

Cher Jules Hoffmann,

C'est un immense plaisir doublé d'un grand honneur de vous accueillir en ce lieu chargé d'histoire. Un immense plaisir car nos chemins se sont croisés en de multiples occasions depuis notre première rencontre à la fin des années soixante-dix, lorsque vous étiez venu à Luminy pour mettre au point, dans le laboratoire de Michel Delaage, le dosage radio-immunologique de l'ecdysone. Un grand honneur tant votre parcours scientifique depuis cette époque a été éblouissant. Né au Luxembourg, vous y avez effectué vos études secondaires puis votre licence en Biologie avant de venir à Strasbourg pour y préparer votre thèse de doctorat d'état. Strasbourg que vous n'avez plus quittée, et, à vrai dire, connaissant votre jovialité typiquement alsacienne, je la pensais innée, à l'image de l'immunité que vous avez illuminée. Innée, la jovialité l'était en effet, mais elle ne devint de fait complètement alsacienne qu'à la faveur de votre acquisition de la nationalité française.

Votre carrière s'est entièrement déroulée à Strasbourg, dans le cadre du CNRS au sein duquel vous avez franchi rapidement les différents échelons, et dont vous êtes Directeur de recherches émérite depuis 2009. A Strasbourg, vous avez dirigé l'Unité propre du CNRS « Réponse immunitaire et développement chez les insectes » de 1978 à 2005. Vous avez conjointement exercé des activités universitaires, et vous êtes actuellement Professeur titulaire de la chaire de Biologie intégrative à l'Institut d'Etudes Avancées de l'Université de Strasbourg. La liste de vos participations à des comités et commissions scientifiques est trop longue pour être énumérée de façon exhaustive, rappelons seulement que vous avez assumé pendant trois ans la présidence du département des sciences de la vie du CNRS. Elu à l'Académie des Sciences en 1992, vous en avez été le président de 2007 à 2008. Vous êtes également membre des Académies des Sciences des Etats-Unis, de Russie, d'Allemagne, de l'Académie Européenne et, tout récemment, membre honoraire de cette maison. Là encore la liste n'est pas complète, comme ne peut l'être non plus celle des nombreux prix français et étrangers, qui ont illustré les mérites de vos travaux. Sans vouloir négliger le prix Antoine Lacassagne du Collège de France, le grand prix de la Fondation pour la recherche médicale ou encore le prix d'Immunologie Robert Koch de Berlin, on ne peut que rester sans voix devant l'avalanche d'honneurs qui s'est littéralement abattue sur vous à l'automne 2011 : médaille d'or du CNRS, Prix Nobel de Physiologie et de Médecine, puis, enfin, élection à l'Académie Française, au septième fauteuil, où vous succédez à la grande helléniste Jacqueline de Romilly. Ce fauteuil où vous compterez d'illustres prédécesseurs avec le poète délicieux mais aussi assez coquin Isaac Benserade, Sedaine, Lamartine, et, plus près de nous et dans des genres très différents, Bergson, Daniel Rops, Pierre-Henri Simon, et André Roussin.

Cette filiation du septième fauteuil est une manière de petit miracle de raccourci historique. Voici pourquoi. Dans son dernier livre, consacré à sa mère et qui vient d'être publié, Jacqueline de Romilly nous confie ce conseil maternel prodigué lorsqu'elle était jeune fille, et qui allait décider de son destin: « ce serait bien que tu fasses un peu de grec pendant les vacances », conseil assorti du don d'une édition bilingue de Thucydide en 7 volumes. Notons tout de même que par édition bilingue, il faut comprendre grec-latin ! Or, on trouve dans ce texte, qui date de 25 siècles, le récit de la grande peste d'Athènes dans lequel Thucydide écrit : « ceux qui avaient échappé à la maladie se montraient les plus compatissants pour les mourants et les malades car, connaissant déjà le mal, ils étaient en sécurité, les rechutes n'étant pas mortelles ». En quelque sorte un acte fondateur de l'immunologie moderne.

Nous voilà donc entrés de plain pied dans la thématique de votre parcours scientifique, dont la première caractéristique, hélas de plus en plus rare de nos jours, est d'être remarquablement

rectiligne. En effet, dès votre première publication, consacrée aux organes hématopoïétiques du cricket migrateur et du grillon provençal, vous affichez votre intérêt pour l'étude de l'immunité chez les insectes. Ce domaine n'intéressait guère les immunologistes de l'époque, quasiment tous engagés dans l'étude de la réponse immunitaire adaptative dominée par la physiologie complexe et, il faut bien le dire, fascinante des lymphocytes B et T, et qui, à première vue était en totale opposition avec les mécanismes de défense des invertébrés. Ceux-ci se caractérisent en effet par une réponse extrêmement rapide aux pathogènes, avec un spectre de spécificité relativement large, par opposition à la reconnaissance étroitement spécifique des anticorps et des récepteurs T, dans le contexte d'une réponse lente et dotée de mémoire de l'immunité adaptative, apanage des vertébrés. L'approfondissement de la nature de la réponse des insectes à un stimulus pathogène allait vous conduire à identifier plusieurs de leurs effecteurs peptidiques, dirigés contre des grandes classes de pathogènes, viraux, bactériens et fongiques. C'est l'identification de la voie d'activation par ces derniers peptides qui allait vous conduire à cette quête du graal que représente Toll, commencée 26 ans plus tôt. On notera avec intérêt que vos travaux ont mené de front l'étude du développement embryonnaire chez les insectes en même temps que l'analyse des mécanismes de leur immunité. Et, curieusement, c'est précisément une cassette génétique de la régulation du développement dorso-ventral de la drosophile qui était utilisée, on serait tenté de dire « squattée » par ces peptides fongiques. Bel exemple du bricolage moléculaire cher à François Jacob. Mais cette découverte allait permettre non seulement de comprendre les mécanismes de l'immunité innée chez les insectes, mais d'établir un pont entre immunité innée et immunité adaptative chez les vertébrés, puisque l'équivalent de Toll, les TLR – pour « Toll-like-receptors - était bientôt identifié chez les mammifères par l'équipe de Charles Janeway. On ne peut pas ne pas saluer ici la mémoire de ce collègue américain, disparu trop tôt, et avec qui vous aviez eu de fructueux échanges. Très visionnaire, Charles Janeway avait prononcé un plaisant réquisitoire contre Landsteiner dans ce qu'il appelait « the Landsteiner fallacy », qu'on pourrait traduire par le sophisme, ou, si l'on est plus incisif, l'imposture de Landsteiner, en l'occurrence un risque de discret raccourci sur la distinction entre antigénicité et immunogénicité, et qui constitue pour Charles Janeway « le sale petit secret des immunologistes ». *In fine*, en effet, force est de constater que l'on ne sait toujours pas vraiment ce qui déclenche une réponse immunitaire globale chez les vertébrés, et que sans adjuvant la stimulation est souvent défailante. C'est précisément de la coopération entre les deux types d'immunité, innée et adaptative qu'émerge vraisemblablement une réponse complète du système immunitaire chez les vertébrés. C'est finalement dire que ces deux types d'immunité se complètent, et qu'ils constituent un continuum physiologique parfaitement coordonné. Voilà donc la belle histoire qui a été rendue possible par vos brillants travaux.

Toutefois, avant de vous céder la parole, qu'il me soit permis d'insister sur deux aspects de votre démarche scientifique qui me paraissent essentiels : en premier lieu, il s'agit d'une recherche on ne peut plus fondamentale sur un modèle d'insectes, ce qui, pour le profane, semblerait à mille lieues de l'intitulé du prestigieux prix Nobel de physiologie et de médecine. Sa seconde caractéristique est de s'être développée de façon rectiligne, sur une période très longue, de plusieurs décennies. Nous touchons là le plus grand risque récurrent de malentendu entre le pouvoir politique et le comportement scientifique. La principale raison en est que la durée du politique s'inscrit dans le court, au mieux le moyen terme, alors que la conduite d'une recherche de qualité ne peut s'inscrire que dans la durée. La tentation du politique sera donc d'espérer des résultats à court terme et l'incitera à favoriser des projets de recherche dits finalisés. Or, comme aime à le faire remarquer François Jacob, si l'on s'était borné à encourager la recherche sur l'amélioration des chandelles, on n'aurait jamais découvert l'électricité. Pasteur lui-même ne disait-il pas qu'il n'y avait pas de recherche appliquée, mais

seulement des applications de la recherche ? Enfin, en ce début du vingt-et-unième siècle où la méfiance à l'égard de la science est indissociable d'une inquiétante montée de l'irrationnel, on pourra méditer la belle définition de la recherche fondamentale qu'en donnait Jacques Monod : « la quête de la connaissance, pour le seul éclat de sa lumière ».

C'est cette lumière, cher Jules Hoffmann, que vous allez nous faire partager pour notre plus grand plaisir. Soyez en très vivement et très sincèrement remercié.

*Michel Fougereau*  
*Séance solennelle de l'Académie Vétérinaire de France*  
*6 décembre 2012.*