



2. L'INTERPRÉTATION D'UN ÉVÉNEMENT dépend de la langue. Une personne japonaise décrit un événement accidentel de façon indirecte : « Le vase a été renversé » (a). Un Anglais en parle toujours de façon transitive : « Pierre a cassé le vase » (b). Ainsi, si l'Anglais se souvient toujours du responsable, le Japonais a tendance à l'oublier, peut-être parce qu'il ne le mentionne pas dans sa langue.

Qui plus est, selon leur langue maternelle, les enfants prennent conscience de leur genre, masculin ou féminin, à des stades de développement différents. En 1983, Alexander Guiora, de l'Université du Michigan à Ann Arbor, a comparé trois groupes d'enfants dont la langue maternelle était l'hébreu, l'anglais ou le finnois. L'hébreu souligne souvent le genre, car même le mot *tu* en a un (il diffère selon qu'il se réfère à un individu de sexe masculin ou féminin). Le finnois n'a pas de mot spécifique au genre (les pronoms *il* et *elle* n'existent pas) et l'anglais est intermédiaire. En conséquence, les enfants grandissant dans un environnement où l'on parle l'hébreu ont conscience de leur genre environ un an avant les petits Finlandais ; et les anglophones se situent entre les deux.

Voilà donc quelques résultats montrant que les différentes langues influent sur la cognition. Mais ces différences linguistiques créent-elles des différences de pensée, ou est-ce l'inverse ? Les deux sont vrais. Depuis environ dix ans, comme nous venons de le voir, plusieurs expériences ont établi que la langue que l'on parle change la façon de penser. Autres exemples : apprendre à des individus de nouveaux mots désignant des couleurs modifie leur capacité à distinguer les couleurs. Et enseigner à des personnes une

nouvelle façon de parler du temps leur confère une nouvelle conception du temps.

Par ailleurs, on peut aborder la question autrement, en travaillant avec des personnes bilingues. On a montré que les bilingues ne conçoivent pas le monde de la même façon selon la langue qu'ils emploient. En 2010, Oludamini Ogunnaike et ses collègues, de l'Université Harvard, et Shai Danziger et ses collègues, de l'Université Ben Gourion du Neguev en Israël, ont montré, indépendamment, qu'un bilingue n'apprécie pas les mêmes personnes selon la langue dans laquelle il est interrogé. Les chercheurs ont étudié les réactions de bilingues arabe-français au Maroc, de bilingues espagnol-anglais aux États-Unis et de bilingues arabe-hébreu en Israël. Ils ont testé les préjugés implicites des participants.

Qui de la langue ou de la pensée est arrivée en premier ?

Par exemple, ils ont demandé aux bilingues arabe-hébreu d'appuyer rapidement sur un bouton en réaction à des mots, sous diverses conditions. Dans un cas, si les sujets voyaient un nom juif comme *Yaïr* ou un trait de caractère positif tel *bon* ou *fort*, ils devaient appuyer sur la touche M ; s'ils voyaient un nom arabe comme *Ahmed* ou un trait de

caractère négatif comme *moyen* ou *faible*, ils appuyaient sur la touche X. Dans un autre cas, cette association était inversée : les noms juifs et les traits de caractères négatifs partageaient la même touche X, et les noms arabes et les traits de caractères positifs correspondaient à la touche M.

Les chercheurs ont mesuré la rapidité de réaction des participants dans chaque situation. En psychologie cognitive, on utilise cette tâche pour évaluer les préjugés involontaires ou automatiques, par exemple les traits de caractères positifs et les groupes ethniques souvent associés dans l'esprit des gens. Ainsi, les scientifiques ont montré que les préjugés dépendent de la langue dans laquelle ils interrogent les sujets. Par exemple, les bilingues arabe-hébreu ont des attitudes implicites plus positives envers les juifs quand ils sont testés en hébreu que lorsqu'ils sont interrogés en arabe.

En conséquence, la langue participe à différents aspects de la cognition. Le comportement des individus dépend de la langue qu'ils parlent, même quand ils réalisent une tâche simple, par exemple distinguer des couleurs, compter des points sur un écran ou s'orienter dans une pièce. En outre, nous avons montré que limiter la capacité d'un individu à accéder à ses facultés linguistiques – par exemple en lui donnant une tâche verbale contraignante à réaliser en même temps, tel dicter un article de journal – diminue ses capacités à accomplir ces tâches simples. En fait, la pensée serait un ensemble de mécanismes linguistiques et non linguistiques. Les domaines de la cognition humaine où la langue ne joue aucun rôle doivent sans doute être rares.

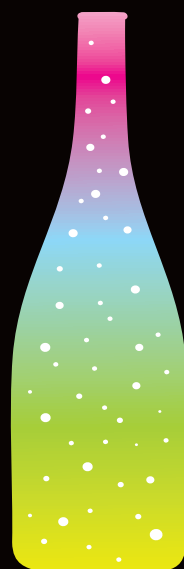
Une caractéristique importante de l'intelligence humaine est son « adaptabilité », c'est-à-dire sa capacité à inventer et à réarranger des concepts selon l'environnement. La grande diversité des langues dans le monde est une conséquence de cette adaptabilité. Chaque langue apporte sa « trousse à outils » cognitive et renferme la connaissance et la vision du monde développées au cours de plusieurs milliers d'années dans une culture. Elle contient une façon de percevoir le monde, de l'appréhender et de lui donner une signification, et représente un guide que les ancêtres ont développé et perfectionné. Les recherches sur la façon dont les langues parlées modèlent la pensée permettent aux scientifiques de découvrir comment l'homme crée la connaissance et construit la réalité. ■

Soif de
connaissances
scientifiques ?

Abonnez-vous 1 an à

■ POUR LA
SCIENCE

1 an ■ 12 numéros
47 € seulement !
(au lieu de ~~74,70 €~~)



Tarif exclusif
étudiants
+ de 37 % de réduction !



BULLETIN D'ABONNEMENT

à retourner accompagné de votre règlement à : Service Abonnements • Pour la Science • 8, rue Férou • 75278 Paris Cedex 06

■ POUR LA
SCIENCE

☐ Oui, je m'abonne et reçois **12 numéros de Pour la Science** pendant **1 an** au prix de **47 €* (au lieu de 74,70 €, prix de vente au numéro)**. Je bénéficie également de leur version numérique sur www.pourlascience.fr.

* Tarif valable uniquement en France métropolitaine et France d'Outre-Mer. Pour l'étranger, participation aux frais de port à ajouter au prix de l'abonnement : Europe 12 € - autres pays 25 €.

☐ Je préfère m'abonner uniquement à **la version numérique de Pour la Science** pendant **1 an** au prix de **40 € (au lieu de 62,40 €, prix de vente en ligne par numéro)**, soit 12 numéros consultables et téléchargeables sur www.pourlascience.fr.

Important : Pour bénéficier de ces offres, merci de joindre impérativement la photocopie de votre carte étudiante ou un justificatif de votre profession d'enseignant.

J'indique mes coordonnées :

Nom : _____

Prénom : _____

Adresse : _____

CP : _____ Ville : _____

Pays : _____ Tél. (facultatif) : _____

☐ Je souhaite recevoir la newsletter Pour la Science à l'adresse e-mail suivante :

_____ @ _____

Je choisis mon mode de règlement :

☐ Par chèque à l'ordre de Pour la Science

☐ Par carte bancaire

Numéro de carte

Date d'expiration

Clé

(les 3 chiffres au dos de votre CB)

Signature obligatoire

En application de l'article 27 de la loi du 6 janvier 1978, les informations ci-dessus sont indispensables au traitement de votre commande. Elles peuvent donner lieu à l'exercice du droit d'accès et de rectification auprès du groupe Pour la Science. Par notre intermédiaire, vous pouvez être amené à recevoir des propositions d'organismes partenaires. En cas de refus de votre part, merci de cocher cette case ☐.

Des insectes pour guérir

Roland Lupoli

Depuis 5 000 ans, les insectes sont utilisés en médecine traditionnelle. En étudiant leurs principes actifs, des biochimistes mettent au point de nouvelles molécules thérapeutiques.

Si les Occidentaux apprécient papillons, coccinelles et abeilles, leur avis est plus contrasté à l'égard des autres insectes, qu'ils considèrent souvent comme de la vermine. Il est vrai que certains insectes sont nuisibles pour l'homme. Les femelles des moustiques *Anopheles* transmettent le paludisme et les femelles des moustiques *Aedes*, la fièvre jaune. Ces deux exemples actuels sont les plus meurtriers, mais nombre d'autres espèces d'insectes sont ou ont été responsables de transmissions de maladies humaines ou restent des fléaux pour l'agriculture.

Ce sentiment de dégoût occidental envers les insectes et, plus généralement, les arthropodes terrestres (insectes, mais aussi arachnides et myriapodes), n'est pas lié à ces effets désastreux, mais à leur simple présence dans les habitations et l'environnement. L'amélioration des conditions d'hygiène depuis la fin du XIX^e siècle, puis l'utilisation de pesticides, ont donné l'impression que l'on pourrait vivre dans un monde sans insectes. Les arthropodes sont alors devenus synonymes de saleté et de danger.

Ce dégoût s'est amplifié durant les 50 dernières années. L'entomologie, qui représentait le tiers du programme des

sciences de la vie et de la Terre en classe de cinquième dans les années 1960, n'y est plus enseignée. Les bacheliers actuels ne savent pas ce qu'est un insecte ! Les entomologistes systématiciens professionnels ne sont pas renouvelés depuis les années 1980, laissant des groupes entiers sans spécialistes. Des films et jeux télévisés regorgent de contacts avec des insectes pour simuler le comble de l'horreur.

Pourtant, les insectes présentent de nombreux intérêts pour l'homme, le premier étant la pollinisation des plantes. Environ 80 pour cent des plantes sont pollinisées par les insectes. Certes, quelques espèces sont des ravageurs des cultures, mais un quart d'entre elles sont des prédateurs et parasites d'autres insectes. D'autres consomment les excréments, évitant l'étouffement des sols, et d'autres encore contribuent à l'aération des sols.

Les insectes ont aussi été exploités par l'homme. L'industrie textile chinoise doit son essor, depuis 5 000 ans, à la fibre que sécrète le ver à soie pour fabriquer son cocon. Le miel et la cire produits par l'abeille domestique sont exploités depuis plus de 3 500 ans. Les cochenilles sont la source de



LES CORDYCEPS (CI-CONTRE SÉCHÉS), chenilles parasitées par un champignon, font partie des nombreux insectes utilisés en médecine traditionnelle chinoise. Ils sont stockés dans des récipients de ce type (ci-dessus).

L'ESSENTIEL

✓ Les mêmes insectes sont utilisés en médecine traditionnelle par différentes cultures.

✓ Ces insectes constituent des pistes prometteuses pour de nouveaux médicaments.

✓ En s'inspirant des substances actives produites par ces insectes, des biochimistes élaborent de nouvelles molécules à visée thérapeutique.

✓ La recherche systématique, chez les insectes, des molécules actives augmenterait les chances de trouver de nouveaux médicaments.

© Shutterstock/Will Hughes, Norman Chan, Potapov, Alexander

produits aussi variés que des colorants textiles et alimentaires, de la cire et de la laque. Certains insectes représentent une source locale importante de protéines, vitamines et minéraux : 1 417 espèces d'insectes appartenant à 112 familles sont consommées par 3 000 ethnies dans 36 pays d'Afrique, 29 d'Asie et 23 d'Amérique.

Nombre de peuples, enfin, les utilisent comme médicaments depuis plusieurs milliers d'années. Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique commence à s'intéresser au potentiel thérapeutique des insectes : leur utilisation en médecine traditionnelle est-elle seulement placebo ou s'accompagne-t-elle d'effets thérapeutiques réels ? Peut-on mettre en évidence et produire de nouvelles molécules actives à partir de ces pratiques ancestrales ? Cette stratégie est-elle envisageable à grande échelle ? Telles sont les questions que nous examinerons ici.

Des millénaires d'insectes médicinaux

Aujourd'hui, 80 pour cent de la population mondiale se soigne avec des substances naturelles, et plus de 60 pour cent des médicaments occidentaux sont des dérivés, modifiés ou inspirés, de molécules de plantes et de micro-organismes. Pourtant, ces molécules représentent moins de un pour cent des 30 millions de molécules connues. Et compte tenu du faible nombre d'espèces vivantes étudiées, il reste sans doute dix fois plus de molécules naturelles à découvrir. Le potentiel thérapeutique de la nature est donc toujours énorme. Les insectes constituant à eux seuls 59 pour cent de la biodi-

versité du vivant (voir l'encadré page 40), l'idée d'étendre la recherche de nouvelles molécules actives aux insectes vient donc assez naturellement, d'autant que l'histoire de leur utilisation curative est ancienne.

Des textes en écriture cunéiforme sur tablettes d'argile mésopotamiennes attestent d'une utilisation en médecine il y a 5 000 ans. Les pharaons égyptiens vénéraient les insectes médicinaux et on a découvert, sur des papyrus de 3 550 ans, des textes concernant l'utilisation en médecine d'insectes, de scorpions, d'araignées ou de leurs dérivés. En Chine, le plus ancien traité de médecine connu date de 4 700 ans. Au fil des siècles, la médecine traditionnelle chinoise a perpétué l'utilisation d'insectes par l'intermédiaire de divers ouvrages de référence, en particulier le *Bencao gangmu*, une encyclopédie de l'histoire de la pharmacopée naturelle rédigée par le médecin chinois Li Shizhen au XVI^e siècle. Elle est aujourd'hui pratiquée dans toute l'Asie.

En Afrique et en Amérique du Sud, les insectes font partie de la pharmacopée, mais les médecines traditionnelles disparaissent en raison de l'absence de traces écrites. En l'espace de quelques décennies, les ethnologues ont constaté la disparition de remèdes prescrits depuis des siècles.

En Occident, les Romains utilisaient aussi des traitements à base d'insectes. Le médecin grec Dioscoride (I^{er} siècle) en mentionne dans le second livre de son ouvrage *De la matière médicale*, et Galien (II^e siècle) le suit. La médecine arabe répertorie aussi de tels remèdes entre les VIII^e et XIII^e siècles, notamment sous la plume des médecins Rhazès et Avicenne. À partir du XI^e siècle, les universités de médecine se sont développées dans l'Occident chrétien.



En France, l'engouement pour les insectes médicinaux atteint son apogée au début du XVIII^e siècle. Ils furent ensuite abandonnés au XIX^e siècle, avec l'apparition de la médecine moderne en Europe.

Des insectes prescrits dans diverses cultures

Malgré cette longue histoire de la médecine traditionnelle par les insectes, l'industrie pharmaceutique occidentale ne se lance que timidement dans son exploration. Et pour cause : elle se veut rationnelle et reproductible. Avant d'être commercialisées, les molécules actives sont isolées, identifiées et testées de longues années sur l'animal, puis chez l'homme, pour vérifier leur activité et leur innocuité. Or les médecines traditionnelles utilisent des extraits bruts, mélanges de centaines de molécules non identifiées et présentes en concentration variable. Les remèdes ont parfois une connotation magique. Par diverses incantations, le praticien traditionnel ou le chaman renforcent leur éventuelle action par effet placebo.

Dans ces conditions, comment savoir si derrière une pratique médicale traditionnelle se cache une molécule active ? Certains remèdes sont moins efficaces que ceux de la médecine moderne, mais les ignorer tous est aussi irrationnel que de ne s'en remettre qu'à eux. À l'époque de leur contact avec les Européens, les Amérindiens avaient des centaines d'années d'avance sur la pratique des accouchements : ils employaient des antidouleurs et des techniques de délivrance du placenta bien avant leur utilisation en Europe. De nombreux médecins ont ainsi cru avoir inventé des traitements qui étaient déjà en usage depuis des siècles.

La prescription sur une longue période d'un remède en médecine traditionnelle est un indice d'efficacité, mais pas une preuve suffisante. En revanche, l'utilisation d'un même groupe d'insectes pour une même indication et de façon indépendante par différentes cultures sur plusieurs continents – c'est-à-dire la convergence d'indications – suggère la présence de molécules actives et une efficacité du traitement. Des convergences d'indications ont ainsi été mises en évidence dans plusieurs pays et nous en donnons quelques exemples, en rappelant que les usages mentionnés en France et en Europe ont cessé au plus tard à la fin du XIX^e siècle.

Ainsi, les blattes sont utilisées en Chine, en Thaïlande, en Grèce et au Burkina Faso comme antibiotique contre les otites, ou en Russie et dans le monde arabe comme diurétique ; les nids de guêpes sont (ou étaient) réputés pour leurs effets anticancéreux (Chine et Europe), antibiotique (Chine, Cameroun, Mali, Zambie), analgésique (Chine, France, Libéria, Mozambique) et anti-inflammatoire (Chine, Brésil) ; des fourmis ont été prescrites pour leur effet analgésique, en particulier contre l'arthrite et les rhumatismes (France, Russie, Afrique du Sud, Mexique, Brésil, Australie), ou leur effet neurotonique (Chine, France, Maroc), voire pour suturer les plaies avec leurs mandibules (Inde, Turquie, Mexique) ; les miels sont connus depuis longtemps sur tous les continents pour leur effet antibiotique et pour faciliter la cic-

trisation, et le venin d'abeille soulage l'arthrite et les rhumatismes, tant en Corée qu'en Europe, au Soudan ou au Brésil.

Les substances actives sont situées dans des glandes de défense, des glandes salivaires ou à venin, ou encore sont stockées dans le corps. La médecine traditionnelle utilise généralement les corps entiers des insectes. Ils sont ébouillantés, puis séchés avant d'être administrés en décoction dans l'eau ou sous forme de poudre dans l'alimentation. En Chine, la punaise *Pentatomoidea Aspongopus chinensis* est préparée de cette façon pour traiter les douleurs hépatiques, gastriques ou articulaires. Au Mexique, certaines punaises *Pentatomoidea* des genres *Edessa* et *Euschistus* sont écrasées vivantes ou séchées, puis cuisinées dans du riz ou des tortillas. Elles sont utilisées pour soulager les douleurs musculaires,

QUELQUES ARTHROPODES MÉDICINAUX

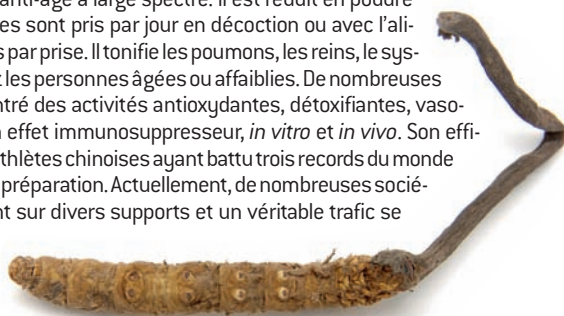
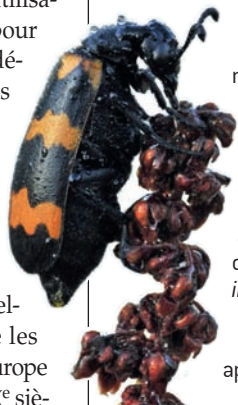
CORDYCEPS

Le cordyceps est une chenille de papillon *Hepialidae* du genre *Thitarodes* infectée par le champignon *Cordyceps sinensis*. L'ensemble chenille-champignon est appelé cordyceps. Il est récolté entier dans le sol, sur les hauts plateaux de l'Himalaya. Le cordyceps est utilisé depuis 1 400 ans en Chine comme remède anti-âge à large spectre. Il est réduit en poudre juste avant emploi, et 3 à 15 grammes sont pris par jour en décoction ou avec l'alimentation, à raison de 1 à 3 grammes par prise. Il tonifie les poumons, les reins, le système immunitaire, en particulier chez les personnes âgées ou affaiblies. De nombreuses publications scientifiques ont démontré des activités antioxydantes, détoxifiantes, vasodilatatrices, hypoglycémiantes et un effet immunosuppresseur, *in vitro* et *in vivo*. Son efficacité est devenue célèbre, car deux athlètes chinoises ayant battu trois records du monde avaient utilisé du cordyceps pour leur préparation. Actuellement, de nombreuses sociétés le commercialisent en le cultivant sur divers supports et un véritable trafic se développe autour du cordyceps naturel, avec des prix qui approchent 25 000 euros le kilogramme.

CANTHARIDE

Les cantharides sont des coléoptères *Meloidae*. Elles produisent de la cantharidine, une molécule toxique concentrée [un à deux pour cent de l'animal]. En Chine, le méloïde *Mylabris* (*ci-contre Mylabris variabilis*), utilisé depuis 2 000 ans, a une action anticancéreuse et une action antibiotique sur la peau. En Europe, *Lytta vesicatoria* était employé pour ses propriétés vésicatoires sur la peau et aphrodisiaques. La poudre d'insecte maintenue dans un emplâtre permettait de chauffer localement la peau et de dilater les vaisseaux proches des zones à soigner. Ce traitement a été utilisé plusieurs siècles jusqu'à la fin du XIX^e siècle. Les hospices civils de Paris consommaient encore 450 kilogrammes de cantharides en 1880.

La cantharidine irrite les voies urinaires et génitales. Il s'ensuit une excitation réflexe variable selon les individus pouvant aller jusqu'à un priapisme (érection pathologique) douloureux. L'action aphrodisiaque de la cantharide est bien documentée depuis l'époque romaine, et sa réputation sulfureuse a atteint son apogée au XVIII^e siècle sous la plume du Marquis de Sade. L'activité anticancéreuse de la cantharidine, ainsi que celle de son isomère moins toxique, la norcantharidine, et de ses analogues a été montrée expérimentalement *in vitro* et *in vivo* depuis un vingtaine d'années. En 2005, Thomas Efferth, du Centre de recherche allemand sur le cancer, à Heidelberg, et ses collègues ont montré que la cantharidine endommage l'ADN de cellules tumorales et provoque leur apoptose (mort cellulaire programmée).



pulmonaires, hépatiques, gastriques, lombaires, ainsi que les maux de dents. Aussi bien en Chine qu'au Mexique, ces remèdes font partie de la pharmacopée traditionnelle depuis plus de 1 000 ans.

Certaines indications ont été confirmées expérimentalement *in vitro* ou *in vivo* dans un nombre limité de cas, mais la plupart nécessiteront des études ciblées approfondies pour identifier les molécules impliquées et comprendre comment ces molécules agissent sur l'homme. Chez la petite cigale rouge et noire *Huechys sanguinea*, par exemple, prescrite en médecine traditionnelle chinoise contre différents cancers, la Société *Entomed*, une jeune pousse créée en 1999 sous l'impulsion de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire du CNRS de Strasbourg, a mis en évidence des molécules cytotoxiques, les phyllantusols, actives *in vitro* contre des cel-

lules de cancer du sein en culture. Chez le scorpion *Mesobuthus martensii*, prescrit en Chine contre les convulsions, des biologistes chinois ont isolé en 2001 une neurotoxine, le peptide BmK AEP, qui présente une activité antipileptique *in vivo* chez le rat.

Mais entre ces premiers indices et la commercialisation de médicaments, la route est longue et peu d'entreprises l'ont suivie jusqu'au bout. L'exemple de la Société *Entomed* est représentatif des méthodes mises en œuvre et des difficultés rencontrées. De 1999 à 2005, *Entomed* a cherché à développer des médicaments dérivés d'insectes. Jusqu'en 2002, elle a produit des peptides antimicrobiens par immunisation, en injectant un cocktail de micro-organismes – les bactéries *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, pathogènes pour l'homme – à des larves de

dizaines d'espèces d'insectes : il s'agissait de surexprimer les défenses naturelles des larves contre ces bactéries afin d'isoler les molécules actives correspondantes. Les peptides actifs purifiés, constitués de 40 à 50 acides aminés, étaient ensuite synthétisés par des levures que l'on avait transformées en ajoutant à leur génome les gènes codant ces peptides. Ceux-ci étaient alors testés *in vivo* sur des souris infectées.

Des recherches pharmaceutiques

Ces travaux ont permis d'identifier la structure de centaines de peptides actifs naturels et de produire des peptides modifiés plus actifs. Parmi ceux-ci, le peptide hybride antibactérien ETD-1263, de la famille des défensines, petites protéines du système immunitaire de divers vertébrés et invertébrés, inhibe les staphylocoques multirésistants, impliqués dans les maladies nosocomiales. Il a été construit en mélangeant des séquences isolées de plusieurs espèces d'insectes. Malgré l'intérêt thérapeutique de ces molécules, ce programme a été arrêté en raison du coût élevé de production de ces grands peptides.

Entomed a alors élargi son champ d'action thérapeutique aux petites molécules organiques présentant des propriétés anticancéreuses. Le choix des insectes s'est orienté vers des groupes pour lesquels la défense chimique est primordiale, telles les espèces toxiques dites aposématiques : la coloration vive de ces insectes est un signal d'alarme qui avertit les prédateurs de leur toxicité. Les coccinelles, par exemple, ont souvent des couleurs aposématiques et excrètent un liquide jaune ou orange riche en alcaloïdes toxiques dès qu'un prédateur... ou des doigts les attrapent.

Les molécules de défense sécrétées par les insectes aposématiques ont souvent un effet cytotoxique. Certaines bloquent la division cellulaire, ce qui en fait des molécules intéressantes pour les traitements anticancéreux : les cellules cancéreuses se multiplient plus vite que les cellules saines, elles sont les premières à subir les effets de telles molécules cytotoxiques.

Un réseau de collaborations a permis de réunir la plus grande banque d'insectes au monde : 1 400 lots, chacun en quantité supérieure à 10 grammes, provenant de 800 espèces différentes, ciblées pour leur toxicité. Sur un total de 1 000 extraits analysés, 125 extraits actifs ont été sélectionnés,

TOILES D'ARAIGNÉES

Les toiles d'araignées sont prescrites depuis plusieurs millénaires et sur plusieurs continents pour stopper les saignements et cicatriser les plaies. Elles étaient aussi employées pour traiter les fièvres et les convulsions. Dans les années 1930, des dispensaires aux États-Unis les utilisaient officieusement, bien que leurs médecins pensaient que l'imagination des patients était le principal remède. Aucune recherche n'a été menée sur ce qui s'apparente à un remède de sorcière. Toutefois, les araignées déposent sur leurs fils des gouttelettes de 50 micromètres riches en molécules hydrosolubles pour conserver une certaine humidité. Ces molécules, tels le gabamide, la choline ou la taurine, sont proches de neurotransmetteurs. Elles représentent 40 à 70 pour cent de la masse sèche des toiles d'araignées et pourraient expliquer leur utilisation dans le traitement des convulsions. En 2008, Jay Meythaler et ses collègues, du *Rehabilitation Institute* de Detroit, aux États-Unis, ont déposé un brevet sur l'utilisation du gabamide dans le traitement des spasmes, des convulsions et de l'épilepsie.

ASTICOTS CICATRISANTS

L'activité cicatrisante de certains asticots de mouches est connue depuis longtemps. Les Mayas et des aborigènes australiens appliquaient des asticots sur les plaies pour favoriser leur cicatrisation. En 1557, Ambroise Paré a redécouvert cette technique, qui fut employée ensuite pendant les guerres napoléoniennes. Durant la Première Guerre mondiale, le médecin américain William Baer refit cette découverte et l'appliqua à l'hôpital de façon contrôlée à son retour aux États-Unis. Dès les années 1930, cette technique, nommée *Maggot therapy*, a été utilisée en routine dans 300 hôpitaux américains, avant d'être balayée par l'arrivée des antibiotiques après la Seconde Guerre mondiale.

L'apparition de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques dans les années 1980 fit renaître l'asticothérapie. Aujourd'hui, plusieurs sociétés commercialisent des larves stériles de la mouche *Lucilia sericata* (ci-contre) pour cicatriser les plaies. Leur efficacité est médicalement reconnue, sans que l'on en comprenne complètement le mécanisme, résultat d'un ensemble d'effets physiques et chimiques que l'on n'a pas réussi à reproduire sans asticots. Plus de 30 000 traitements sont effectués dans le monde chaque année. Bien que 500 hôpitaux la pratiquent en Europe, la larvothérapie n'est pas encore autorisée en France, mais une étude est en cours pour y parvenir.



© Shutterstock/Norman Chan, Marek R. Swadlow, Sinisa Bolas, Kier, Ambient Ideas

Réprésentant 59 pour cent de l'ensemble des espèces vivantes connues, les insectes sont le groupe d'organismes le plus riche. Associés aux autres arthropodes terrestres (arachnides, mille-pattes, cloportes), ils sont répartis en 58 ordres, 1 600 familles et un million d'espèces. Des estimations fondées sur des échantillonnages d'arbres en forêts tropicales ont établi que le nombre d'espèces d'insectes restant à découvrir pourrait être cinq à dix fois supérieur au nombre d'espèces connues. Au rythme actuel de découverte des espèces d'insectes (environ 7 000 par an), il faudra au minimum 500 ans pour toutes les répertorier – si elles ne se sont pas éteintes d'ici là...

Insectes posés sur le drap d'un piège lumineux.



puis fractionnés en 80 échantillons par chromatographie liquide sous haute pression. Cette technique sépare les molécules d'un mélange liquide: le mélange passe sous pression sur une colonne qui interagit avec les molécules et retarde leur sortie selon leurs propriétés chimiques, ce qui permet leur séparation. Parmi les 10 000 fractions obtenues, 261 étaient actives sur des bactéries ou des cellules cancéreuses en culture.

Une chimiothèque inspirée d'arthropodes

En sélectionnant les fractions les plus actives, *Entomed* a identifié une cinquantaine de molécules par spectroscopie par résonance magnétique nucléaire. Cette technique consiste à appliquer un champ électromagnétique pulsé sur les molécules pures en solution. Les atomes absorbent l'énergie et la relâchent, ce qui fait entrer leur spin nucléaire (le moment magnétique de leur noyau) en résonance à une fréquence caractéristique. L'analyse des fréquences et de leurs corrélations permet de reconstituer l'environnement chimique de chaque atome et, de là, la structure tridimensionnelle des molécules.

Les molécules découvertes n'étaient pas toutes utilisables pour développer un médicament. Seules les molécules nouvelles, facilement synthétisables et actives ont servi de point de départ pour fabriquer, par chimie médicinale, des analogues plus

performants et plus stables. Cette discipline consiste à greffer des fonctions chimiques à des endroits clefs des molécules pour améliorer leurs performances. La méthaqualone, par exemple, un sédatif et relaxant musculaire synthétique très utilisé dans les années 1960 aux États-Unis (et aujourd'hui retiré du marché à cause de ses effets aphrodisiaques), s'est révélé être un analogue plus actif et plus stable que la glomérine, une molécule sécrétée par le myriapode *Glomeris nipponica*.

Cette molécule protège l'arthropode en endormant ses prédateurs. Réduit en poudre, le myriapode est utilisé dans la médecine traditionnelle chinoise comme relaxant des muscles et des tendons. La méthaqualone, synthétisée en 1955 en Inde lors d'une recherche de molécules contre le paludisme, diffère de la glomérine par un groupe phényle méthylé (C_7H_9) ajouté sur un des deux atomes d'azote de la glomérine. Les atomes d'azote constituent des points d'ancrage pour de nombreux groupes fonctionnels intéressants en chimie médicinale.

Entomed a ainsi constitué une chimiothèque de 14 000 molécules avec les molécules découvertes chez les arthropodes et leurs dérivés. Cette chimiothèque a été assemblée en microplaques afin de cribler automatiquement ses activités antimicrobiennes et anticancéreuses.

Plusieurs molécules actives sont ainsi passées en phase de développement: pour ces molécules, de nouveaux analogues

améliorés ont été synthétisés, puis criblés systématiquement *in vitro* et *in vivo*. Deux séries de molécules optimisées ont montré une bonne efficacité sur des tumeurs solides et la leucémie *in vivo* chez la souris, et étaient prêtes à passer en phase préclinique. Malgré ces résultats rapides et encourageants, *Entomed* n'a pas réussi à lever de nouveaux fonds en capital-risque et a cessé son activité en 2005.

Un approvisionnement limité

D'autres entreprises dans le monde ont mené des programmes de recherche sur le potentiel thérapeutique des molécules d'insectes, telles *Entocism* en Australie et *Entopharm* en Russie. Cette dernière a commercialisé en 2005 le premier médicament issu d'insectes. Il s'agit de l'alloferon, un peptide naturel de 13 acides aminés isolé de la mouche *Calliphora vicina*. L'alloferon augmente la production d'interférons, des protéines exprimées par les cellules du système immunitaire des vertébrés lors d'une infection virale; les interférons activent les macrophages et les lymphocytes NK, qui détruisent les cellules étrangères. En d'autres termes, l'alloferon réprime les effets des infections virales en améliorant les défenses immunitaires naturelles. Commercialisé en Russie, l'alloferon semble particulièrement efficace contre les maladies virales chroniques invalidantes telles que l'herpès génital ou les hépatites B et C.

En France, la Société *VenomeTech* recherche de nouveaux médicaments contre la douleur à partir des peptides de venins d'araignées, et *MeliPharm* développe des miels naturellement enrichis en molécules ou en fractions antibiotiques et procicatrisantes.

Le principal frein à la recherche de nouvelles molécules thérapeutiques chez les insectes est l'approvisionnement en insectes. Il est assez facile de rechercher des molécules de plante ou de micro-organisme, car on peut les localiser, les prélever à nouveau ou les cultiver. Ce n'est pas le cas des insectes. Ce n'est pas le cas des insectes, qui sont petits et pèsent en moyenne 50 milligrammes. En outre, les métabolites secondaires des insectes susceptibles d'avoir des propriétés thérapeutiques se retrouvent à faible concentration: de 0,01 à 0,001 pour cent. La résonance magnétique nucléaire est la seule technique permettant d'identifier la structure d'une molécule inconnue

en milieu liquide, et il est nécessaire de disposer de 0,2 milligramme de molécule pure. La quantité minimale d'insectes pour identifier une molécule est donc de 10 à 20 grammes, soit 300 individus par espèce.

En outre, bien qu'il soit assez simple de récolter un grand nombre d'espèces d'insectes, c'est souvent en petite quantité. En forêt tropicale, à l'aide d'un piège lumineux nocturne, on peut capturer 300 espèces différentes en une seule nuit, mais la plupart ne seront représentées que par quelques individus, voire un seul. Les élevages d'insectes existent, mais lorsque l'on ne connaît pas la biologie de l'espèce ciblée, la mise au point de leurs conditions d'élevage peut prendre des mois, voire être impossible techniquement. Or c'est le cas pour la majorité des insectes, à l'image du plus grand coléoptère du monde, le titan (*Titanus giganteus*), un longicorne de la forêt amazonienne mesurant 20 centimètres de longueur ! Le retour à la source de récolte est également difficile, car les insectes bougent. Ils sont abondants certaines années et quasi absents d'autres, sans que l'on puisse toujours expliquer les raisons de ces fluctuations.

Un énorme réservoir médical inexploré

En raison de ces difficultés d'approvisionnement, les insectes ont fait l'objet de peu d'études pharmacologiques. En comptant large, 3 000 espèces appartenant à 150 familles ont été partiellement analysées. Comment exploiter ce potentiel ?

La première approche consisterait à vérifier les activités *in vitro* des insectes utilisés en médecine traditionnelle dont les indications convergent entre continents, et à isoler leurs molécules actives. La seconde approche serait de poursuivre des recherches sur des groupes d'arthropodes connus pour leurs molécules actives. Les araignées, scorpions et hyménoptères produisent autant de venins que d'espèces, réputés pour leur action sur le système nerveux central, et chaque venin est constitué de plusieurs peptides. Chaque espèce d'araignée synthétise ainsi des centaines de peptides différents dans son venin, et seules 100 espèces sur près de 40 000 ont été analysées.

Les insectes aposématiques sont aussi une piste prometteuse, leurs molécules de défense et leur toxicité étant souvent associées à des propriétés anticancéreuses. Les insectes des sols, les insectes coprophages (mangeurs d'excréments), mycétophages

(mangeurs de champignons) ou associés aux cadavres, par exemple, pourraient fournir des molécules antibiotiques, car ils sont en contact étroit avec des micro-organismes. On pourrait, enfin, tirer parti des insectes hématophages – buveurs de sang –, dont les molécules salivaires interagissent avec la cascade de coagulation, la vasodilatation ou la douleur.

Une troisième approche pourrait être génomique : comme dans tout organisme vivant, les molécules actives des insectes sont synthétisées grâce à un ensemble d'enzymes qui découlent de l'information contenue dans le génome. En produisant ces enzymes dans des bactéries (après avoir repéré et reproduit leur gène) et en étudiant leur activité sur des précurseurs des molécules actives, on mettrait peut-être en évi-

AVEC UN MILLION D'ESPÈCES CONNUES et plus de quatre millions restant à découvrir, les arthropodes terrestres représentent le plus gros réservoir inexploré de médicaments.

dence de nouveaux outils pour la synthèse de molécules actives. Cette approche a été menée avec succès en 2002 par Jörn Piel, de l'Institut Max Planck d'écologie chimique de Iéna, en Allemagne, chez un insecte du genre *Paederus*. Certains gènes des enzymes de synthèse de la pederine, une molécule de défense très toxique, ont été isolés.

Enfin, une dernière approche consisterait à effectuer des criblages d'activités sur des espèces prélevées au hasard. Des criblages miniaturisés, ne nécessitant que des concentrations infimes, pourraient être menés sur des spécimens uniques. J'ai montré la faisabilité de cette technique. Un tel criblage ne permet pas d'identifier les molécules actives, mais d'orienter les recherches sur des groupes inexplorés. À l'avenir, il est probable que la miniaturisation et la puissance des systèmes de résonance magnétique nucléaire permettront d'identifier des molécules à partir d'un seul insecte de petite taille.

Moins de 0,5 pour cent des arthropodes terrestres ont été étudiés, mettant déjà en évidence des molécules pharmacologiquement actives variées : le potentiel de découverte de nouvelles molécules est élevé. Avec 1 600 familles, un million d'espèces connues et plus de quatre millions restant à découvrir, les arthropodes terrestres représentent le plus gros réservoir inexploré de médicaments. ■

L'AUTEUR



Roland LUPOLI, entomologiste, a travaillé au sein de la Société Entomede de 2001 à 2005. Il collabore avec le Muséum national d'histoire naturelle et travaille à l'Université Paris Descartes dans l'Unité INSERM UMR-S747 Pharmacologie, toxicologie et signalisation cellulaire.

✓ BIBLIOGRAPHIE

R. Lupoli, *L'insecte médicinal*, Éditions Ancyrosoma, 2010 (<http://ancyrosoma.free.fr>).

T. Eisner *et al.*, *Secret weapons – Defenses of Insects, Spiders, Scorpions, and Other Many-Legged Creatures*, Belknap Press of Harvard University Press, 2005.

E. Motte-Florac, *Les insectes dans la tradition orale*, J.M.C. Thomas Eds., 2003.

R.S. Root-Bernstein et M. Root-Bernstein, *Honey, Mud, Maggots and Other Medical Marvels – The science behind folk remedies and old wives' tales*, Macmillan Interactive Publishing, 1999.

Les **débuts** de la **culture** en Europe

**Michael Bolus
et Nicholas Conard**

Les grottes du Jura souabe, en Allemagne, ont livré des œuvres vieilles de 40 000 ans qui attestent d'une culture élaborée chez les premiers Européens anatomiquement modernes.

Que nous reste-t-il des hommes préhistoriques ? Des pierres taillées et quelques os ? Pas seulement, car les cultures aussi laissent des fossiles. Il y a entre 30 000 et 40 000 ans, une culture avancée s'est épanouie dans la petite chaîne de montagnes entourant la ville d'Ulm, que l'on nomme le Jura souabe. Les grottes de ce massif du Sud-Ouest de l'Allemagne ont en effet livré plusieurs dizaines d'objets prouvant que les porteurs de cette première culture souabe ont utilisé durant une très longue période des techniques et un système symbolique complexes. Ils constituent ensemble le fossile d'une culture, que seul un haut niveau de cognition a pu rendre possible. Quelle est cette culture ? Difficile à dire, mais nous pouvons au moins illustrer certains de ses traits les plus frappants et ressentir leur proximité avec la nôtre.

La culture que nous allons présenter remonte à l'Aurignacien. Première culture



du Paléolithique supérieur, l'Aurignacien se caractérise par un certain type d'outils de pierre et, plus rarement, en matière organique. Elle est apparue en Europe il y a quelque 40 000 ans. Définie d'après le site éponyme d'Aurignac, en Haute-Garonne, cette culture est associée à l'arrivée des hommes anatomiquement modernes en Europe. Elle a disparu il y a environ 28 000 ans pour être remplacée par le Gravettien. Sans doute originaires du Proche-Orient, les ancêtres des Aurignaciens ont notamment remonté le couloir danubien jusqu'à l'Europe de l'Ouest, encore habitée par de rares Néandertaliens.

Au XX^e siècle, lors de fouilles de sites aurignaciens français (Isturitz et d'autres), les préhistoriens avaient déjà découvert des objets d'art et des instruments de musique illustrant la créativité et l'habileté des arrivants. Toutefois, ces signes de cognition supérieure ne sont nulle part aussi évidents que dans le Jura souabe, et plus précisément dans les vallées de la Lone et de l'Ach (voir la figure 3). Là, sept grottes ont livré jusque tout récemment de nombreux objets, que les datations au radiocarbone et les comparaisons typologiques font remonter à un passé compris entre 35 000 et 30 000 ans, voire dans certains cas jusqu'à 40 000 ans. Les artefacts du Jura souabe figurent ainsi parmi les plus anciens vestiges de l'Aurignacien, et ils sont aussi les plus spectaculaires...

Ces découvertes suggèrent qu'au début du Paléolithique supérieur, toute une série d'innovations culturelles et techniques se sont produites dans le Jura souabe. Apparemment, le phénomène n'a pas d'équivalent au cours de la période culturelle précédente: il semble que le Jura souabe ait été l'un des foyers d'innovation du Paléolithique supérieur à l'origine de la modernité culturelle.

Qu'entend-on par là? Le concept de modernité culturelle désigne un ensemble de traits culturels partagés par les socié-

tés de chasseurs-cueilleurs actuelles. Même si elles vivent en des lieux distincts et ont des cultures différentes, ces sociétés ont des points communs: un langage complexe, un système de croyances, un système de liens sociaux et économiques. En simplifiant, on peut dire que l'expression «modernité culturelle» désigne une étape de l'évolution à partir de laquelle une culture devient comparable à la nôtre.

Au sein des groupes humains culturellement modernes, l'existence n'est pas seulement occupée par la quête de nourriture, la recherche d'un abri ou la reproduction, mais par tout un éventail d'activités culturelles. Les bijoux, les figurines et les instruments de musique que façonnent les membres de telles sociétés attestent de leur aptitude à se représenter la réalité à l'aide de concepts (des représentations mentales d'aspects de la réalité) associés à des symboles tels que des suites de sons (mots, airs de musique), des signes graphiques, des gestes, des statues, etc. Tout cela forme ce que l'on nomme la pensée symbolique.

Objets symboliques vieux de 40 000 ans

Les objets symbolisant un aspect de la réalité (figurines) ou façonnés pour produire des symboles, par exemple sonores (instruments de musique), sont des manifestations de la modernité culturelle. Selon les indices disponibles de nos jours, ils apparaissent pour la première fois à l'arrivée des *Homo sapiens* en Europe, il y a quelque 40 000 ans.

Dans un passé plus reculé, on ne retrouve dans les traces laissées par les hommes anatomiquement modernes que des débuts de modernité culturelle. Depuis l'Eurasie, ces traces de modernité culturelle passent par le Proche-Orient, il y a environ 100 000 ans, puis peuvent être suivies en Afrique jusque vers 80 000 ans (les plus anciens fossiles d'hommes modernes datent de quelque 200 000 ans). En Afrique du Sud, dans l'abri de Blombos, Christopher Henshilwood, de l'Université du Witwatersrand, a par exemple trouvé ce qui fait penser à un symbole graphique – un motif à base de traits réguliers sur un morceau d'ocre vieux de 75 000 ans. Pour autant, ni le lieu ni la période de naissance de la modernité culturelle ne sont bien définis.

Dans le Jura souabe, les premières découvertes de figurines remontent

LES AUTEURS



Michael BOLUS et Nicholas CONARD, préhistoriens, sont professeurs à l'Institut de recherche sur la préhistoire ancienne et l'écologie du Quaternaire de l'Université de Tübingen, en Allemagne.

L'ESSENTIEL

✓ On a découvert dans le Jura souabe de nombreux artefacts. Vieux de 35 000 ans, ils constituent des «fossiles culturels» laissés par les premiers hommes anatomiquement modernes d'Europe.

✓ Parmi ces objets, on trouve des figurines représentant des animaux, des humains ou des êtres hybrides.

✓ Des flûtes en os ou en ivoire attestent d'un grand savoir-faire dans la facture d'instruments de musique.

✓ Tous ces objets reflètent une culture que l'on peut qualifier de moderne.

1. LA VÉNUS DU HOHLE FELS, une figurine féminine de six centimètres de haut en ivoire de mammoth, a été découverte en 2008 dans la grotte du Hohle Fels. Particulièrement soulignées, les représentations de ses organes génitaux suggèrent qu'elle symbolisait la sexualité et la fertilité. Équipée en haut d'un anneau, elle constituait sans doute une sorte d'amulette qui se portait en pendentif. Datée entre 40 000 et 35 000 ans, elle est la plus ancienne œuvre anthropomorphe de l'humanité.