



Jules Hoffmann © CNRS Photothèque / Pascal Disdier

# Jules Hoffmann

## un entomologiste prix Nobel de médecine

Par Roland Lupoli

Jules Hoffmann est un entomologiste français, né en 1941 au Luxembourg, qui vient de partager avec le Canadien Ralph Steinman et l'États-unien Bruce Beutler, le prix Nobel de Médecine à Stockholm le 10 décembre 2011. Il est justement récompensé pour ses travaux pionniers sur l'immunité innée des insectes et sa découverte d'une nouvelle fonction universelle des récepteurs Toll...



L'intérêt de J. Hoffmann pour les insectes est apparu tôt, notamment grâce à son père<sup>1</sup>, professeur de sciences naturelles, passionné par les insectes et ami de Pierre-Paul Grassé. À 18 ans, il publie sur les punaises aquatiques du Luxembourg, puis sur les Orthoptères et les blattes. Il s'intéresse ensuite aux sangsues et aux vers plats dont il décrit une nouvelle espèce.

Après l'obtention d'un doctorat ès Sciences naturelles, il obtient un poste d'assistant à la faculté des Sciences de Strasbourg et devient chercheur au CNRS en 1964 dans l'équipe de Pierre Joly à l'Institut de Zoologie de Strasbourg. Il y soutient son doctorat d'État en 1969, puis adopte la nationalité française un an plus tard.

Cette équipe du CNRS est spécialisée dans l'endocrinologie des insectes, c'est-à-dire l'étude de

leurs hormones, leur fonction, leur métabolisme, leur biosynthèse, et en particulier de l'ecdysone, hormone de mue des insectes. Elle travaille sur le criquet migrateur *Locusta migratoria* espèce de grande taille, facile à élever, et ravageur très important en Afrique.

En 1978, J. Hoffman prend la direction de l'équipe et approfondit ses travaux sur l'ecdysone. Il remarque que les insectes ne développent jamais d'infection malgré les greffes d'organes qu'il leur fait subir sans

asepsie. Cette observation et la découverte des peptides antimicrobiens (PAM) chez les insectes par l'équipe suédoise de Hans Boman en 1980, le conduit à réorienter, à la fin de cette décennie, toute la thématique de recherche du laboratoire qui devient l'institut de Biologie moléculaire et cellulaire (IBMC), et à se spécialiser dans l'étude des mécanismes de l'immunité des insectes.

Lorsqu'un microorganisme (bactérie ou champignon) parvient à traverser son exosquelette suite à une blessure par exemple, l'insecte produit des PAM sécrétés par le corps gras et libérés dans l'hémolymphe. Les PAM sont constitués d'assemblages spécifiques de 15 à 50 aci-



Jules Hoffmann dans son laboratoire © CNRS Photothèque / Benoît Rajau

1. qui n'a pourtant pas de lien avec l'illustre entomologiste homonyme Adolphe Hoffmann spécialiste des charançons et auteur de 3 tomes de la Faune de France.



Infection de drosophiles au laboratoire en vue d'étude sur l'immunité. Les mouches sont endormies par hypoxie (absence d'oxygène) et l'expérimentateur les pique avec une minuscule aiguille en tungstène préalablement trempée dans la solution de bactéries que l'on aperçoit dans le bouchon d'un tube à essai © CNRS Photothèque / Benoît Rajau

des aminés, associés les uns aux autres en chaîne comme les perles d'un collier. La position de chaque acide aminé définit la fonction du peptide. Les PAM s'accrochent aux membranes des microorganismes et finissent par les détruire. On connaît aujourd'hui plus de 1 500 PAM différents.

J. Hoffmann effectue ses recherches sur l'immunité avec un autre insecte : la mouche du vinaigre *Drosophila melanogaster*. Malgré sa petite taille, c'est un excellent modèle surtout depuis 1910 et les travaux du généticien Thomas Morgan (Prix Nobel en 1933). Elle est facile à élever sur milieu artificiel, son temps de génération est court, et on dispose de milliers de mutants qui ont été créés pour étudier de nombreux métabolismes et mécanismes biochimiques. De plus, beaucoup de gènes sont déjà séquencés au début des années 90 (le génome complet de la drosophile sera élucidé en 2000).

L'équipe de J. Hoffmann découvre alors de nouveaux PAM appartenant

à différentes familles, et s'intéresse au mécanisme qui permet à l'insecte de déclencher leur synthèse lors d'une infection. En 1995, Bruno Lemaitre, un jeune chercheur de l'équipe, découvre par hasard une souche de drosophile incapable de se défendre contre des infections. Il montre que ce défaut est lié à une mutation du gène du récepteur Toll, présent à la surface des cellules. On connaissait déjà ce récepteur et son rôle dans la mise en place de la symétrie dorso-ventrale de l'embryon de drosophile. Sa découverte en 1985 vaudra à l'Allemande Christiane Nüsslein-Volhart le prix Nobel en 1995.

Toll est donc capable de reconnaître la paroi des bactéries, permettant alors par une cascade d'événements moléculaires le déclenchement de la synthèse des PAM qui vont détruire ces bactéries.

Cette immunité dite « innée » est rapide (de quelques secondes à quelques heures), et permet un contrôle généraliste de presque toutes les infections, mais sans mémoriser la reconnaissance du microorganisme

pathogène<sup>2</sup>. Selon l'agent infectant, différents PAM sont sécrétés. Chez la drosophile, le récepteur Toll reconnaît des éléments spécifiques des parois de bactéries et de champignons, et un autre récepteur (Imd) reconnaît d'autres bactéries.

Cette découverte va permettre à Bruce Beutler et ses collaborateurs de découvrir des fonctions des analogues des récepteurs Toll chez l'homme. Au total, 13 catégories de *Toll-like receptors* (TLR) vont être découvertes mettant ainsi en évidence une immunité innée également chez l'homme. Celle-ci était véritablement le chaînon manquant pour expliquer l'ensemble des mécanismes immunologiques humains.

L'immunité innée est une première barrière contre les microorganismes qui est cruciale pour l'homme et les vertébrés. De plus, elle active leur immunité adaptative. En effet, des cellules de la peau et des muqueuses reconnaissent des microorganismes pathogènes et sécrètent rapidement des PAM pour les détruire. Certaines cellules immunitaires produisent aussi des PAM comme arme chimique pour détruire les agents pathogènes une fois qu'elles les ont absorbé par endocytose.

Les PAM ne sont pas sécrétés dans le sang comme chez les insectes. D'où l'idée d'utiliser des PAM d'insectes comme antibiotiques chez l'homme. Des premiers essais concluants ont abouti à la création de la start-up Entomed par J. Hoffmann et ses collaborateurs fin 1998. Cette société, qui a compté jusqu'à 42 membres, unique en Europe, a recherché et développé des centaines de nouveaux PAM d'insectes et testé leurs activités sur des souris. Deux peptides, l'un dirigé contre les staphylocoques multirésistants impliqués dans les maladies nosocomiales, et l'autre contre des champignons rares touchant les personnes immunodéprimées

2. L'immunité chez l'homme et les vertébrés était dite « adaptative », c'est-à-dire plus longue à se mettre en place (de quelques heures à quelques jours), mais très spécifique, avec la production d'anticorps par les lymphocyte B « à mémoire » qui ont la capacité de mémoriser les pathogènes pour protéger l'organisme des infections futures (c'est le principe de la vaccination).

étaient optimisés et prêts à être analysés dans des essais précliniques. Malheureusement, les PAM de 40 à 50 acides aminés ne peuvent pas être synthétisés chimiquement et il faut les faire produire par des levures, ce qui a un coût prohibitif. J. Hoffmann et les créateurs d'Entomed étaient conscients de ce problème mais espéraient qu'un mode de fabrication meilleur marché serait mis au point entre temps. Entomed a laissé de côté les PAM et a poursuivi des recherches sur les petites molécules de défense d'insectes à activités anticancéreuses jusqu'en 2005. Ces recherches ont été stoppées pour des raisons financières, mais le potentiel de découverte reste entier : en raison de leur nombre (les deux tiers de toute la biodiversité terrestre), les insectes demeurent le plus important réservoir de molécules médicaments<sup>3</sup>.

J. Hoffmann a reçu la juste récompense d'une stratégie de recherche qui a porté ses fruits. Le CNRS a permis à son équipe de s'exprimer en soutenant ses travaux. Les retombées médicales de l'élucidation des mécanismes de l'immunité des insectes n'étaient pas prévisibles, et le fait d'avoir maintenu ce programme de recherche fondamentale par un support scientifique et financier, a été crucial pour parvenir à cette découverte. Dans son laboratoire, J. Hoffmann a ouvert de multiples voies de recherches ; certaines et l'entreprise Entomed ont été stoppées, mais elles aboutiront peut-être un jour sous une autre forme. En multipliant les recherches fondamentales et appliquées, avec de la chance et de la ténacité, le travail finit par être récompensé. J. Hoffmann a signé 260 articles scientifiques. Après avoir obtenu de

nombreux prix scientifiques étrangers, il a été président de l'Académie des Science et a obtenu la prestigieuse médaille d'or du CNRS en 2011. ■

NDLR : Jules Hoffmann a été élu membre de l'Académie française le 1<sup>er</sup> mars 2012

L'auteur

**Roland Lupoli** est entomologiste, spécialisé dans les *Pentatomoidea* du Monde. Il a travaillé au sein de la société Entomed créée par J. Hoffmann. Il recherchait dans le monde entier des insectes candidats à l'élaboration de nouveaux médicaments. Il a également élaboré des stratégies de criblages, d'extractions et d'identifications, allant de l'insecte à la molécule. Il travaille aujourd'hui à l'Université Paris Descartes dans l'unité INSERM 747, Pharmacologie, Toxicologie et Signalisation cellulaire.

**Courriel** : [lupoli@free.fr](mailto:lupoli@free.fr)

**À relire** : Des insectes comme nouvelle source de médicaments, par Bérangère Barataud, *Insectes* n°132, 2004(1), en ligne à [www.inra.fr/opie-insectes/pdf/i132barataud.pdf](http://www.inra.fr/opie-insectes/pdf/i132barataud.pdf)

3. voir : *L'insecte médicinal* de Roland Lupoli 2010, Editions Ancyrosoma, 290 p.