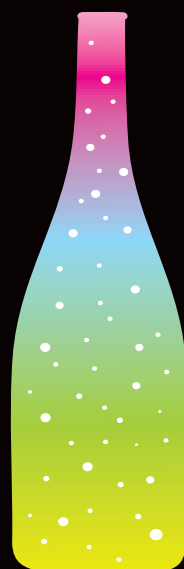


Soif de
connaissances
scientifiques ?

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, Polapov, 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-

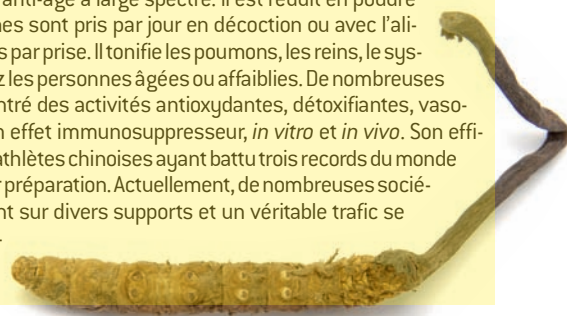
trisation, et le venin d'abeille soulage l'arthrite et les rhumatismes, tant en Corée qu'en Europe, au Soudan ou au Brésil.

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 cicatrifier 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 cicatrifier 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