

Représentant 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