

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.