



INSTITUT DE FRANCE  
**Académie des sciences**

---

*Séance solennelle de l'Académie des sciences / 19 juin 2007  
Discours sous la Coupole de Membres élus en 2005*

**Allocution de Jules Hoffmann, Président de l'Académie des sciences**

Monsieur le Chancelier,  
Mes Chères Consoeurs et Confrères,  
Mesdames et Messieurs,  
Chers amis,

**EXTRAIT**

---

Comme le veut la tradition, j'ai le privilège de vous faire une courte lecture scientifique en ce début de séance.

Permettez-moi de commencer par un aspect personnel. Je suis zoologiste de vocation. Le dernier Président zoologiste de notre Académie fut Pierre Paul Grassé, il y a exactement 40 ans. Pierre-Paul Grassé était un ami de mon père, lui-même zoologiste à Luxembourg, et avait été le patron de mon propre directeur de thèse, Pierre Joly, Professeur à Strasbourg et Correspondant de notre Académie. Ces trois scientifiques ont mené leurs principales recherches sur les insectes et je désire par cet exposé leur rendre un hommage reconnaissant et affectueux.

J'ai en effet choisi de vous parler du Monde des Insectes, de son importance pour l'Homme, et des progrès remarquables que les études sur les insectes ont permis de faire aux Sciences du Vivant. Ce faisant, j'ai aussi envie d'éclairer un bon ami physicien de l'Académie qui m'a demandé lors de mon élection à la Présidence de notre Compagnie : « Quel type de travail peut-on faire sur les insectes, à part développer des insecticides ? »

Les insectes sont apparus à l'ère primaire, il y a à peu près 420 millions d'années. Ils ont connu plusieurs radiations importantes et certains ont atteint des tailles impressionnantes. Ainsi des libellules qui volaient au-dessus des marais au Carbonifère avaient l'envergure d'un aigle d'aujourd'hui. La spéciation au sein du groupe des insectes n'a de parallèle dans aucun autre groupe animal : près de 2 millions d'espèces sont actuellement décrites, ce qui représente 90 % de toutes les espèces animales connues. Pour quelle raison ce groupe a-t-il eu un tel succès dans le domaine de la spéciation ? Pour répondre à cette question fondamentale de l'Évolution, nous sommes malheureusement réduits pour l'instant à des hypothèses.

Les insectes présentent d'immenses diversités de formes et de comportements et occupent toutes les niches écologiques sur terre. Leurs interactions avec l'Homme, auxquelles je me limiterai ici, sont cruciales dans au moins trois domaines.

D'abord par le biais du transport du pollen, les insectes permettent la fécondation des nombreuses plantes, et jouent ainsi pour la plupart des cultures végétales un rôle déterminant, qui est estimé par les économistes à des dizaines de milliards d'Euros par an. D'autre part, par la consommation primaire de

matières végétales et animales en décomposition, les insectes jouent un rôle écologique de toute première importance.

Dans un registre négatif, le tiers des récoltes humaines sont détruites par les insectes. Cependant, le nombre d'espèces d'insectes responsables de ces destructions est étonnamment faible et estimé à 300 environ –à comparer avec le chiffre de 2 millions d'espèces !

Un troisième volet important de l'interface Insectes-Homme découle de la capacité qu'ont développé de nombreux insectes de se nourrir du sang d'autres animaux. La conséquence la plus grave pour l'Homme est que certains insectes hématophages sont vecteurs de parasites, bactéries ou virus. On estime que le tiers de l'humanité souffre directement de maladies résultant de ces transmissions par les insectes, ou est en situation de risque immédiat. Plusieurs millions de décès par an sont ainsi causés et des morbidités invalidantes touchent des centaines de millions d'hommes. Là encore on est surpris, au vu de la grande diversité des insectes, de noter qu'une dizaine d'espèces seulement posent un réel problème de transmission de maladies.

En fait, la vaste majorité des insectes jouent un rôle extrêmement bénéfique pour l'Homme, et seul un très faible nombre (moins de 400 espèces sur 2 millions) posent des problèmes, il est vrai, souvent gravissimes. D'où ma conviction qu'une de nos priorités doit être le développement de méthodes aptes à combattre de façon ciblée ces espèces et de respecter les deux millions d'autres espèces. Dans le cas précis de la protection de certaines plantes vis-à-vis des insectes, le développement d'organismes génétiquement modifiés (OGM) est un des outils auxquels il ne faudra sûrement pas renoncer, mais dont il faudra mieux expliquer les intérêts écologiques à nos concitoyens.

Je voudrais maintenant vous parler des progrès remarquables que l'étude de modèles insectes a permis de faire dans de nombreux domaines des Sciences du Vivant. Je me limiterai au modèle le plus connu, la drosophile ou mouche du vinaigre, dont l'étude fut introduite en 1910 par l'Américain Thomas Morgan, qui a reçu le Prix Nobel en 1933. Partant de l'isolement de mouches mutantes pour la couleur des yeux, Morgan et collaborateurs ont développé des outils génétiques raffinés qui leur ont permis d'établir les premières cartes génétiques et de proposer la théorie chromosomique de l'hérédité. D'autres chercheurs, dont l'Américain Edward Lewis, étudiaient des mutations spontanées chez des mouches qui changeaient complètement la destinée de certaines parties de leur corps, faisant apparaître par exemple, des pattes à la place des antennes. On parle de mutations « homéotiques ».

On s'était rendu compte à l'époque que l'irradiation aux rayons X ou l'administration par la nourriture de mutagènes chimiques, induisent des anomalies du développement. Ces recherches ont été révolutionnées dans les années 1970-80 par l'avènement des méthodes de la biologie moléculaire qui ont permis pour la première fois d'identifier les gènes mutés. Ceci a entre autre conduit à développer chez la drosophile la méthode des cribles génétiques dont les résultats sont inestimables pour la biologie. Rappelons que les mouches du vinaigre sont de petite taille, à courte durée de génération et faciles à élever en masse à faible coût. En administrant avec la nourriture un mutagène chimique on induit au hasard de multiples mutations chez les mouches qui affectent par exemple leur développement, leur comportement, leur reproduction ou leurs défenses immunitaires. On sélectionne ensuite, en fonction de la thématique étudiée, les mouches qui présentent des mutations (des anomalies) et grâce aux techniques de la génétique moléculaire on identifie les gènes qui ont été mutés et on fait une étude fonctionnelle de ces gènes sur les mouches vivantes.

La première grande percée biologique basée sur ces approches chez la mouche fut le déchiffrement des mécanismes moléculaires du développement qui mènent de l'œuf fécondé à un organisme multicellulaire complexe. De nombreuses études faites sur divers modèles animaux, en particulier le

xénope, le poulet et la souris, avaient admirablement décrit les diverses étapes du développement. D'autre part, des expériences sophistiquées de transplantations avaient établi les interactions entre les diverses régions de l'embryon lors de sa différenciation. Cependant, les méthodes biochimiques ne permettaient pas d'identifier les facteurs qui contrôlent ces processus. C'est vers 1980, qu'en Allemagne Christiane Nüsslein-Volhart et Erich Wieschaus mirent en route des cribles de mutagenèse chez la drosophile dans le but d'identifier génétiquement les facteurs responsables du développement de la mouche. Ces cribles ont été extrêmement fructueux et au bout de quelques années, les biologistes ont commencé à comprendre les mécanismes moléculaires qui déterminent dans l'œuf fécondé la mise en place de l'axe antéro-postérieur et de l'axe dorso-ventral. Les mêmes études ont identifié les facteurs qui conduisent les différentes zones de l'embryon à s'individualiser en segments et les facteurs qui orientent les divers segments vers des destinées particulières, par exemple tête, thorax ou abdomen. On a également compris quelles instructions moléculaires faisaient pousser une antenne dans telle région et une patte ou aile dans une autre région. De ces travaux a émergé pour la première fois une image cohérente des processus génétiques, moléculaires et cellulaires qui concourent au développement d'un organisme multicellulaire. Ce fut une véritable révolution qui valut à Christiane Nüsslein-Volhart et Erich Wieschaus le Prix Nobel en 1996, en association avec Edward Lewis déjà cité à propos des gènes homéotiques.

En très peu de temps, de nombreuses équipes à travers le monde ont montré que pratiquement tous les gènes impliqués dans le développement de la drosophile ont des homologues chez les mammifères et chez l'Homme et jouent des rôles semblables dans le développement de ces groupes. Ceci a mis en évidence la grande conservation au cours de l'évolution des molécules et des mécanismes qui contrôlent l'embryogenèse et la différenciation chez les organismes multicellulaires. Qui plus est, il est apparu que des mutations souvent subtiles dans des gènes du développement pouvaient modifier le plan d'organisation d'un groupe d'animaux et donner naissance à des formes zoologiques nouvelles. Ces notions ont conduit à l'émergence d'une nouvelle discipline, appelée Évolution-Développement, dans laquelle s'est distingué notre regretté Confrère André Adoutte.

Si l'apport de la drosophile a été monumental pour notre compréhension de la génétique du développement, d'autres domaines ont également grandement bénéficié de l'étude de ce modèle. Ayant le privilège de parler devant vous, j'aimerais évoquer le domaine auquel notre laboratoire à Strasbourg a contribué, à savoir les défenses antimicrobiennes. Les insectes se défendent remarquablement bien contre les infections, notamment par la production de puissants peptides antimicrobiens à large spectre d'activité contre les bactéries et les champignons. Initialement découverts chez les papillons par des chercheurs suédois et chez les mouches par notre groupe, ces peptides antimicrobiens ont ensuite été trouvés chez les mammifères et nous savons aujourd'hui que l'Homme produit des quantités élevées de peptides antimicrobiens, notamment au niveau de la peau, du tube digestif et des reins. La conservation de ces substances de défense est parfois étonnante : en 1994, nous avons identifié chez la drosophile un peptide actif contre les champignons filamenteux que nous avons appelé drosomycine : or des collègues hollandais ont recherché récemment si l'Homme produit une molécule homologue et ont effectivement trouvé que dans notre peau nous produisons une molécule toute semblable, désormais appelée drosomycine-like humaine, qui nous protège contre les champignons filamenteux.

Les études sur l'immunité des insectes ont eu d'autres répercussions importantes. Permettez-moi de situer cette problématique en quelques mots. Nous nous défendons contre les agressions microbiennes par deux types de réponses : la première, qui est commune avec la drosophile, est une défense immédiate et générale, dépourvue de spécificité par rapport au germe infectant et dépourvue de mémoire. Il s'agit de l'immunité innée, un domaine qui était assez mal connu il y a dix ans. Le deuxième type de réponse, absente chez la drosophile, est appelé immunité adaptative; cette réponse a par contre une facette spécifique dirigée contre chaque microbe agresseur et est douée du phénomène

de mémoire, ce qui permet entre autres les vaccinations. Les cellules responsables de ce deuxième type de réponse sont les lymphocytes dont certains produisent les anticorps. Différents arguments portaient à penser au début des années 90 que l'immunité adaptative, si cruciale pour nos propres défenses anti-infectieuses, avait besoin d'être puissamment activée par des signaux provenant de la réponse innée. Cependant, on ignorait totalement les mécanismes par lesquels les cellules de l'immunité innée (essentiellement les cellules dendritiques et les macrophages) pouvaient à la fois reconnaître l'infection microbienne et en réponse émettre des signaux activateurs pour l'immunité adaptative. En fait un pan crucial de la défense anti-infectieuse des mammifères et de l'Homme restait dans l'obscurité. C'est en nous intéressant, chez la drosophile, au contrôle de l'expression du gène qui code pour le peptide antifongique drosomycine que nous avons découvert, à l'aide des outils de génétique moléculaire, le premier récepteur transmembranaire de l'immunité innée qui satisfait aux deux conditions que je viens de nommer : reconnaître un agent infectieux, et, en réponse, activer la transcription de nouveaux gènes permettant de monter une réponse immunitaire efficace. Ce récepteur avait initialement été décrit par Nüsslein-Volhart pour son rôle dans le développement embryonnaire précoce et avait reçu le nom de Toll. Nous avons montré qu'une mutation perte de fonction de Toll abolit de façon spectaculaire la défense antifongique de la drosophile. Ce résultat a amené plusieurs équipes, avec lesquelles nous collaborions, à rechercher des homologues chez l'Homme. Deux ans plus tard, il était démontré qu'il existe une famille de récepteurs humains semblables à ceux initialement découverts dans la réponse antifongique de la drosophile. Les récepteurs humains sont appelés pour cette raison : Toll-like receptors. Ces récepteurs fixent des particules des parois des microbes et activent, par des cascades de signalisation intracellulaires proches de celles trouvées chez les insectes, la transcription de nouveaux gènes. Alors que ces gènes nouvellement exprimés codent chez la drosophile pour des peptides antimicrobiens, ils codent chez les mammifères pour des cytokines et d'autres protéines stimulatrices qui activent puissamment l'immunité adaptative.

Dix ans après la découverte du rôle du récepteur Toll dans la réponse antifongique d'un insecte, nous savons désormais que nos propres défenses anti-infectieuses dépendent de l'intervention de récepteurs Toll-like et que ces récepteurs sont impliqués dans le processus qui mène à la vaccination. Un nouveau chapitre de l'immunologie fut ainsi ouvert ce qui est bien illustré par le fait que les récepteurs Toll-like ont donné lieu à plus de 7,000 publications dans les dix ans qui se sont écoulés depuis la découverte initiale du rôle de Toll dans la défense antifongique de la drosophile.

La liste des apports significatifs du modèle drosophile ne s'arrête pas à la génétique du développement et à l'immunité innée. Ainsi les premiers gènes qui sous-tendent les rythmes jour et nuit chez les animaux ont été découverts chez la drosophile par Seymour Benzer, un Associé étranger de notre Académie. Ces gènes ont été rapidement retrouvés chez la souris et l'Homme et ce domaine est actuellement en pleine expansion.

L'étude de la mémoire, du comportement, du sommeil, de la nutrition, de la croissance, pour ne citer que ces exemples, ont bénéficié et continuent de bénéficier du modèle drosophile.

Je terminerai en évoquant les récents développements qui font de la drosophile également un modèle pour l'étude de pathologies humaines. Je soulignerai d'abord que 75 % des gènes humains récemment impliqués dans des pathologies, ont des homologues chez l'insecte. Or les cribles à large échelle chez la drosophile donnent un avantage significatif pour identifier rapidement l'ensemble des gènes qui jouent un rôle dans le développement d'une pathologie donnée. Ainsi les chercheurs ont créé des mouches qui expriment les gènes qui correspondent aux formes humaines anormales impliquées dans la maladie d'Alzheimer et la chorée de Huntington, pour ne citer que ces deux exemples. Ces mouches présentent des phénomènes progressifs de dégénérescence neuronale et forment des agrégats de protéines comme dans les formes humaines de ces maladies. Des cribles génétiques dits supprimeurs

ont été développés sur ces mouches malades dans le but d'empêcher la maladie de s'installer ou de rétablir une situation normale. L'objectif est évidemment l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques pour ces pathologies. A travers le monde, plusieurs dizaines d'équipes de chercheurs et des entreprises de biotechnologie, utilisent actuellement la drosophile comme modèle pour l'étude de divers désordres neurologiques, de dystrophies musculaires, de déficiences cardiaques, du diabète, de certains aspects du cancer et même de l'addiction aux drogues.

*Mesdames et Messieurs,*

J'espère avoir réussi à vous illustrer l'extrême importance que représente le grand groupe des insectes dans la communauté des êtres vivants, et notamment pour l'Homme. J'espère aussi vous avoir convaincu que l'étude des insectes a eu des conséquences capitales pour notre compréhension de mécanismes biologiques fondamentaux. Ces travaux ont également illustré de façon remarquable la conservation génétique entre les insectes et l'Homme qui s'explique bien entendu par le fait que nous descendons, par des chemins séparés certes, d'ancêtres communs. La Biologie, disait Dobzhansky, n'a de sens que vue à travers le prisme de l'Évolution. C'est pour cette raison que la mise en doute de l'Évolution auprès de jeunes générations s'apparente à mon sens à un acte intellectuellement criminel.

Les développements scientifiques que je viens de vous relater n'étaient tout simplement pas imaginables lorsque je me trouvais sur les bancs de l'Université. Il s'agit là d'une illustration, parmi d'autres, des avancées récentes spectaculaires qu'ont connu les Sciences du Vivant et dans lesquelles notre pays a souvent joué un rôle de premier plan. Je me considère particulièrement chanceux de pouvoir vivre cette période et je suis plein de confiance pour l'avenir de cette grande discipline, bien intégrée évidemment, aux autres champs de la Science.

Je vous remercie pour votre attention.