



Les p'tites bêtes qui rem⁺ontent

On a toujours besoin d'un plus petit que soi : la morale de la fable s'applique très bien aux insectes. Résistants aux microbes, ils portent en eux des substances qui peuvent aussi soigner les hommes.

Emilie Gillet





« Pour le rhume du petit, je vous mets du sirop de hanneton, ça le calmera. Vous verrez, ça marche très bien. » Sur le comptoir, la pharmacienne glisse la bouteille dans un petit sac à croix verte. « Et pour mon mal de dos, vous auriez quelque chose? », hasarde la cliente. « Un peu de baume de fourmi chaque jour, et votre dos sera aussi solide que la carapace de ces petites bêtes! » Dans notre pays, voilà qui serait un dialogue de fous. Mais en Chine, de telles conversations sont presque quotidiennes dans les échoppes des pharmacies traditionnelles. Là-bas, avec 300 espèces recensées pour les services qu'elles rendent à notre santé, les insectes constituent encore 5 à 10 % de la pharmacopée traditionnelle.

Essayez donc de vous faire délivrer ce genre de remède à Londres, Paris ou Francfort, et vous nous en direz des nouvelles! Un seul médicament européen est issu d'une substance produite par un insecte: l'alloferon, actif contre les virus et découvert chez la mouche *Calliphora vicina*. C'est le laboratoire russe Entopharm qui commercialise le traitement depuis 2005, uniquement en Russie, contre des maladies virales chroniques comme les hépatites B et C – affections graves du foie qui peuvent dégénérer en jaunisse ou en cancer – ou certains herpès

THIERRY BERROD/MONA LISA LOOKATSCIENCE



▲ Les fourmis soignent presque tout en Chine. On les prescrit aux patients souffrant d'asthme, d'hépatite chronique, de mauvaise circulation sanguine et elles ralentiraient aussi le vieillissement des hommes... Mais surtout, elles augmenteraient l'appétit et réduiraient les douleurs des cancéreux.

THIERRY BERROD/MONA LISA LOOKATSCIENCE

LE VER EST DANS LA PLAIE

Utiliser des larves de mouches – des asticots – pour nettoyer les plaies, de nombreuses tribus à travers le monde l'ont fait, et ce depuis des millénaires! Mais Ambroise Paré, célèbre chirurgien militaire français du XVI^e siècle, est le premier à décrire l'intérêt de cette approche un peu particulière. Par la suite, d'autres médecins travaillant sur les champs de bataille en Europe et aux États-Unis se sont intéressés à la larvothérapie pour soigner les blessures des soldats – et particulièrement à *Lucilia sericata*. Parmi les nombreuses espèces de mouches, elle seule enthousiasme la médecine: ses larves se nourrissent exclusivement des tissus morts et des bactéries, alors que les autres ont tendance à creuser les plaies en se nourrissant aussi de chair vivante. Après la Seconde Guerre mondiale, grâce à l'essor des techniques chirurgicales et surtout

à la découverte des antibiotiques, la larvothérapie tombe peu à peu en désuétude. Mais c'était sans compter la curiosité de quelques médecins militaires pour les travaux de leurs aïeux et le problème grandissant des résistances aux antibiotiques. Ainsi, depuis les années 1990, plusieurs études ont démontré que ces larves de mouches ont aussi une action antibactérienne, grâce aux substances qu'elles produisent, ce qui empêche les plaies de s'infecter et favorise même une cicatrisation rapide! Aujourd'hui, la larvothérapie a de plus en plus d'adeptes: elle est prescrite dans 500 hôpitaux en Europe, dont au moins trois en France. Ceux-ci n'élèvent pas les insectes sur place mais achètent à une entreprise spécialisée des « biobags » emplies de larves, qui s'utilisent exactement comme des pansements.

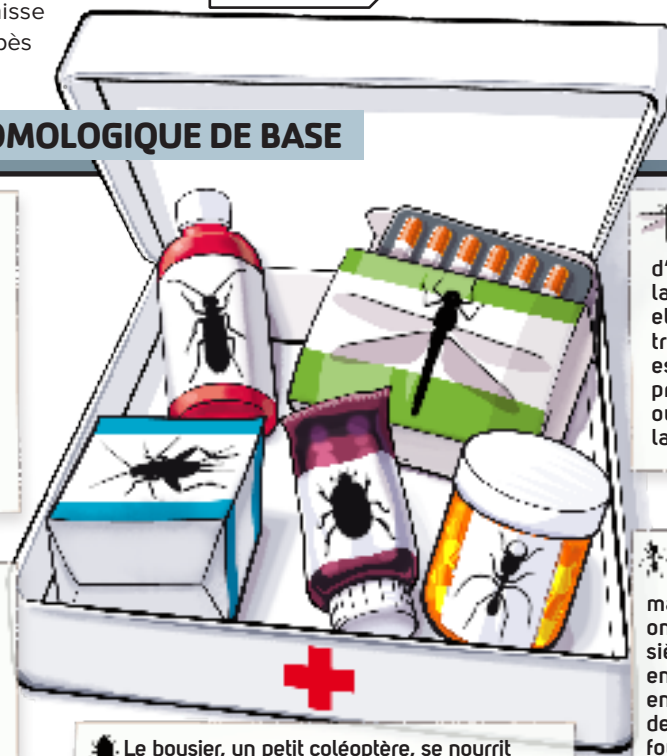


THIERRY BERROD/MONA LISA LOOKATSCIENCE

LA PHARMACIE ENTOMOLOGIQUE DE BASE

La poudre de cantharide, un petit coléoptère vert, était utilisée sous forme de cataplasme en Europe pour traiter certaines maladies de peau. En 1880, les Hospices civils de Paris en consommaient encore 450 kg par an. Elle était aussi renommée pour ses propriétés aphrodisiaques, car elle fait gonfler la peau et dilate les vaisseaux sanguins!

Domestique ou des champs, le grillon est diurétique: grâce à lui, on urine plus, donc on élimine de l'eau. En Asie, tout autour du Bassin méditerranéen et jusqu'en Amérique du Sud, il était utilisé pour soigner les infections urinaires ou lutter contre la rétention d'eau liée à l'insuffisance cardiaque.



Le bousier, un petit coléoptère, se nourrit d'excréments. Est-ce pour cela qu'on l'utilisait pour traiter les hémorroïdes? Il est en effet à la base de l'huile de scarabée, réputée soigner cette affection et décrite dans l'ancienne Pharmacopée de Paris, ouvrage de référence au XVIII^e siècle.

Les libellules sont utilisées dans divers pays d'Afrique et d'Asie pour traiter la toux, les maux de gorge et le rhume. En Chine, on trouve encore de nombreuses espèces de libellules prescrites en poudre ou en décoction par la médecine traditionnelle.

Les fourmis noires, et plus particulièrement les mandibules des fourmis soldats, ont été utilisées pendant des siècles en Inde, en Afrique, en Amérique du Sud et même en Europe comme... points de suture! On approche les fourmis de la plaie, on attend qu'elles referment leurs pinces puis on coupe les corps en laissant les têtes en place pendant quelques jours, le temps que la blessure cicatrise.

KILIA POUR SVJHS

ressource si ancienne, si répandue et si pleine de promesses.

C'est d'autant plus surprenant que les insectes sont de vraies pharmacies à six pattes. Comme le prouvent les biologistes depuis des dizaines d'années, ils sont capables de survivre sans problème au contact de bactéries et de champignons nocifs pour les humains. Dans les années 1920, le Français André Paillot démontre que l'hémolymphe, le sang des insectes, contient des substances qui combattent très efficacement les microbes. Mais à l'époque, il n'a pas encore le matériel pour les identifier avec précision. Quarante ans plus tard, Pierre Joly, chercheur français spécialisé en endocrinologie, travaille avec des criquets auxquels il greffe ou coupe certaines glandes. Il s'étonne qu'au cours de ses nombreuses expériences, il n'observe jamais d'infections, alors même qu'il ne désinfecte pas ses instruments! En 1981, le Suédois Hans Boman est le premier à lever le voile sur le secret de la bonne santé des insectes. Il met en évidence, dans l'hémolymphe d'un papillon, la présence de peptides antimicrobiens, de petites protéines aux vertus antibiotiques.

Petites bêtes, gros problèmes

Aujourd'hui, plus de 200 de ces molécules ont été décrites chez les insectes, dont sept familles rien que dans le sang de la drosophile, la petite mouche chérie des scientifiques (voir p. 64). Les peptides antimicrobiens sont capables de combattre des bactéries ou des champignons microscopiques. Lorsqu'un insecte est contaminé par un microbe, son « corps gras », l'équivalent de notre foie, le détecte et se met à produire des dizaines de peptides antimicrobiens. Et en moins

ZOOM

L'endocrinologie est l'étude des glandes endocrines. Celles-ci émettent des substances appelées hormones, véhiculées par le sang, qui régulent de nombreuses fonctions de l'organisme (croissance, nutrition, reproduction...).

de 24 heures, les cellules ennemies sont détruites. Grand avantage de ces antibiotiques naturels: une fois relâchés dans l'hémolymphe, ils y restent, et il est très facile pour un chercheur de les recueillir. Alors, pourquoi n'existe-t-il pas plus de médicaments modernes tirés de ces petites bêtes? Tout simplement parce qu'il y a trop d'obstacles! À commencer par l'approvisionnement en bestioles. « C'est le principal frein, explique Roland Lupoli, biologiste moléculaire de l'Inserm à l'université Paris Descartes et spécialiste des médicaments issus des insectes. Quand vous trouvez un insecte, vous pouvez ramasser quelques individus de la même espèce mais rarement plus. Quand il s'agit d'une plante, les quantités peuvent être plus importantes. Mais surtout, vous pouvez noter précisément l'endroit où vous l'avez trouvée et revenir ensuite en récolter si elle s'avère intéressante, voire même la cultiver. Alors que l'insecte, lui, vous ne savez jamais si et où vous le croiserez à nouveau! » ///



/// Ensuite, seule est utile l'hémolymph des insectes, soit à peine quelques milligrammes de liquide. Et là-dedans, on ne trouve que 0,1 à 0,001%

(de 1 molécule pour 100 000 à 1/1000) qui peuvent avoir des propriétés thérapeutiques.

Difficile de trouver des appareils capables d'identifier

de nouvelles molécules dans des échantillons d'aussi petite taille. La résonance magnétique nucléaire (RMN) est la seule technique permettant d'identifier la structure d'une molécule inconnue en milieu liquide, et il est indispensable de disposer d'au moins 0,2 mg de molécule pure. La quantité d'insectes nécessaire pour identifier une molécule est donc de 10 à 20 g, soit en moyenne 300 individus de la même espèce. L'équation est implacable...

Par ailleurs, il ne suffit pas d'identifier une molécule, encore faut-il prouver son potentiel thérapeutique. Et pour cela aussi, des quantités suffisantes de cette substance sont nécessaires. « *L'idée n'est pas de faire un élevage d'insectes au laboratoire, ce serait bien trop long et trop coûteux à mettre au point alors qu'on n'a aucune certitude sur un futur médicament, rappelle notre expert. Il faut donc trouver une autre méthode pour la produire, par exemple en utilisant des levures génétiquement modifiées ou bien par voie chimique.* » Or cela s'avère parfois très complexe, trop même, pour les industriels.

MIRACULEUX MIEL

On prête de nombreuses propriétés au nectar des dieux : antiseptique, cicatrisant, **anti-inflammatoire**, riche en éléments nutritifs... De sorte qu'il est utilisé depuis des millénaires pour aider à la cicatrisation des plaies. Aujourd'hui encore, certains services hospitaliers en France, en Angleterre ou en Allemagne s'en servent régulièrement sur des plaies importantes après une opération, sur des brûlures ou sur des ulcères – blessures profondes de la peau –, ou pour soulager les malades du cancer après une **radiothérapie**... Dans notre pays, ils suivent l'exemple du professeur Descottes, chirurgien à l'hôpital de Limoges, qui a étudié les bienfaits du miel sur plus de 3 000 patients ! Ses travaux ont permis la commercialisation du miel stérile médical cicatrisant Melipharm, aujourd'hui disponible en France dans les hôpitaux et les pharmacies.

▼ Comment le miel guérira-t-il cette plaie ? Très concentré en sucres, il absorbe les liquides des tissus voisins et leurs toxines. Son acidité contrarie le développement des bactéries. De même que les antibiotiques qu'il contient et l'eau oxygénée qui s'en libère. Un pansement superefficace !



THIERRY BERROD/MONA LISA/LOOKSCIENCE

L'intérêt du précieux nectar, mais aussi son principal défaut, c'est qu'il s'agit d'un produit complexe, qui renferme un grand nombre de molécules, dont la composition varie en fonction des fleurs que les abeilles auront visitées pour le fabriquer. Toutefois, il est possible de limiter ces variations en déplaçant

les ruches dans des endroits où fleurit une même espèce de fleurs au même moment pour obtenir des miels monofloraux qui sont tous de composition semblable. Car la médecine occidentale, scientifique, se devant d'être reproductible, apprécie ce qui est mesurable et invariable...

L'exemple d'Entomed permet d'éclairer encore mieux les difficultés rencontrées par les pionniers en la matière. La société est créée en 1998,

à Strasbourg, par le Français Jules Hoffmann, qui connaît déjà l'intérêt des insectes – ses travaux sur l'**immunité innée**, chez les petites bêtes et chez

l'homme, lui vaudront le prix Nobel de médecine en 2011. Hoffmann est le premier à se lancer, avec son entreprise, dans la chasse aux insectes pour découvrir de nouveaux médicaments.

Profession : ramasseur d'insectes

Un réseau de ramasseurs est créé, notamment en Guyane française, où la forêt est particulièrement riche en précieuses bestioles. Face à la quantité et à la diversité incroyable des insectes, quelques règles s'imposent aux chasseurs, qui sont alors encadrés par Roland Lupoli, embauché par Entomed : « *On ne peut pas ramasser tous les spécimens que l'on croise ! Plusieurs critères permettent de faire un choix. Les insectes qui vivent au sol, dans des milieux chauds et humides, et plus particulièrement leurs larves, ont un potentiel intéressant car ils sont entourés de champignons et de bactéries. S'ils survivent dans cet environnement, c'est qu'ils ont probablement*

CHRISTOPHE LEPETIT



▲ Au fin fond de la forêt guyanaise, en Amazonie, cet entomologiste aspire des fourmis repérées pour les petites molécules qu'elles fabriquent et qui pourraient bien, un jour, devenir médicament.

ZOOM

L'**immunité innée** désigne les défenses de l'organisme qui s'activent quelle que soit l'infection, tels les phagocytes, globules blancs qui détruisent tout corps étranger. L'immunité acquise désigne les défenses spécifiques, comme les lymphocytes, globules blancs qui ciblent des agents infectieux précis.

Un **anti-inflammatoire** traite les inflammations, c'est-à-dire les réactions de notre organisme (rougeur, chaleur, gonflement, douleur) en cas d'intrusion de corps étrangers à la suite d'une infection ou d'une blessure.

La **radiothérapie** est un mode de traitement local de certains cancers qui consiste à détruire les cellules cancéreuses en les soumettant à des radiations (des rayonnements très puissants).

de quoi se défendre. Ce sont ceux-là en particulier que l'on cherche à récolter. » Ensuite, l'objectif est d'identifier des molécules intéressantes et de pouvoir les reproduire afin de les étudier précisément. Pour cela, une méthode est mise au point (voir infographie p. 74).

En quelques années, l'entreprise découvre deux peptides antimicrobiens prometteurs : l'ETD-151, qui combat les champignons attaquant les malades affaiblis par le sida ou un cancer, et l'ETD-1263 qui lutte contre le staphylocoque doré, une bactérie très virulente, résistante aux antibiotiques. Mais jamais ils ne seront testés chez l'homme. Les produire en grande quantité est compliqué et surtout très cher car il s'agit de grosses molécules, formées de nombreuses « briques » appelées acides aminés, qui doivent être assemblées en suivant des étapes très précises pour les coller, les replier les unes sur les autres, parfois les couper...

Alors en 2002, Entomed change son fusil d'épaule et s'intéresse à des molécules plus petites, donc plus faciles à synthétiser chimiquement. Plus question d'antibiotiques, désormais il s'agit d'identifier des substances toxiques pour des cellules humaines, qui pourraient donc être utiles dans le combat contre le cancer. Les meilleurs candidats ? « *Les insectes qui sont très colorés, répond Roland Lupoli. Car dans le règne animal, un motif avec des couleurs vives et contrastées est souvent signe d'une grande toxicité. C'est une façon pour une proie de signaler et de faire mémoriser à son prédateur qu'elle n'est pas comestible, ou alors à ses risques et périls !* » Prenons l'exemple de la coccinelle, rouge ou

jaune avec des points noirs : certaines espèces, lorsqu'elles sont manipulées ou capturées, relâchent une substance orange qui peut sentir mauvais et qui colore les doigts.

Il s'agit d'hémolymph chargée en alcaloïdes, des molécules toxiques pour beaucoup de vertébrés. De sorte que peu de prédateurs, en dehors de quelques oiseaux et

d'autres insectes, s'attaquent aux coccinelles. Ce sont précisément ces substances toxiques qui intéressent les chercheurs, car elles peuvent avoir un effet intéressant pour combattre les cellules cancéreuses qui prolifèrent de façon anarchique. Malheureusement, toutes ces recherches exigent beaucoup d'argent et Entomed en manque. Faute d'avoir découvert rapidement un nouveau médicament qu'elle aurait commercialisé pour financer d'autres recherches, elle ferme définitivement ses portes en 2005.

Les bonnes recettes de nos ancêtres

Depuis, d'autres dans le monde ont tenté de découvrir de nouveaux médicaments en travaillant sur les insectes. C'est le cas par exemple de la petite société Entocosc, créée en 2002 en Australie, ou du géant pharmaceutique américain Merck qui a déposé un brevet pour protéger l'utilisation d'une molécule issue de venin de scorpion – un arthropode, mais pas un insecte – pour freiner le système immunitaire. Mais pour l'instant, la recherche de médicaments issus d'insectes semble donc au point mort. Quelques autres équipes universitaires s'y consacrent encore, mais sans beaucoup de moyens financiers. ///

▼ **Pauvres petits coléoptères!**
Au premier plan, on les trempe dans un solvant pour en extraire quelques-unes des précieuses molécules qu'ils fabriquent. Puis, ils barboteront dans un autre solvant qui extraira d'autres molécules... qui seront récupérées par évaporation sous vide dans le système visible à l'arrière.



CHRISTOPHE LEPETIT

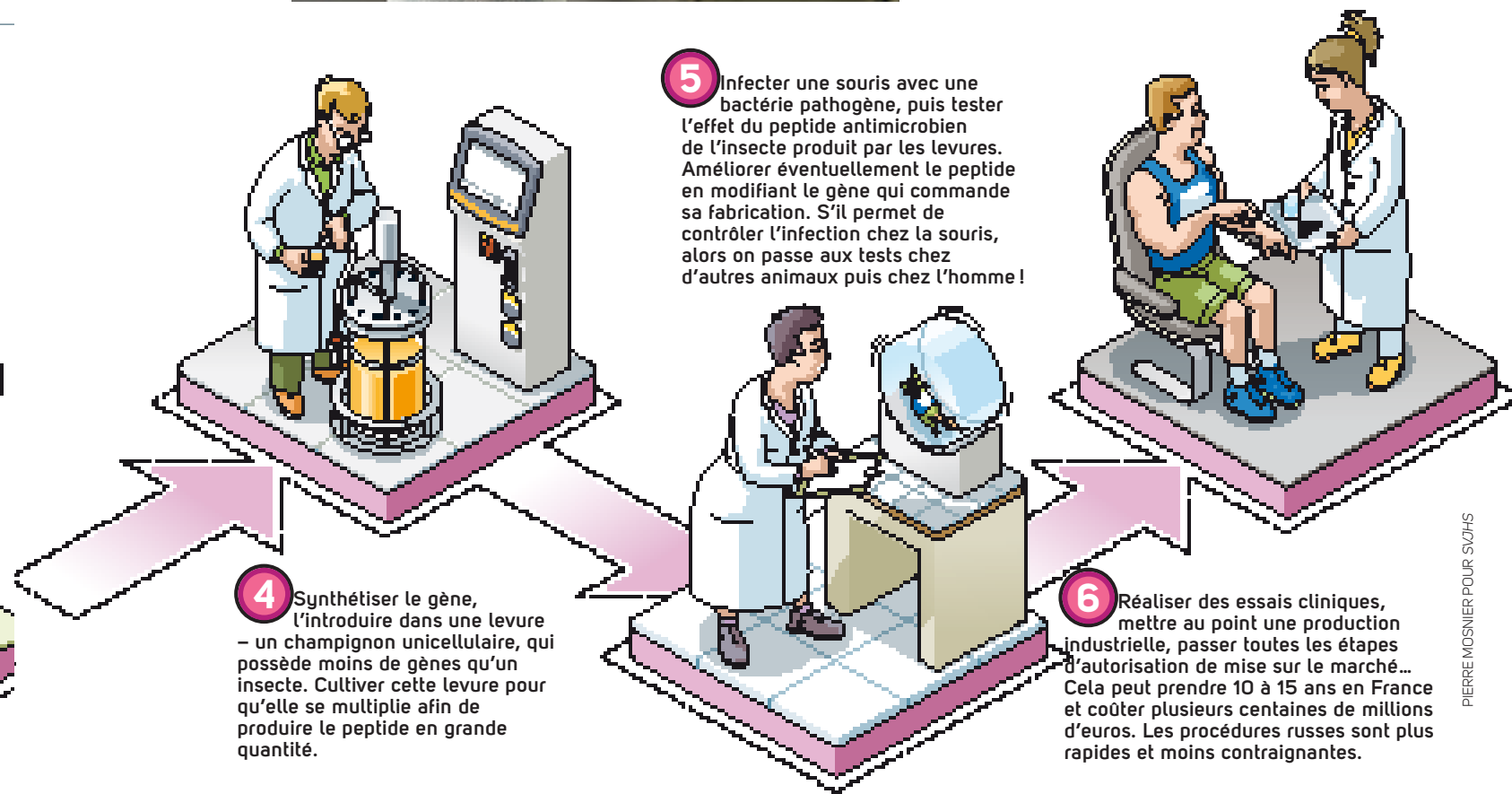
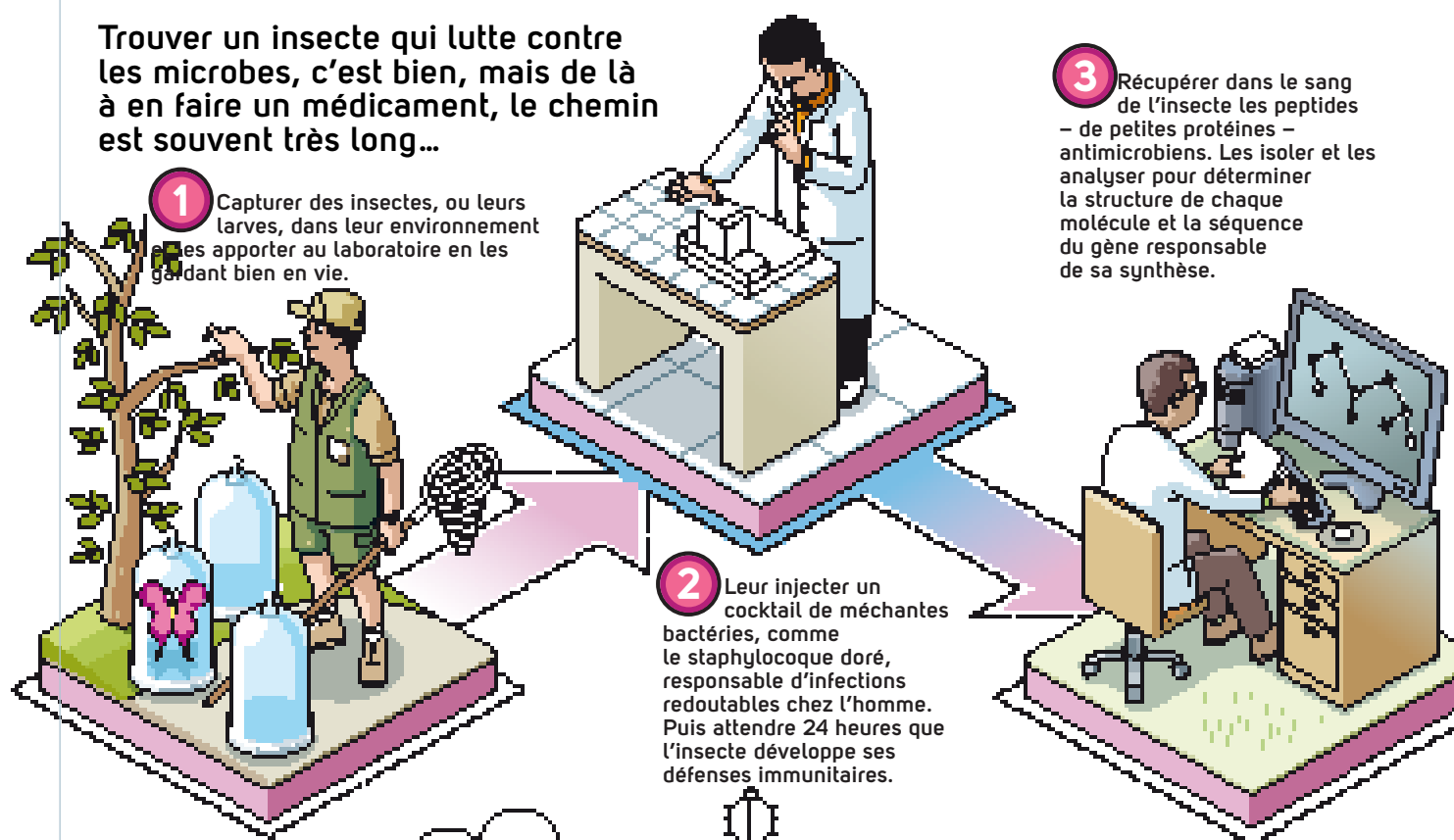
/// Pour éviter de chercher au hasard parmi le million d'espèces connues d'insectes, voire les millions qui n'ont pas été encore identifiées, mieux vaut définir une méthode précise. L'idée serait par exemple de s'inspirer de nos ancêtres, et notamment de repérer les insectes qui ont été utilisés contre les mêmes maladies par des peuples différents ou à des époques distinctes: on appelle cela des convergences d'indications. 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, raconte Roland Lupoli. Les nids de guêpes sont, ou étaient, réputés pour leurs effets anticancéreux en Chine et en Europe, pour leurs propriétés antibiotiques en Chine et en Afrique

BLATTE CONTRE OTITE EN CHINE, EN GRÈCE ET EN AFRIQUE.

DE L'INSECTE AU MÉDICAMENT

Trouver un insecte qui lutte contre les microbes, c'est bien, mais de là à en faire un médicament, le chemin est souvent très long...



PIERRE MOSNIER POUR SVJHS

LES ARAIGNÉES JOUENT LES INFIRMIÈRES!

Imaginez un animal aussi bien capable de vous tuer que de vous guérir... selon que vous le croisez dans la nature ou dans un hôpital! Ce pourrait bientôt être le cas de cousines des insectes, les araignées. Une équipe de l'université du Queensland (Australie), s'intéresse de près au venin de mygales du genre *Atrax*, parmi les plus dangereuses pour l'homme. L'objectif de ces scientifiques est d'identifier, parmi les 300 molécules extraites de leur poison, celles qui pourraient avoir une activité contre les cellules cancéreuses. «Il y a quelque chose de fascinant

à utiliser une toxine mortelle comme remède destiné à sauver des vies», a déclaré dans la presse australienne le docteur Bryan Fry, spécialiste en venins à l'université de Melbourne. Aux États-Unis, c'est le venin de tarentule qui retient l'attention des chercheurs: il pourrait avoir un effet contre les dérèglements du rythme cardiaque. En France, la société VenomeTech s'est elle aussi spécialisée dans la recherche de médicaments à partir du venin d'araignée.



ALEX WILD

(Cameroun, Mali, Zambie) ou encore comme antidouleurs (Chine, France, Liberia, Mozambique). Dans des pays aussi divers que la France, la Russie, l'Afrique du Sud, le Mexique, le Brésil ou l'Australie, des fourmis ont aussi été prescrites pour leur effet antalgique, en particulier contre l'arthrite et les rhumatismes.»

Pour cela, les biologistes doivent travailler main dans la main avec les ethnopharmacologues, ceux qui étudient les médecines des peuples anciens ou lointains. Les insectes aposématistes, ceux qui présentent des motifs de couleurs contrastées très vives pour prévenir leurs prédateurs, sont eux aussi un réservoir de molécules thérapeutiques très intéressant. Par ailleurs, «l'amélioration des technologies devrait nous permettre de travailler sur de plus petites quantités d'insectes et, ainsi, d'accéder plus facilement à la plus importante biodiversité au monde pour découvrir de nouveaux médicaments. Mais ensuite, il faut arriver à trouver des moyens de fabriquer nous-même ces molécules sans que cela coûte des fortunes», résume l'entomologiste. Avant que la petite mouche qui vous dérange en pleine sieste devienne le médic miracle de demain, il y a donc encore beaucoup de chemin à faire! ▀



ALEX WILD