

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. Szwed, Sinisa Bolas, Kiehl, Ambient Ideas

BIODIVERSITÉ ET INSECTES

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 clés 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