

► Le prix Nobel de physiologie ou médecine 2011 a été décerné d'une part à Ralph Steinman (*The Rockefeller University*, *Christopher Browne center for immunology and immune diseases*, New York, États-Unis) pour sa découverte de la cellule dendritique et son rôle dans l'immunité adaptative, et d'autre part à B.A. Beutler (*The Scripps research institute*, La Jolla, CA, États-Unis) et J.A. Hoffmann (UPR 9022, CNRS, Institut de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg, France) pour leurs découvertes des mécanismes de l'immunité innée et en particulier des récepteurs Toll. Cette dernière découverte peut être considérée comme une des plus grandes avancées de la recherche fondamentale de ces quinze dernières années. Elle démontre en effet que comme pour l'immunité adaptative, l'immunité innée dépend d'interactions spécifiques entre récepteurs (présents à la surface de cellules de l'immunité) et ligands ; d'autre part, elle a ouvert la voie à l'identification des acteurs cellulaires (cellules dendritiques, macrophages, cellules *natural killer*) et moléculaires de cette composante essentielle de l'immunité que représente l'immunité innée. ◀

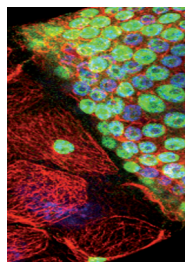
Né le 2 août 1941 à Echternach (Grand-Duché de Luxembourg), Jules Hoffmann est naturalisé français à l'âge de 29 ans. Docteur ès sciences naturelles au Luxembourg en 1963, il obtient son doctorat d'état à Strasbourg en 1969. Recruté en 1964 au CNRS, il est promu directeur de recherche de classe exceptionnelle à 49 ans. Chercheur émérite du CNRS depuis 2008 et professeur à l'université de Strasbourg, il anime un groupe de recherche sur la phylogénèse de la réponse inflammatoire dans l'unité propre de recherche (UPR) du CNRS intitulée « réponse immunitaire et développement chez les insectes », dirigée par le professeur Jean-Marc Reichhart. Il a été élu vice-président (2005-2006) puis président (2007-2008) de l'Académie des

## Prix Nobel de Médecine 2011

Bruce A. Beutler, Jules A. Hoffmann  
et Ralph M. Steinman

### Jules Hoffmann, un « grand monsieur »

Evelyne Jouvin Marche



Directrice de recherche Inserm,  
Directrice adjointe scientifique  
à l'Institut des Sciences  
Biologiques-CNRS,  
3, rue Michel-Ange,  
75794 Paris, France.  
[evelyne.marche@cnrs-dir.fr](mailto:evelyne.marche@cnrs-dir.fr)

sciences. Lauréat de nombreux prix nationaux et internationaux, il s'est vu décerner la médaille d'or 2011 du CNRS quelques semaines avant l'attribution du Nobel.

#### Histoire d'une découverte : des insectes au prix Nobel

##### De la mue du criquet migrateur...

Jules Hoffmann effectue ses premières années de recherche sous la direction du professeur Pierre Joly, qui donne, dès son mandat de directeur du laboratoire de biologie générale à l'université de Strasbourg en 1955 une nouvelle impulsion en orientant ses recherches sur la biologie des insectes et en particulier sur celle du criquet migrateur. Cet insecte s'avèrera un excellent modèle d'étude en endocrinologie et pour explorer les mécanismes de la défense/résistance antimicrobienne dans un premier temps. Au début des années 1960, Pierre Joly observe qu'aucune infection d'origine bactérienne ne se développe chez le criquet, malgré l'absence de précautions d'asepsie au cours de manipulations de transplantation d'organes. Intrigué par cette observation, il propose au jeune étudiant Jules Hoffmann, initié au monde des insectes et de la systématique par son père, Professeur de biologie au Grand-Duché, d'étudier la fonction et le rôle des cellules sanguines chez le criquet. Il est guidé par le cytophysiologiste Aimé Porte de l'université de Strasbourg et les images *in vivo* qu'offrent les premiers clichés de microscopie électronique ; ses travaux aboutissent rapidement à la découverte d'un organe réticulo-hématopoïétique situé le long du vaisseau dorsal du criquet [1-3]. Cet organe est primordial, car son irradiation sélective ne permet plus aux insectes de se défendre contre les infections bactériennes [4, 5]. De plus, les cycles de mues se trouvent bloqués chez les larves irradiées quand l'irradiation a lieu avant un moment précis du stade de développement [6]. Ces résultats corroborent les hypothèses selon lesquelles cet organe/glande sécrète une hormone stéroïde : l'ecdysone, potentiellement



impliquée dans la mue et qui vient alors d'être isolée par Peter Karlson [7]. Jules Hoffmann rejoint le laboratoire de Peter Karlson et s'engage dans des études à l'interface de la chimie et de la biologie afin d'appréhender la voie de biosynthèse et le métabolisme de l'ecdysone [8, 9]. Il complète sa formation en effectuant des stages dans le laboratoire d'Étienne-Émile Beaulieu à Paris puis de nouveau à Strasbourg auprès de Pierre Chambon. À la retraite du professeur Pierre Joly, il prend la direction du laboratoire et collabore avec l'équipe de Guy Ourisson de l'institut de chimie de Strasbourg. Cette période de stages et collaborations sera très fructueuse car elle permettra à Jules Hoffmann de démontrer pour la première fois un transfert d'hormone de l'ovaire maternel à l'œuf : en effet il met en évidence que l'ecdysone maternelle synthétisée dans les cellules folliculaires et stockée dans les ovocytes sous forme de phosphoconjugés est transformée en hormone libre par hydrolyse dans les cellules de l'embryon chez les insectes [10-13]. Première grande découverte qui démontre que l'ecdysone ne se limite pas au contrôle de la mue mais intervient également dans la reproduction et l'embryogenèse.

### ...à la réponse antimicrobienne des insectes

Au cours de cette période, un petit groupe de chercheurs du laboratoire comprenant notamment Danièle Hoffmann et Jean-Marc Reichhart poursuit des recherches sur les particularités des réactions antibactériennes chez les insectes, la non-spécificité de la réponse antimicrobienne et l'absence de « mémoire ». Fort de la découverte des premiers peptides antimicrobiens d'insectes, la cécropine et l'attacine, par le Professeur Hans Boman de l'Université de Stockholm [14], le laboratoire de Jules Hoffmann participe très activement à cette recherche sur les facteurs solubles qui contrôlent la réponse antimicrobienne, grâce au développement de nouvelles méthodes d'analyse de physicochimie et de biologie moléculaire. Ainsi, entouré de ses jeunes collaborateurs, Jean-Marc Reichhart, Charles Hetru et Danièle Hoffmann, Jules Hoffmann décrypte les bases moléculaires de la réponse antimicrobienne chez plusieurs insectes : il montre que l'une des facettes la plus spectaculaire de cette réponse est la synthèse rapide et transitoire de sept groupes de peptides à activité antifongique et/ou antibactérienne en réponse à une infection chez la drosophile [15-17, 35] (→).

Depuis, plus de deux cents peptides antimicrobiens inductibles ont été identifiés et caractérisés chez les insectes blessés et sont autant de pistes alternatives pour l'élaboration d'antibiotiques du futur sans induction de l'acquisition de résistance chez les pathogènes impliqués.

### ...et à la découverte de la voie Toll chez la drosophile

Au début des années 1990, le laboratoire décide de délaisser peu à peu le criquet au profit de la drosophile, modèle qui se prête mieux aux études de génétique (→).

Le laboratoire a en effet besoin de l'apport de la génétique moléculaire pour résoudre la question suivante : quels sont les mécanismes de reconnaissance qui avertissent l'insecte de la survenue d'une infection

et suscitent chez lui une réponse appropriée ? Jules Hoffmann convainc la communauté scientifique de la pertinence de ses nouveaux choix, reçoit le soutien du Professeur Nicole Le Douarin (Professeur au Collège de France, Paris) puis celui de Claude Paoletti (qui était alors le Directeur du département des sciences de la vie du CNRS) et renforce son laboratoire en accueillant de jeunes chercheurs généticiens et biologistes moléculaires : Julien Royet, Bruno Lemaitre, Dominique Ferrandon. Cette fédération de chercheurs complémentaires est féconde puisqu'elle va tout simplement permettre d'explorer, disséquer puis comprendre les mécanismes moléculaires qui régissent l'immunité innée des mammifères. Cela aboutira à la découverte d'une nouvelle famille de récepteurs et de deux voies de signalisation distinctes qui contrôlent l'expression des gènes impliqués dans la réponse immunitaire de la drosophile, Toll et imd [18-21]. L'une est la voie Toll, dont le récepteur du même nom reconnaît un ligand microbien et induit une réponse immunitaire *via* un transactivateur NF- $\kappa$ B, objet de ce prix Nobel. En démontrant que l'activation d'un récepteur par la fixation de son ligand entraîne, *via* une cascade de signalisation, toute une reprogrammation génique [22], le laboratoire de Jules Hoffmann a établi un paradigme nouveau en immunologie ; cela aboutira à la découverte deux ans plus tard par B.A. Beutler et ses collaborateurs du récepteur de l'endotoxine chez l'homme et la souris, désormais connu sous le nom de *Toll-like receptor 4* (TLR4) [23]. Ainsi, la voie Toll activée en réponse à la présence de bactéries à Gram positif ou de champignons correspond à la voie de signalisation contrôlant la mise en place de l'axe dorsoventral de la drosophile et s'apparente à la voie d'activation de l'IL(interleukine)-1 des mammifères [24-26]. La seconde voie de signalisation, Imd (*immune deficiency*), qui contrôle les infections à Gram négatif chez la drosophile, s'apparente par de nombreux points à la voie de signalisation activée par le récepteur de la cytokine pro-inflammatoire TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor*) des mammifères et qui est impliquée dans le contrôle de l'apoptose [27, 28].

Aujourd'hui les TLR constituent une famille de plus d'une dizaine de récepteurs identifiés. De plus, il est aussi démontré que les TLR contrôlent l'activation du système immunitaire adaptatif. Il n'est donc pas surprenant de les voir impliqués dans plusieurs pathologies allant du choc septique aux maladies auto-immunes. Jules Hoffmann et ses collègues ont brillamment poursuivi en identifiant les protéines de reconnaissance des ligands bactériens car il est apparu très vite que le récepteur Toll ne pouvait pas être activé directement par des bactéries et/ou des champignons [29-36]. Au-delà, Jules Hoffmann a

(→) Voir l'article de J.L. Imler et D. Ferrandon, page 1019 de ce numéro

(→) Voir Encadré de l'article de J.L. Imler et D. Ferrandon, page 1024 de ce numéro



contribué au développement de deux nouvelles thématiques confiées à deux de ses élèves (Jean-Luc Imler et Elena Levashina [37]). La première concerne les réactions antivirales de la drosophile, la seconde l'analyse postgénomique des défenses antiparasitaires de l'anophèle, principal vecteur du paludisme. Un autre défi que se lance Jules Hoffmann est de démontrer que la drosophile, au-delà d'offrir un excellent modèle pour l'étude de l'immunité innée des mammifères, est capable de déclencher une réaction de type inflammatoire en absence d'infection. Cet insecte offrirait alors un excellent modèle d'étude des réactions inflammatoires qui sont associées aux processus du vieillissement des tissus/organes ou à l'accumulation de lésions de l'ADN.

## Un « grand monsieur »

Jules Hoffmann est tout simplement un « grand monsieur ». C'est indiscutable sur le plan scientifique, mais également dans ses relations avec les autres. Deux exemples illustrent ce propos. Le premier concerne ses élèves-collègues-collaborateurs, que Jules Hoffmann a toujours mis en avant lors des succès de ses recherches ainsi que dans les collaborations qu'il a entretenues avec des chercheurs internationaux de renom. Le second est à rapprocher de la période où il présidait l'Académie des sciences, durant laquelle il a toujours mis, avec simplicité, ardeur et intelligence, ses compétences au service de la recherche française, attentif au développement des recherches de notre pays et interlocuteur déterminant auprès du ministère de la recherche. ♦

## Jules Hoffmann, a great man

### CONFLIT D'INTÉRÊTS

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

### RÉFÉRENCES

- Hoffmann JA, Levi C. Étude au microscope électronique du vaisseau dorsal de *Locusta migratoria*. *CR Acad Sci Paris* 1965 ; 260 : 6988-90.
- Hoffmann JA, Stoeckel ME, Porte A, Joly P. Ultrastructure des hémocytes de *Locusta migratoria*. *CR Acad Sci Paris* 1968 ; 266 : 503-55.
- Hoffmann JA, Porte A, Joly P. Présence d'un tissu hématopoïétique au niveau du diaphragme dorsal de *Locusta migratoria*. *CR Acad Sci Paris* 1968 ; 267 : 1882-3.
- Hoffmann JA. Régulations endocrines de la production et de la différenciation des hémocytes chez *Locusta migratoria*. *Gen Comp Endocrinol* 1970 ; 15 : 198-219.
- Hoffmann JA. Effets d'une irradiation sélective du tissu hématopoïétique sur l'hémogramme d'imago mâles de *Locusta migratoria*. *CR Acad Sci Paris* 1971 ; 273 : 1604-7.
- Hoffmann JA. Modifications de la haémogramme de larval and adult grasshoppers (*Locusta migratoria*) after selective X-irradiations of the hemocytopoietic tissue. *J Insect Physiol* 1971 ; 18 : 1639-52.
- Butenandt A, Karlson P. Über die Isolierung eines Metamorphosehormons der Insekten in kristallisierter Form. *Zeitschr Naturforsch* 1954 ; B9 : 389-91.
- Hoffmann JA, Koolman J, Karlson P. Sulphate esters as inactivation products of ecdysone in *Locusta migratoria*. *Z Physiol Chem* 1973 ; 354 : 1043-8.
- Hoffmann JA, Koolman J, Karlson P, Joly P. Molting hormone titer and metabolic fate of injected ecdysone during the fifth larval instar and in adults of *Locusta migratoria*. *Gen Comp Endocrinol* 1974 ; 22 : 90-7.
- Lagueux M, Hetru C, Luu B, Hoffmann JA. Adult ovaries of *Locusta migratoria* contain the sequence of biosynthetic intermediate for ecdysone. *Life Sci* 1978 ; 22 : 2141-54.
- Lagueux M, Harry P, Hoffmann JA. Ecdysteroids are bound to vitellin in newly-laid eggs of *Locusta*. *Mol Cell Endocrinol* 1981 ; 24 : 325-38.
- Hetru C, Kappler C, Hoffmann JA, et al. The biosynthetic pathway of ecdysone: studies with vitellogenic ovaries of *Locusta migratoria* (Orthoptera). *Mol Cell Endocrinol* 1982 ; 26 : 51-80.

- Tsoupras G, Luu B, Hoffmann JA. A cytokinin (isopentenyl-adenosyl-monomucleotide) is linked to ecdysone in newly-laid eggs of *Locusta migratoria*. *Science* 1983 ; 220 : 507-9.
- Steiner H, Hultmark D, Engström A, et al. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity. *Nature* 1981 ; 292 : 246-8.
- Lambert J, Keppi E, Dimarcq JL, et al. Insect immunity. Isolation from immune blood of the Diptera *Phormia terranova* of two novel antibacterial peptides with sequence homology to rabbit lung macrophage bactericidal peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 262-6.
- Dimarcq JL, Zachary D, Hoffmann JA, et al. Insect immunity. Expression of the two major inducible antibacterial peptides, defensin and dipterin, in *Phormia terranova*. *EMBO J* 1990 ; 9 : 2507-15.
- Reichhart JM, Meister M, Dimarcq JL, et al. Insect immunity. Developmental and inducible activity of the *Drosophila* dipterin promoter. *EMBO J* 1992 ; 11 : 1469-77.
- Kappler C, Meister M, Lagueux M, et al. Insect immunity. Two 17-bp repeats nesting a  $\kappa$ B-related sequence confer inducibility to the dipterin gene and bind a polypeptide in bacteria-challenged *Drosophila*. *EMBO J* 1982 ; 12 : 1561-8.
- Reichhart JM, Georger P, Meister M, et al. Expression and nuclear translocation of the *rel/NF- $\kappa$ B*-related morphogen *dorsal* during the immune response of *Drosophila*. *CR Acad Sci Paris* 1993 ; 316 : 1218-24.
- Lemaitre B, Meister M, Govind S, et al. Functional analysis and regulation of nuclear import of *dorsal* during the immune response in *Drosophila*. *EMBO J* 1995 ; 14 : 536-45.
- Lemaitre B, Kromer-Metzger E, Michaut L, et al. A recessive mutation, immune-deficiency (*imd*), defines two distinct control pathways in the *Drosophila* host defense. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 9465-9.
- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996 ; 86 : 973-83.
- Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science* 1998 ; 282 : 2085-8.
- Manfrulli P, Reichhart JM, Steward R, et al. A mosaic analysis in *Drosophila* fat body cells of the control of antimicrobial peptide genes by the Rel proteins DORSAL and DIF. *EMBO J* 1999 ; 18 : 3380-91.
- Levashina E, Langley E, Green C, et al. Deficiency of a blood serpin leads to constitutive activation of the Toll-mediated antifungal defense in *Drosophila*. *Science* 1999 ; 285 : 1917-9.
- Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA Jr, Ezekowitz RAB. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999 ; 284 : 1313-8.
- Franc N, Dimarcq JL, Lagueux M, et al. Croquemort, a novel *Drosophila* hemocyte/macrophage receptor that recognizes apoptotic cells. *Immunity* 1996 ; 4 : 431-43.
- Ferrandon D, Jung AC, Criqui MC, et al. A GFP-drosomycin reporter transgene reveals a local immune response in *Drosophila* that is not dependent on the Toll pathway. *EMBO J* 1998 ; 17 : 1217-27.
- Tauszig S, Jouanguy E, Hoffmann JA, Imler JL. Toll-related receptors and the control of antimicrobial peptide expression in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 10520-5.
- Rutschmann S, Jung AC, Zhou R, et al. Role of *Drosophila* IKK $\gamma$  in a Toll-independent antibacterial immune response. *Nat Immunol* 2000 ; 1 : 342-7.
- Michel T, Reichhart JM, Hoffmann JA, Royet J. *Drosophila* Toll is activated by Gram-positive bacteria via a circulating peptidoglycan recognition protein. *Nature* 2001 ; 414 : 756-9.
- Gottar M, Gobert V, Michel T, et al. The *Drosophila* immune response against Gram-negative bacteria is mediated by a peptidoglycan recognition protein. *Nature* 2002 ; 416 : 641-4.
- Hoffmann JA, Reichhart JM. *Drosophila* immunity: an evolutionary perspective. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 121-6.
- Ligoxygakis P, Pelte N, Hoffmann JA, Reichhart JM. Activation of *Drosophila* Toll during fungal infection by a novel blood serine protease. *Science* 2002 ; 297 : 114-6.
- Hoffmann JA, Dimarcq JL, Bulet P. Les peptides antibactériens inducibles des insectes. *Med Sci (Paris)* 1992 ; 8 : 432-9.
- Imler JL, Reichhart JM. Immunité innée : deux récepteurs pour détecter l'ADN bactérien. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 510-2.
- Blandin S, Levashina EA. Curing mosquitoes to control malaria? *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 740-2.

### TIRÉS À PART

E. Jouvin Marche