



L'étrange chenille d'un Lépidoptère Mégalopygide (Guyane française) dont Entomed a extrait plusieurs molécules en cours d'analyse. Rose pâle, elle est recouverte de longues soies rouges qui portent chacune une petite glande à venin avec un dard. L'auteur de la photo s'est piqué sur un seul de ces dards : cela fait l'effet d'une piqûre d'abeille. On relate qu'une personne, ayant pris à pleine main cette chenille, a eu le bras paralysé pendant 3 jours... Cliché R. Lupoli/Entomed

Par Bérangère Barataud

Des insectes comme nouvelle source de médicaments

Trouver de nouveaux traitements à partir de molécules produites par les insectes ? Oui, c'est peut-être possible. En tout cas, la société strasbourgeoise Entomed y travaille... et y croit.

La naissance d'Entomed en 1999 n'est pas un hasard puisque son fondateur, Jules Hoffman, membre de l'Académie des sciences et directeur de l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire du CNRS de Strasbourg, avait déjà travaillé sur les insectes pendant plus de 20 ans. Il consacrait sa recherche à l'étude des peptides antimicrobiens d'insectes, des molécules qui luttent contre les infections causées par les bactéries ou les champignons. Son idée : créer une start-up pour exploiter d'abord

chez l'animal, puis chez l'homme, l'activité de ces substances naturelles. Entomed est ainsi devenue la première société au monde à s'intéresser à la biologie des insectes dans un but thérapeutique. Des recherches qui visent principalement à lutter contre les infections microbiennes et le cancer.

■ ENTOMED ET SON ENTOMOLOGISTE

Entomed n'a pas seulement fait appel à des chercheurs pour développer son activité. La société

strasbourgeoise s'est aussi adjoind un entomologiste. Roland Lupoli a été embauché en 2001, après un parcours plutôt diversifié. Son DEA d'entomologie en poche, il rentre à l'INRA pour faire une thèse, et passe ensuite un an aux États-Unis. De retour en France, il exerce au sein d'une société spécialisée dans la fabrication de matériel de biologie moléculaire et continue parallèlement son activité d'entomologiste amateur. Mais lorsqu'il arrive dans la société Entomed, une toute autre expérience l'attend. Sa mission : s'occuper de l'approvisionnement en insectes en créant un réseau de fournisseurs, appelé Entoweb™. Ce réseau lui permet d'avoir des



Accouplement de *Caligo* (Lépidoptère, Nymphalidé) observé au Costa Rica. Entomed a extrait d'une chenille de ce papillon un peptide anti-bactérien nouveau de la famille des cécropines.
Cliché R. Lupoli/Entomed

contacts avec un grand nombre d'institutions à travers le monde, principalement en Guyane française, afin de recueillir les insectes les plus diversifiés possibles. Tout se fait dans les règles de l'art. Roland Lupoli passe des contrats dans différents pays. Il vérifie toujours le bon respect du cahier des charges qu'il prend soin d'établir au départ. Et il n'est pas question de se livrer à des pratiques abusives, ni de toucher aux insectes protégés. Les contrats s'inscrivent dans le cadre de la convention sur la biodiversité, selon laquelle tout pays doit s'assurer que l'exploitation de ses ressources biologiques ne nuit pas à l'environnement. Entoweb est aussi pour Roland Lupoli le moyen de développer des contacts scientifiques sur les cinq continents, de participer à des congrès d'entomologie mais également... de ne pas perdre de vue la concurrence. Il essaie toujours d'obtenir de nouveaux contacts et d'établir des collaborations avec d'autres équipes scientifiques en Europe et aux États-Unis. De cette façon, Entomed réunit à ses côtés les meilleurs experts dans le do-



Les chrysomèles (Coléoptères Chrysomélidés) ont développé des molécules de défense contre leurs prédateurs. Elles arborent en général une coloration d'alerte (aposématisme) très voyante pour les prévenir du danger qu'ils courent en les consommant. Plusieurs molécules de défense ont ainsi été identifiées par Entomed.
Cliché R. Lupoli/Entomed

maine de l'entomologie chimique. Une manière aussi d'accélérer les recherches. La société a créé son Entomothèque™, c'est-à-dire une banque où sont regroupés un grand nombre de molécules et de composés, issus des différents insectes recueillis.

■ RÉCOLTE

Roland Lupoli voyage régulièrement pour aller collecter lui-même les insectes qui intéressent Entomed. Au départ, son travail de récolte était plutôt généraliste et il ramenait toutes sortes d'insectes. De cette façon, il augmentait ses chances de trouver les bons candidats pour l'élaboration de nouveaux médicaments. La diversité des insectes, couvrant plus de 60 % des espèces vivantes sur terre, représente pour les chercheurs une grande source de richesses. Le criblage, la biologie et les relations phylogéniques des différentes familles d'insectes ont ensuite permis d'affiner, petit à petit, le choix des récoltes. Aujourd'hui, Roland Lupoli sait quel genre d'insectes, ou quelle famille, récupérer afin d'en extraire ensuite les molécules recherchées. Désormais, il s'intéresse plutôt à des insectes holométaboles (insectes accomplissant une métamorphose complète durant leur vie, avec états larvaires, nymphal et adulte), comme les Coléoptères, Diptères et autres Lépidoptères, pour la recherche de peptides antimicrobiens et à des taxons plus précis pour la recherche de petites molécules.

Habituellement, ce sont des extraits d'insectes et non les insectes entiers qui arrivent à Strasbourg pour être analysés. Car l'extraction des molécules peut se faire dans le pays où a eu lieu la récolte. Parfois, il arrive à Roland Lupoli de ramener des insectes en France, mais dans ce cas, ils sont transportés dans des solvants.

■ TUEUSES DE BACTÉRIES

Les insectes ont de grandes capacités de résistance face aux bioagresseurs. C'est ce qui a d'ailleurs poussé les chercheurs à trouver la ou les molécules jouant un rôle dans les mécanismes de défense des insectes. Une fois identifiées, ces molécules sont améliorées, tout en gardant leur structure de base pour la fabrication de traite-

Cantharides, mouches, scarabées... les remèdes d'antan

Malgré leur petite taille, les insectes ont su se faire remarquer dès le Moyen Âge...

Quelques exemples :

La récolte avait lieu au printemps et la technique était bien rodée. Il suffisait de secouer les branches d'arbres pour faire tomber les cantharides (*Lytta vesicatoria*) ou Mouches espagnoles (Coléoptères Cantharidés). Recueillies dans un drap, elles étaient ensuite plongées dans de l'eau vinaigrée, un bain qui leur était fatal. Le but de cette cueillette ? Vendre les coléoptères aux pharmaciens, qui se servaient ensuite de leur substance toxique, la cantharidine, pour créer des remèdes contre les maux de poitrine... mais aussi des potions aphrodisiaques. Nombreuses aussi sont les vertus des scarabées. Le Lucane (*Lucanus cervus*, Coléoptère Lucanidé) ou "cerf-volant" était utilisé comme diurétique, mais servait aussi pour traiter l'hydropisie, les rhumatismes, la goutte ou encore les problèmes néphrétiques. Une liste presque interminable, car ce Coléoptère était aussi connu pour apaiser les convulsions, les crises d'épilepsie et les accouchements difficiles. Il aurait même été utilisé en cas d'otite et de problème de surdité, en déposant dans l'oreille malade l'huile extraite du "cerf-volant". La poudre de Scarabée sacré (*Scarabeus sacer*, Coléoptère Scarabéidé), était quant à elle employée pour soulager les protubérances et les staphylomes des yeux. Appliquée aussi sur les hémorroïdes, elle pouvait les soigner et diminuer la douleur.

Une ancienne croyance populaire attribuait au Dectique verrucivore (*Decticus verrucivorus*, Orthoptère Tettigoniidé), la faculté de faire disparaître les verrues. On les lui faisait mordre, et cette sauterelle était capable de les brûler en y déposant son suc intestinal. Les larves de la Lucile soyeuse (*Lucilia sericata*, Diptère Calliphoridé) ont elles aussi montré leur intérêt. Appliqués sur des plaies purulentes, les asticots dévorent les parties en décomposition et sécrèteraient des substances qui nettoient la plaie et l'aident à cicatriser. Cette technique, utilisée notamment pendant la Première Guerre mondiale, est à présent commercialisée par une société qui fournit des pansements garnis d'asticots stérilisés de *Lucilia sericata* en Angleterre ; ce mode de traitement est appelé "Maggot therapy".

Un dernier remède, mais cette fois-ci pour lutter contre la vue qui baisse : faire couler dans les yeux une substance liquide obtenue à partir... des grillons.



La Cantharide ou Mouche espagnole
Cliché R. Coutin-OPIE



Les fourmis (Hyménoptères, Formicidés) sont omniprésentes en milieu tropical. Les espèces de la sous-famille des Myrmicines (ici le genre *Crematogaster* en Guyane française) ont développé de nombreuses substances de défense contre leurs agresseurs. Plusieurs petites molécules de défense ont été extraites par Entomed et la mesure de leur activité est en cours.
Cliché R. Lupoli/Entomed



Ce nid de guêpes du genre *Apoica* (Hyménoptères, Vespidae) en Guyane française est intéressant à plusieurs titres. Entomed analyse les petites molécules et peptides du venin produit par les adultes, les peptides produits dans l'hémolymphe des larves et le nid en carton lui-même, riche en molécules anti-microbiennes intéressantes. Cliché R. Lupoli/Entomed

ments innovants. Cette nouvelle approche thérapeutique sera peut-être l'une des solutions face à une situation de plus en plus préoccupante. Les médecins sont en effet confrontés au problème croissant de résistance des bactéries aux antibiotiques. La lutte contre les in-

fections nosocomiales et contre leur principal responsable, le staphylocoque doré, fait aussi partie des combats difficiles à mener. Or, par rapport aux antibiotiques classiques, les nouveaux peptides thérapeutiques issus des insectes ont un atout supplémentaire. Ils



Les insectes produisent une immense variété de molécules chimiques originales, parfois toxiques, comme cette chenille de Saturniidé du genre *Dirphia* (Guyane française). À la moindre alerte celle-ci produit des gouttelettes de sécrétions toxiques, visibles sur ses pointes protectrices. Cliché R. Lupoli/Entomed

agissent en attaquant directement les membranes des bactéries, pour ainsi les détruire. Pour l'instant, aucun phénomène de résistance n'a été observé. Parmi les plus prometteuses, la molécule ETD-1263 pourrait arriver en tête. Elle est synthétisée à partir de substances naturelles produites par plusieurs insectes et fait actuellement encore l'objet de tests chez l'animal (stade préclinique). Une autre molécule, le peptide ETD-151, pourrait aussi faire parler d'elle, mais cette fois-ci dans la lutte contre les infections fongiques. Elle est issue d'un papillon reconnaissable par ces grandes bandes bleues, *Archeoprepona demophon*, le King shoemaker des anglosaxons c'est-à-dire le "roi cordonnier" (Lépidoptère Nymphalidé). Depuis, Entomed a diversifié son activité en extrayant également des molécules anti-cancéreuses chez les insectes, et certaines sont déjà à un stade avancé de recherche. Par la suite, Entomed envisage d'incorporer d'autres champs thé-



Cette chenille de Lépidoptère Notodontidé de la forêt guyanaise arbore une couleur d'avertissement dite "aposématique" pour prévenir les prédateurs potentiels du danger qu'ils courent en la consommant. Avec un seul exemplaire rencontré, l'espèce n'a pas fait l'objet d'analyses. Cliché R. Lupoli/Entomed

Pour le bien des hommes et des insectes

Pas d'inquiétude à avoir pour nos amis les insectes. Les chercheurs ne travaillent que sur des échantillons très limités et seulement à partir de petites quantités d'extraits d'insectes. Après avoir isolé la bonne molécule thérapeutique, les scientifiques la synthétisent et l'améliorent. Ils n'ont donc pas du tout besoin d'envisager une importation massive d'insectes, et encore moins un élevage. Tout se fait *in vitro*, en laboratoire.

rapéutiques dans ses recherches. Certaines études sont d'ailleurs déjà en cours avec la collaboration d'autres équipes scientifiques. Elles sont orientées principalement sur l'immunomodulation et les antiviraux. ■

L'auteur

Bérangère Barataud
Journaliste scientifique
12, rue de l'Exposition
75007 Paris
barataudb@yahoo.fr
le site Internet d'Entomed est à www.entomed.com