes, en particulier sur le rôle chez la drosophile d'une deuxième voie de défense découverte par le laboratoire dès 1995 : la voie IMD (*Immune Deficiency*), qui a également un équivalent chez l'homme : les récepteurs du TNF (*Tumor Necrosis Factor*).

À 70 ans, cet infatigable défricheur – qui a aussi œuvré à la tête du département des sciences de la vie du CNRS, et présidé l'Académie des sciences de 2006 à 2008 – a encore du pain sur la planche. S'il n'assume plus la direction du laboratoire, reprise par son collaborateur Jean-Marc Reichhart, il s'y rend tous les jours pour continuer son travail avec enthousiasme. Les soirs et les week-ends, il se consacre à sa passion pour l'histoire – notamment pour la période de la deuxième guerre mondiale qui a profondément marqué le Luxembourg – et à sa famille. « Mes deux enfants poursuivent des carrières académiques à Paris, mais j'ai la chance de les recevoir régulièrement à Strasbourg, avec mes quatre petits-enfants » confie celui qui, toute sa vie, a été fidèle à son laboratoire alsacien. Un programme



Un doctorant analyse des images de cellules de culture de drosophiles infectées par un parasite fongique, obtenues avec un microscope confocal.

quelque peu perturbé, en cette fin d'année 2011, par une pluie de récompenses bien méritées.

Laure Cailloce

(1) Le Canadien Ralph Steinman, également distingué par le comité Nobel pour ses travaux sur l'immunité, est décédé le 30 septembre 2011.

(2) Un peptide est un polymère d'acides aminés.

# Jules Alphonse Hoffmann

Né le 2 août 1941 à Echternach (Luxembourg)

## Études

Doctorat d'État, Université de Strasbourg, 1969

Doctorat ès sciences naturelles, Luxembourg, 1963

## Fonctions actuelles

- ◆ Directeur de recherche émérite au CNRS
- ◆ Professeur conventionné à l'université de Strasbourg

## Fonctions antérieures

- ◆ Membre du Conseil d'administration du CNRS, 2006-2009
- ◆ Vice-président (2005-2006) puis président de l'Académie des sciences à Paris, 2007-2008
- ◆ Directeur de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire du CNRS, 1994-2005
- ◆ Directeur du laboratoire CNRS « Réponse immunitaire et développement chez les insectes », 1978-2005
- ◆ Chercheur au CNRS depuis 1964
- ◆ Assistant-délégué à la faculté des sciences de l'université de Strasbourg, 1963

## Prix

- ◆ Prix Shaw, Chine, 2011
- ◆ Prix international Gairdner, Canada, 2011
- ◆ Prix Keio pour les sciences médicales, Japon, 2010
- ◆ Prix Lewis Rosenstiel, États-Unis, 2010
- ◆ Prix Balzan sur l'immunité innée, Italie/Suisse, 2007
- ◆ Dr honoris causa med., Munich, Allemagne, 2006
- ◆ Prix d'immunologie Robert Koch, Berlin, Allemagne, 2004
- ◆ Grand prix de la Fondation pour la recherche médicale, France, 2004
- ◆ Prix William B. Coley for Distinguished Research in Basic and Tumor Immunology, Cancer Research Institute, États-Unis, 2003
- ◆ Prix Antoine Lacassagne du Collège de France, France, 2000
- ◆ Grand prix Alexandre Joannidès de l'Académie des sciences, 1991
- ◆ Prix scientifique franco-allemand Alexander von Humboldt, 1984
- ◆ Prix Pergamon, Royaume-Uni, 1980
- ◆ Prix Sandoz-Wander, Suisse, 1978

## Membre de

- ◆ l'Académie des sciences des États-Unis, élection en 2008
- ◆ l'Académie des sciences de Russie, élection en 2006
- ◆ l'American Academy of Arts and Sciences, élection en 2003
- ◆ l'European Molecular Biology Organization (EMBO), élection en 1995
- ◆ l'Academia Europaea, élection en 1993
- ◆ l'Académie des sciences, Paris, élection en 1992
- ◆ l'Académie des sciences d'Allemagne, élection en 1987
- ◆ l'Institut grand-ducal des sciences, Luxembourg, élection en 1965

## Activités de valorisation

- ◆ Créateur de l'entreprise EntoMed (1999-2005) visant à développer de nouveaux antibiotiques à partir de peptides antimicrobiens d'insectes, installée à Illkirch-Graffenstaden
- ◆ Membre du Conseil de partenariat avec les entreprises du CNRS (1999-2002)

## Liste des lauréats depuis 1954

- 2010** **Gérard Férey** chimie  
**2009** **Serge Haroche** physique quantique  
**2008** **Jean Weissenbach** génétique  
**2007** **Jean Tirole** économie  
**2006** **Jacques Stern** cryptologie  
**2005** **Alain Aspect** physique  
**2004** **Alain Connes** mathématiques  
**2003** **Albert Fert** physique  
**2002** **Jean Jouzel** glaciologie  
**Claude Lorius** glaciologie  
**2001** **Maurice Godelier** anthropologie  
**2000** **Michel Lazdunski** biochimie  
**1999** **Jean-Claude Risset** informatique musicale  
**1998** **Pierre Potier** chimie  
**1997** **Jean Rouxel** chimie  
**1996** **Claude Cohen-Tannoudji** physique  
**1995** **Claude Hagège** linguistique  
**1994** **Claude Allègre** physique du globe  
**1993** **Pierre Bourdieu** sociologie  
**1992** **Jean-Pierre Changeux** neurobiologie  
**1991** **Jacques Le Goff** histoire  
**1990** **Marc Julia** chimie  
**1989** **Michel Jovet** biologie  
**1988** **Philippe Nozières** physique  
**1987** **Georges Canguilhem** philosophie  
**Jean-Pierre Serre** mathématiques  
**1986** **Nicole Le Douarin** embryologie  
**1985** **Piotr Slonimski** génétique  
**1984** **Jean Brossel** physique  
**Jean-Pierre Vernant** histoire  
**1983** **Évry Schatzman** astrophysique  
**1982** **Pierre Joliot** biochimie  
**1981** **Jean-Marie Lehn** chimie  
**Roland Martin** archéologie  
**1980** **Pierre-Gilles de Gennes** physique  
**1979** **Pierre Chambon** biologie  
**1978** **Maurice Allais** économie  
**Pierre Jacquinet** physique  
**1977** **Charles Fehrenbach** astronomie  
**1976** **Henri Cartan** mathématiques  
**1975** **Raymond Castaing** physique  
**Christiane Desroches-Noblecourt** égyptologie  
**1974** **Edgar Lederer** biochimie  
**1973** **André Leroi-Gourhan** ethnologie  
**1972** **Jacques Oudin** immunologie  
**1971** **Bernard Halpern** immunologie  
**1970** **Jacques Friedel** physique  
**1969** **Georges Chaudron** chimie  
**1968** **Boris Ephrussi** génétique  
**1967** **Claude Lévi-Strauss** ethnologie  
**1966** **Paul Pascal** chimie  
**1965** **Louis Néel** physique  
**1964** **Alfred Kastler** physique  
**1963** **Robert Courrier** biologie  
**1962** **Marcel Delépine** chimie  
**1961** **Pol Bouin** physiologie  
**1960** **Raoul Blanchard** géographie  
**1959** **André Danjon** astrophysique  
**1958** **Gaston Ramon** immunologie  
**1957** **Gaston Dupouy** physique  
**1956** **Jacques Hadamard** mathématiques  
**1955** **Louis de Broglie** physique  
**1954** **Émile Borel** mathématiques

Cette plaquette est éditée par la **Direction de la communication du CNRS**.

Directeur de la publication **Alain Fuchs** - Directrice de la rédaction **Brigitte Perucca** - Directeur adjoint de la rédaction **Fabrice Impériali** - Rédaction **Laure Cailloce**  
Coordination **Stéphanie Lecocq** - Conception graphique et réalisation **Sarah Landel** - Secrétariat de rédaction **Mireille Vuillaume**

Crédits photos

Pages 3, 4, 5, 6, 8, 9 : © CNRS Photothèque / Benoît Rajau - Page 7 : © CNRS Photothèque / Pascal Disdier

Impression **Imprimerie Ménard** - Dépôt légal **décembre 2011** - ISSN **1777-0378**

Pour retrouver tous les Talents du CNRS :  
[www.cnrs.com/fr/recherche/prix.htm](http://www.cnrs.com/fr/recherche/prix.htm)



talents du cnrs

médaille d'or / médaille de l'innovation / médaille d'argent /  
médaille de bronze / cristal



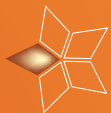
médaille d'or



médaille de l'innovation



médaille d'argent



médaille de bronze



cristal