



**HAL**  
open science

# Les arthropodes : sources de médicaments et de substances d'intérêt médical

Aurélie Folliet

► **To cite this version:**

Aurélie Folliet. Les arthropodes : sources de médicaments et de substances d'intérêt médical. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01165282

**HAL Id: dumas-01165282**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01165282>**

Submitted on 18 Jun 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

B.U.M GRENOBLE



D 115 087939 2

1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

N° d'ordre : 7036

# Les arthropodes : sources de médicaments et de substances d'intérêt médical

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**AURELIE FOLLIET**

Née le 21 juillet 1981 à Belley

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE le 18 juillet 2006

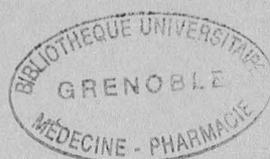
DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Présidente du jury : Madame le professeur Renée GRILLOT (Parasitologie- Mycologie)

Membres

Directeur de thèse : Madame Claudine PINEL Maître de conférences (Parasitologie-  
Mycologie)

Madame Odile COUTAND, Pharmacien titulaire.



# Les arthropodes : sources de médicaments et de substances d'intérêt médical

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

**AURELIE FOLLIET**

Née le 21 juillet 1981 à Belley

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE le **18 juillet 2006**

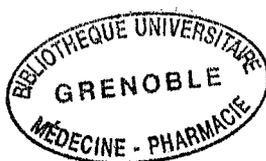
DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Présidente du jury : Madame le professeur Renée GRILLOT (Parasitologie-  
Mycologie)

Membres

Directeur de thèse : Madame Claudine PINEL Maître de conférences (Parasitologie-  
Mycologie)

Madame Odile COUTAND, Pharmacien titulaire.





A mon papi...

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE  
Domaine de la Merci 38706 LA TRONCHE CEDEX

Doyen de la Faculté : M. le Professeur P. DEMENGE  
Vice Doyenne : Mme A. VILLET

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

## MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

	<b>ALDEBERT</b>	Delphine	Parasitologie
	<b>ALLENET</b>	Benoît	Pharmacie Clinique
	<b>BARTOLI</b>	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
	<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Pharmacognosie
	<b>BRETON</b>	Jean	Parasitologie
	<b>CHOISNARD</b>	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
	<b>DELETRAZ</b>	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
	<b>DEMEILLERS</b>	Christine	Biochimie
	<b>DESIRE</b>	Jérôme	Chimie Bio organique
<i>PAST</i>	<b>DIJOUX-FRANCA</b>	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
	<b>DURMORT-MEUNIER</b>	Claire	Biologie Structurale
	<b>ESNAULT</b>	Danielle	Chimie Analytique
	<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie
	<b>FAURE-JOYEUX</b>	Marie	Physiologie Pharmacologie
<i>PAST</i>	<b>FOUCAUD-GAMEN</b>	Jacqueline	Immunologie
	<b>GEZE</b>	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
	<b>GERMI</b>	Raphaële	Bactériologie
	<b>GILLY</b>	Catherine	Chimie Thérapeutique
	<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie – Pharmacologie
	<b>GROSSET</b>	Catherine	Chimie Analytique
	<b>GUIRAUD</b>	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
	<b>HININGER-FAVIER</b>	Isabelle	Biochimie
	<b>KRIVOBOK</b>	Serge	Botanique – Cryptogamie
	<b>MORAND</b>	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
	<b>NICOLLE</b>	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
	<b>PINEL</b>	Claudine	Parasitologie
	<b>RAVEL</b>	Anne	Chimie Analytique
	<b>RAVELET</b>	Corinne	Chimie Analytique
<i>PAST</i>	<b>RIONDEL</b>	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
	<b>SEVE</b>	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
	<b>TARBOURIECH</b>	Nicolas	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
	<b>VANHAVERBEKE</b>	Cécile	Chimie Bio Inorganique
	<b>VILLEMAIN</b>	Danielle	Mathématiques / Informatique
	<b>VILLET</b>	Annick	Chimie Analytique

### PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

<b>ROUTABOUL</b>	Christel	Chimie Générale
------------------	----------	-----------------

Je remercie tout d'abord madame Claudine Pinel pour sa disponibilité et ses conseils. Merci pour avoir dirigé mon travail et vous m'avez permis, grâce à vos compétences, de le mener à terme.

Ma reconnaissance va vers Madame le Professeur Renée Grillot pour avoir accepté de présider le jury ainsi que pour la clarté de ses enseignements de Parasitologie-Mycologie.

Merci à Madame Odile Coutand d'avoir participé à la continuité de mon enseignement pendant le stage de sixième année. Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A mes parents, pour leur amour, et leur soutien.  
Que ce travail soit le témoignage de ma plus profonde affection et de ma reconnaissance.

A Thierry, pour avoir été là et surtout pour être là à tout instant.  
Que ce travail soit le témoignage de mon amour.

A tous, amis et famille pour m'avoir toujours encouragé et soutenu durant ces études, et pour tous les bons moments passés.

## SOMMAIRE

### INTRODUCTION

### PARTIE 1 PLACE DES ARTHROPODES DANS LA CROYANCE POPULAIRE : LEUR POUVOIR ET LEUR APPORT DANS LES REMEDES.

<b>1. ARTHROPODES ET REMEDES D'AUTREFOIS .....</b>	<b>10</b>
1.1. L'EGYPTE .....	11
1.2. LA CHINE.....	12
1.3. DE L'ANTIQUITE A NOS JOURS .....	13
<b>2. LES REMEDES AUX MEDICAMENTS POTENTIELS, DEBUT DE L'HOMÉOPATHIE .....</b>	<b>16</b>
<b>3. DES APPLICATIONS INATTENDUES.....</b>	<b>19</b>
3.1. MAGGOT THERAPY .....	19
3.2. RECHERCHE EN MEDECINE LEGALE.....	21

### PARTIE 2 ENTOMOLOGIE : RAPPORT ENTRE LES ARTHROPODES ET L'HOMME.

<b>1. DE QUOI S'AGIT-IL ?.....</b>	<b>25</b>
<b>2. POURQUOI LE CHOIX DES ARTHROPODES ? .....</b>	<b>26</b>
<b>3. LA RECOLTE .....</b>	<b>28</b>

### PARTIE 3 THERAPIE BASEE SUR L'UTILISATION DES ARTHROPODES.

<b>1. DE NOUVELLES ARMES : LES PEPTIDES ANTIMICROBIENS ? .....</b>	<b>30</b>
1.1. COMMENT UN PEPTIDE PEUT-IL COMBATTRE UNE BACTERIE ? .....	36
1.2. LES DIFFICULTES RENCONTREES .....	38
1.3. LE POINT ACTUEL SUR LES DEVELOPPEMENTS POTENTIELS EN SANTE HUMAINE .....	39
<b>2. LES LEPIDOPTERES : SOURCE DE MEDICAMENTS POTENTIELS. ....</b>	<b>42</b>
2.1. LEURS INTERETS THERAPEUTIQUES : LES ANTIBIOTIQUES ET DEFENSINES, DESCRIPTION GENERALE. .	42
2.2. LEUR MODE DE VIE .....	43
2.3. QUELQUES EXEMPLES.....	45
2.3.1. Famille des <i>Nymphalidae</i> .....	45
2.3.2. Famille des <i>Megalopygidae</i> .....	46
<b>3. LES HYMENOPTERES : ARTHROPODES DE REFERENCE DANS BEAUCOUP DE DOMAINES.....</b>	<b>47</b>
3.1. GENERALITES .....	47
3.2. LES FORMICIDAE .....	49
3.2.1. <i>Leurs modes de vie</i> .....	49
3.2.2. <i>Les espèces du genre Crematogaster</i> .....	50
3.2.2.1. Leur intérêt thérapeutique : le venin.....	50
3.2.2.2. La composition chimique des venins.....	52
3.3. LES APOIDEA .....	55
3.3.1. <i>Leurs caractéristiques</i> .....	55
3.3.2. <i>Les produits d'intérêt</i> .....	56
3.3.2.1. La cire.....	56
3.3.2.2. Le miel .....	57
3.3.2.3. La propolis.....	62

3.3.2.4.	La gelée royale .....	64
3.3.2.5.	Le pollen.....	66
3.3.2.6.	Le venin d'abeille.....	67
3.4.	LES VESPIDAE.....	69
3.5.	LES DROSOPHILIDAE.....	70
3.5.1.	<i>Leurs caractéristiques</i> .....	72
3.5.2.	<i>Leurs intérêts thérapeutiques</i> .....	73
3.5.2.1.	La recherche sur le cancer .....	73
3.5.2.2.	Un modèle pour le diabète du sujet âgé .....	75
3.5.2.3.	Une méthode inédite de criblage avec des animaux entiers.....	77
4.	LES ARACHNIDAE.....	78
4.1.	INTERETS THERAPEUTIQUES DES ARACHNIDAE.....	79
4.1.1.	<i>La soie d'araignée</i> .....	79
4.1.2.	<i>Une seule espèce d'araignée : l'épeïre ou Nephila clavipes</i> .....	81
4.1.2.1.	Comment est sécrétée la soie ? .....	81
4.1.2.2.	La composition de cette soie .....	82
4.1.3.	<i>Des chèvres génétiquement modifiées : une révolution biotechnologique</i> .....	84
4.1.4.	<i>BioSteel® apparaît sur le marché en 2002</i> .....	86
4.1.5.	<i>Une méthode plus écologique</i> .....	87
4.1.6.	<i>Pourquoi n'utilise-t-on que la soie d'araignée ?</i> .....	88
4.2.	INTERETS THERAPEUTIQUES DES SCORPIONS : LES VENINS .....	89

#### **PARTIE 4 INTERETS DES STRUCTURES NERVEUSES DES ARTHROPODES.**

1.	LES STRUCTURES NERVEUSES DES ARTHROPODES.....	94
2.	LES MOUVEMENTS DANS LA ROBOTIQUE .....	95
3.	LA SYNTHESE DE PROTHESES INTERESSANTES.....	96
	CONCLUSION.....	99
	BIBLIOGRAPHIE.....	1071
	ANNEXES.....	105

## INTRODUCTION

Les arthropodes ont survécu aux multiples changements climatiques au cours des périodes géologiques et ont acquis des capacités adaptatives remarquables.

Ils constituent un ensemble d'extrême biodiversité ; ils inspirent, le plus souvent la peur et le dégoût.

En médecine, ce sont leur rôle néfaste comme agent de transmission de maladies virales, bactériennes ou parasitaires ou comme ectoparasites qui contribue à leur image négative.

Cependant, leur structure complexe, leur organisation sociale, les produits de leur métabolisme et leur étonnante résistance aux variations climatiques et aux irradiations font l'objet de nombreuses études. Ce sont ces aspects bénéfiques et l'exploitation des connaissances de la biologie des arthropodes en médecine humaine ainsi que les molécules diverses et originales d'intérêt thérapeutiques que nous développerons dans ce travail de thèse.

Nous aborderons dans une première partie les aspects particuliers liés aux produits excrétés par les arthropodes et utilisés par l'homme souvent depuis l'antiquité.

Puis, nous développerons les apports potentiels des connaissances de la biologie des arthropodes en médecine humaine et en médecine légale.

Enfin, nous aborderons l'intérêt des structures nerveuses et des mouvements dans la robotique et, l'utilisation et nos connaissances dans la création de prothèses sophistiquées.

Ce monde complexe reste encore très peu appréhendé mais déjà quelques sociétés pharmaceutiques se spécialisent dans ces recherches en particulier en focalisant sur les capacités spécifiques, et efficaces de défenses antimicrobiennes originales mises au point au cours de millions d'années par ces animaux étranges, attachants par leur beauté, leur diversité et leurs extraordinaires capacités adaptatives.

## **PARTIE 1**

**PLACE DES ARTHROPODES DANS LA CROYANCE POPULAIRE :**

**LEUR POUVOIR ET LEUR APPORT DANS LES REMEDES.**

L'homme a toujours puisé dans la nature de quoi calmer sa douleur et guérir ses maux. Dans les pays en développement, 80% de la population se soignent avec des remèdes traditionnels, le plus souvent extraits de plantes.

Deux médicaments vendus en pharmacie sur trois seraient d'origine naturelle et cette «pharmacie verte» pèse quelque 30 milliards de dollars par an (69, 70).

Quelle place peuvent alors occuper les arthropodes dans cette « pharmacie ancestrale » ?

## **1. Arthropodes et remèdes d'autrefois**

Malgré leur petite taille, leurs aspect étrange, les arthropodes ont su se faire remarquer dans les diverses civilisations au cours de l'antiquité.

En effet, il existait de nombreuses croyances dont certaines, d'ailleurs, sont encore parfois utilisées par nos aïeux et par les « guérisseurs » dans les campagnes.

Mouches, cantharides, scarabées... tous ces coléoptères constituent ce que l'on appelle les remèdes d'antan : selon un rite bien précis, ces insectes recueillis, étaient ensuite plongés dans de l'eau vinaigrée, un bain qui leur était fatal (1).

Dans des sociétés traditionnelles souvent extra-européennes, les quelques objets retrouvés témoignent de l'influence des arthropodes. Un bref voyage dans les pays antiques nous permettra de mettre en lumière certaines pratiques étranges les utilisant à des fins thérapeutiques (2).

## 1.1. L'Égypte

Dès la préhistoire, la plupart des animaux vivant dans l'Égypte antique furent sacralisés et idolâtrés. Ils étaient considérés comme des incarnations vivantes de principes divins et furent associées à des divinités.

L'écriture des Égyptiens de l'Antiquité, les hiéroglyphes, utilisent de très nombreux animaux dans un sens figuratif, mais également symbolique et phonétique.

Exemples de hiéroglyphes d'insectes :



Les égyptiens utilisaient fréquemment de multiples remèdes dans le but de traiter des maladies souvent mortelles.

On peut noter par exemple, l'emploi d'huile de scorpion additionné d'une soixantaine de produits d'origine animale, végétale et minérale pour vaincre la peste. Le principe thérapeutique de base était d'éliminer le poison par des sudorifiques et des cataplasmes contenant entre autres, de l'huile de camomille, de l'essence de térébenthine, de la sauge infusées dans du vin blanc.

Le malade était bien couvert et, on lui administrait des laxatifs à base d'huile de lin, de coloquinte, de sirop de grenade ou de rose.

## 1.2. La Chine

La médecine chinoise traditionnelle utilise fréquemment les arthropodes comme médicaments potentiels.

Il existe 21 insectes décrits comme médicaments dans la pharmacopée de Shennong, dieu de l'agriculture qui jouait également un rôle dans le commerce.

« Chinese gall » est le produit d'un insecte *Melaphis chinensis*, un puceron que l'on retrouve sur certains arbres en Chine notamment le sumac chinois (72).



Photo n°3 : « Chinese gall », extrait du puceron *Melaphis chinensis*

Selon les principes de la médecine chinoise traditionnelle, ce produit est associé aux reins, au gros intestin et aux poumons. Ses fonctions principales sont de traiter les désordres digestifs tels que la diarrhée et la dysenterie et de réduire les toux, la congestion et l'inflammation.

« Chinese gall » a donc des propriétés antidiarrhéiques et antibactériennes, mais peut également être appliqué localement afin de stopper les saignements lors de blessures ou d'écorchures.

La dose usuelle se situe entre 1.5 et 4.5 grammes, utilisés après décoction dans l'eau. De plus grandes doses peuvent être employées si le remède est appliqué localement.

### 1.3. De l'Antiquité à nos jours

Au milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle, le cloporte *Oniscus asellus* faisait partie «des médicaments dans les hôpitaux du roi». On le retrouvait sous forme de poudre et d'huile, ingérées en cas de douleurs à l'estomac. Le squelette externe des cloportes contient en effet énormément de carbonate de calcium qui a la propriété de neutraliser l'acidité du suc gastrique.



Photo n°1: *Oniscus asellus* (P.DUBOIS).



Photo n°2 : Utilisation au XVIII<sup>e</sup> siècle de la poudre d'*Oniscus asellus*.

Une autre propriété est reconnue au cloporte en 77 après J.C ; il est conseillé de les consommer pour soigner l'énurésie.

En France, Ambroise Paré lui-même conseillait d'en chercher « dans les parties des bêtes et leurs excréments ». Il était depuis longtemps admis que les crottes de souris guérissaient la gravelle (ancien nom de la lithiase rénale), et

que le cloporte bouilli traitait les écouelles, maladie d'origine tuberculeuse provoquant des fistules purulentes localisées sur les ganglions lymphatiques du cou.

Ainsi le cloporte bouilli concurrence t'il le saint chrême, mélange d'huile d'olive et de baume, béni par l'évêque le jeudi saint et autrefois utilisé par les rois de France. Par la vertu du Saint chrême lors de la cérémonie du sacre, les rois de France acquéraient le pouvoir miraculeux de guérir les malades atteints des écouelles.

Aujourd'hui, l'espèce *Oniscus asellus* est utilisée en homéopathie pour les pathologies suivantes : diurétique dans les œdèmes, mastoïdite, colique,...

Un autre remède fut utilisé : les décoctions de grillons auxquels la tête devait être arrachée, associées au persil et au saxifrage, plante présente sur les rochers en montagne, étaient aussi conseillées dans la « Médecine des pauvres » (3) pour les lithiases et « maux de reins et rétentions d'urine ».

Nombreuses sont aussi les vertus des scarabées.

Le Lucane « cerf-volant » ou *Lucanus cervus*, coléoptère de la famille des Lucanidae vivant dans les cavités des vieux arbres et des troncs morts, était utilisé comme diurétique mais servait aussi pour traiter les œdèmes généralisés, 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".

Un autre coléoptère fut utilisé : il s'agit du scarabée sacré ou *Scarabeus sacer* ; la poudre était, quant à elle, employée pour soulager les douleurs hémorroïdaires ou encore les staphylomes des yeux.

On peut également citer cette croyance populaire qui attribuait au Dectique verrucivore ou *Decticus verrucivorus*, la faculté de faire disparaître des verrues. Cette tradition suédoise consistait à lui faire mordre les verrues permettant ainsi de les dissoudre avec des substances digestives.

La seule certitude concernant cet insecte, est qu'il peut pincer assez fort et ainsi, empêcher l'oxygénation de la verrue.

Un dernier remède, mais cette fois-ci pour lutter contre les effets néfastes du vieillissement, conduisant à la baisse oculaire : il faut appliquer dans chaque œil une substance liquide obtenue à partir de grillons...

Enfin jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle en Provence était utilisé le nid de la mante religieuse appelé « tigno » pour soulager les maux de dents en application locale (4). Ces nids étaient cueillis en lune favorable et les femmes les conservaient précieusement dans un recoin de l'armoire ou au fond de leurs poches.

## 2. Les remèdes aux médicaments potentiels, début de l'homéopathie

La cantharide officinale, *Lytta vesicatoria* ou « mouche d'Espagne » dégage une forte odeur désagréable et sécrète une substance la cantharidine (73), utilisée par l'animal comme un moyen de défense mais également pour préserver ses œufs des éventuels prédateurs. Chez les cantharides, le poison est synthétisé par l'adulte mâle et transféré aux femelles durant la copulation.

Le coléoptère était utilisé dans des préparations provoquant des brûlures de la peau d'où une utilisation encore employée aujourd'hui en pharmacopée comme emplâtre vésicant pour soigner de nombreuses affections notamment les problèmes de circulation ou les affections des reins.

Les premiers travaux insolites de quelques préparations à base de cet insecte donnent lieu à des textes d'anthologie, comme celui par exemple d'Ambroise Paré, (A. Paré, Œuvres complètes, 21ème Livre, Ch.XXXV) (5).

La cantharidine est surtout connue pour ses propriétés aphrodisiaques et son usage interne a entraîné des accidents mortels. En effet, administrée *per os*, elle produit immédiatement une inflammation généralisée du tube digestif, c'est-à-dire une gastro-entérite sévère avec selles sanglantes. La substance passe rapidement dans le sang pour être éliminée dans les urines. Appliquée sur la peau, elle provoque un érythème suivi de phlyctène.

En quelques heures, il se produit une violente congestion rénale et une néphrite suraiguë avec oligurie accompagnée d'une urétrite aiguë avec dysurie et du

priapisme. Ce sont les lésions rénales qui conduisent à une défaillance importante, une anurie, une acidose et un coma. Seul le recours à l'hémodialyse peut éventuellement sauver le patient dans les cas sévères. Il n'existe aucun antidote.

Cependant, Hippocrate (6) préconisait l'emploi de la cantharide officinale comme aphrodisiaque et les Romains croyaient très fort en ses propriétés stimulantes. Cette substance incolore, et inodore, de formule brute  $C_{10}H_{12}O_4$  est reconnue comme étant un poison extrêmement violent même à faible dose (7).

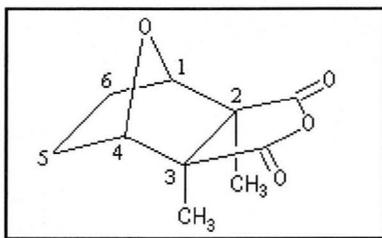


Illustration n°1 : Illustration de la formule brute de la cantharidine (Lycée Faidherbe).

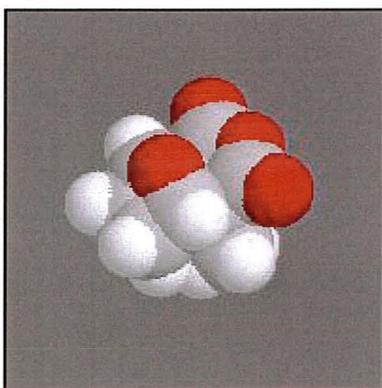


Illustration n°2 : Représentation de la molécule de la cantharidine (Lycée Faidherbe).

À partir du XVII<sup>e</sup> siècle, la cantharidine est surtout reconnue pour le traitement de certains troubles des systèmes urinaire et génital. Agissant à la

manière d'un diurétique, on la croit susceptible d'améliorer les maladies affectant les reins et la vessie.

Quatre milligrammes de cet alcaloïde toxique et congestionnant suffisent à tuer un homme.

Aujourd'hui, l'emploi de la cantharidine se cantonne principalement à la médecine vétérinaire, à l'exception de certains spécialistes de la calvitie humaine qui lui attribuent un pouvoir régénérateur sur les cheveux. Mais cette molécule est également retrouvée dans d'autres insectes, notamment une mouche *Cantharis vesicatoria*.

L'ingestion de cafards en Asie et de triatomes en Amérique du Sud est une pratique visant à stimuler le plaisir sexuel (8). La très importante toxicité pour l'homme de ces alcaloïdes agissant par inhibition des phosphodiésterases et des phosphatases et par stimulation des récepteurs Beta ; les conséquences les plus évidentes cliniquement sont les congestions vasculaires et l'inflammation des tissus.

L'homéopathie qui a comme principe la théorie des semblables, l'utilise d'ailleurs depuis de nombreuses années.

L'homéopathie utilise les animaux, la plupart du temps leur corps entier, comme *Cantharis vesicatoria*, la mouche de Milan. Le marquis Donatien de Sade donnait aux filles des mouches desséchées, à titre d'aphrodisiaque, dans des bonbons anisés.

Actuellement, ce remède est utilisé uniquement en homéopathie comme diurétique et antidouleurs principalement dans les cystites ; et on le retrouve dans différentes dilutions centésimales hahnemanniennes.

Un autre exemple d'utilisation assez fréquente, est *Apis mellifica*.

Le remède est préparé à partir de l'abeille entière. L'homéopathie témoigne des effets inverses d'une même substance à doses "toxiques" et en dilutions infinitésimales : cela même constitue la base de sa pratique.

Ainsi, si le venin de la guêpe peut provoquer des réactions toxiques quand l'animal l'injecte à une personne, ce même venin à basses dilutions peut à l'inverse guérir une personne présentant un tableau symptomatique similaire à celui de l'intoxication par ce venin. *Apis mellifera* est une souche homéopathique actuellement très utilisée et particulièrement en été en cas de piqûres de guêpes.

### **3. Des applications inattendues**

#### **3.1. *Maggot therapy***

Pendant la première guerre mondiale, les larves d'un diptère la Lucile soyeuse ou *Lucilia sericata* présentaient un intérêt pour la cicatrisation des plaies. La luciliathérapie, également appelée asticothérapie, larvothérapie ou « maggot therapy » est l'emploi délibéré de la procréation naturelle de la mouche à des fins thérapeutiques (9). Les larves de cette catégorie de mouches se nourrissent exclusivement de tissus morts.

Dans les pays nordiques, réputés très propres et écologiques, l'utilisation de la larvothérapie prend de plus en plus d'ampleur dans le traitement de plaies nécrosées ou fibrineuses.

En effet, appliquées sur celles-ci, elles dévorent les parties en décomposition et sécrètent des substances qui ont pour but d'aider à la phase de débridement, de désinfecter, et de stimuler la phase de granulation.

En Angleterre, cette technique est actuellement commercialisée sous forme de pansements d'asticots stérilisés.

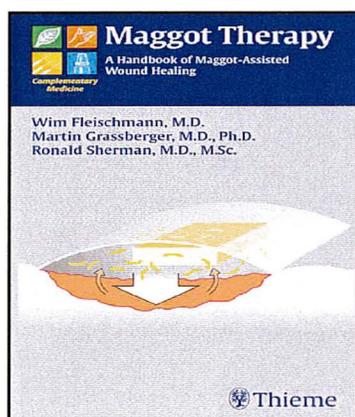


Illustration n°3 : Principe du pansement « maggot therapy » (“Maggot Therapy: A Handbook of Maggot-Assisted Wound Healing”,2004).

En revanche, en Allemagne, les asticots sont placés dans des petits sacs appelés « biobag » qui seront appliqués sur la plaie (10). La détersion et l'effet bactéricide sont obtenus par les liquides sécrétés par les larves et qui diffusent au travers du sac.

### **3.2. Recherche en médecine légale**

La première affaire criminelle résolue avec l'aide des insectes date du treizième siècle en Chine lorsqu'un assassin fut trahi par les mouches attirées par l'arme du crime, sa faucille.

Toutefois, les bases de l'entomologie criminelle ont été décrites en France à la fin du dix-neuvième siècle par le vétérinaire Jean-Pierre Mégnin. Il a entre autre décrit les huit vagues d'insectes ou escouades d'insectes, principalement des mouches, qui se succèdent sur un cadavre en décomposition et dont l'étude permet de dater, souvent précisément, la date de la mort, mais aussi fournissent des indices sur le lieu et même, dans certains cas, sur les causes d'un décès.

Les insectes de la première escouade sont attirés sur le cadavre immédiatement après la mort, alors qu'aucune odeur perceptible n'émane du cadavre. Ce sont des diptères appartenant aux familles des Calliphoridae et des Muscidae. En revanche, la huitième escouade intervient environ trois ans après la mort et comprend des coléoptères des familles des Tenebrionidae et Ptinidae faisant disparaître tous les débris laissés par les escouades précédentes (insectes morts, pupes vides, excréments).

Depuis, les connaissances se sont affinées, notamment par l'utilisation de modèles animaux. Aux États-Unis, il existe même une « Body farm » (ferme des cadavres) où ces phénomènes sont étudiés directement sur des cadavres humains

placés dans différentes conditions, alors qu'en France on préfère utiliser des cadavres de porc considéré comme un modèle fiable.

Pour dater la mort, il suffit d'identifier les animaux récoltés et de déterminer leur stade de développement.

Il s'agit de tenir compte de la biologie des espèces animales identifiées, plus particulièrement de celles choisies comme les meilleurs indicateurs du moment de la mort de leurs exigences et des contraintes extérieures qu'elles ont pu subir. Ainsi, à 18°C, la durée d'un cycle de développement de mouche s'avère plus longue qu'à 25°C. Les conditions météorologiques couvrant la période allant du jour de la disparition de la victime au moment de l'autopsie doivent donc être exactement connues.

Dans le cas d'une espèce de mouche, la présence de larves de différentes tailles, dont une grande partie parvenues à maturité, permet d'affirmer qu'il y a eu plusieurs pontes successives (11). Les larves les plus âgées servent d'indicateurs. Si aucune puppe vide n'a été trouvée, il s'agit de la première génération de cette espèce colonisatrice. L'observation de pupes récentes et d'autres vides, indique une succession de générations.

Le défaut de traces du passage de représentants d'une ou de plusieurs escouades peut être dû à leur absence dans la faune locale, à un déplacement du corps ou à son inaccessibilité, ou bien encore à l'inactivité de ces animaux pendant la période de l'année considérée.

Leur rôle se limite à fournir au monde judiciaire d'importantes informations techniques.

Les utilisations mineures de ces arthropodes peuvent faire sourire. Cependant, la recherche de nouveaux composés permet quelquefois d'être à l'origine de nouvelles molécules d'intérêt médical.

**PARTIE 2**

**ENTOMOLOGIE : RAPPORT ENTRE LES ARTHROPODES ET**

**L'HOMME.**

## 1. De quoi s'agit-il ?

L'entomologie est la branche de la zoologie dont l'objet est l'étude des arthropodes.

Les applications de l'entomologie sont variées :

- L'agriculture et la sylviculture : la phytopathologie, la lutte biologique contre les ravageurs par exemple,
- L'étude des insectes utiles avec l'apiculture,
- L'écologie,
- La médecine humaine et vétérinaire par la lutte contre les insectes parasites vecteurs de maladies infectieuses,
- La médecine légale par la détermination de l'heure de la mort, des causes du décès ...,
- L'industrie : la mise au point et la production des insecticides, ou encore la protection des denrées alimentaires et des bois d'œuvre utilisent particulièrement cette science.

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, l'étude des insectes est devenue un sujet à la mode suite aux travaux de grands scientifiques, notamment ceux de Réaumur. Au XIX<sup>e</sup> siècle, il était de bon ton de posséder des collections naturalistes, notamment d'insectes, principalement des papillons et des coléoptères. L'essor de la biologie des arthropodes a connu aussi un succès transitoire avec les publications de J.H. Fabre (12).

Mais la découverte d'un nombre toujours plus grand d'espèces et la complexification des connaissances a mené, à partir du début du XXe siècle, à la quasi-disparition de cette pratique.

Bien sûr, d'autres facteurs, comme l'évolution de la nature des loisirs ou l'urbanisation, ont participé à ce phénomène. Aujourd'hui, la pratique de l'entomologie amateur, même si elle reste une activité assez rare, tente de s'orienter vers la protection des espèces plutôt que la simple accumulation d'animaux séchés.

## **2. Pourquoi le choix des arthropodes ?**

Les arthropodes, à la surface de la terre depuis plus de 500 millions d'années, sont d'une grande biodiversité, ils représentent environ 90 pour cent des espèces animales et possèdent un système de défense antimicrobienne remarquable. En réalité, ils constituent le groupe de métazoaires le plus important de tous les écosystèmes terrestres.

De cette démarche originale, naît l'espoir d'enrayer la progression alarmante des infections hospitalières résultant de l'apparition de microorganismes résistants à l'antibiothérapie classique et de l'augmentation du nombre des patients dont le système immunitaire est fragilisé. La découverte de molécules originales et novatrices dans les traitements des cancers, des maladies

neurodégénératives, la compréhension de leur importante capacité de résistance aux radiations pourrait permettre une avancée thérapeutique.

Aux Etats-Unis, un centre d'écologie et physiologie des insectes regroupe de nombreux chercheurs sur la découverte de biomolécules d'intérêt thérapeutique.

A Strasbourg, une société très spécialisée dans la détection des molécules d'arthropodes d'intérêt médical s'est développée.

Cette société nommée ENTOMED (cf. Annexe 1) investit particulièrement ses travaux de recherche dans la détection de composés antibiotiques. Ceux-ci sont naturellement produits par les insectes pour lutter contre les infections. Il s'agit de peptides antibiotiques qui détruisent rapidement les membranes bactériennes et fongiques par une action de type détergente, un mécanisme d'action qui réduit le risque d'apparition du phénomène de résistance chez les microorganismes et, qui ne seraient pas toxiques pour les cellules de mammifères.

En pleine phase d'expansion, ENTOMED ne compte pas s'arrêter en si bon chemin, puisqu'elle souhaite poursuivre le développement de partenariats avec de grands organismes de recherche.

### 3. La récolte

L'approvisionnement en insectes ne se fait pas au hasard des rencontres. En effet, Roland LUPOLI, entomologiste s'occupe de celui-ci et, a même créé un réseau de fournisseurs Entoweb™. Ainsi, il peut avoir de nombreux contacts avec un grand nombre d'institutions dans le monde et, accélère donc considérablement les recherches dans le domaine de l'entomologie chimique. La société a créé son enthomothèque™, c'est-à-dire une banque où sont regroupés un grand nombre de molécules et de composés, issus des différents insectes recueillis.

Au départ très généraliste, la récolte s'est petit à petit affinée car désormais, R. Lupoli sait quel genre d'insectes ou quelles familles récupérer afin d'en extraire des molécules déjà répertoriées.

C'est pourquoi, il s'intéresse plutôt aux insectes holométaboles c'est-à-dire qui réalisent une métamorphose complète au cours de leur vie comme les coléoptères, diptères, ou lépidoptères principalement utilisés pour la recherche des peptides antimicrobiens.

Habituellement, 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; tout se fait *in vitro*, en laboratoire. Ils n'ont donc pas du tout besoin d'envisager une importation massive d'insectes, et encore moins un élevage.

Mais, les structures complexes ne sont pas toutes « copiables ».

## **PARTIE 3**

### **THERAPIE BASEE SUR L'UTILISATION DES ARTHROPODES.**

## 1. De nouvelles armes : les peptides antimicrobiens ?

Le « phénomène » antimicrobien fut tout d'abord observé chez les insectes, dont l'hémolymphe, qui n'est pas normalement antimicrobienne, le devient après infection (13).

En réponse à une infection expérimentale, le corps gras des insectes (équivalent fonctionnel du foie des mammifères) synthétise plusieurs peptides antimicrobiens. Près de cent peptides et polypeptides ont été répertoriés en deux grandes classes : les peptides cycliques comportant une hélice amphipathique reliée par des ponts disulfure à un feuillet  $\beta$  comme la défensine, ou encore la drosomyicine ; et les peptides linéaires dépourvus de cystéine comme les cécropines, les drosocines...

Alors que la drosomyicine est antifongique ; la diptéricine, la drosocine et l'attacine ont un spectre spécifique vis-à-vis des bactéries Gram négatif. La cécropine, la metchnikowine et la défensine sont antibactériennes avec des activités antifongiques modérées.

Chez la drosophile, il existe sept peptides antimicrobiens qui sont sécrétés dans le sang à des concentrations variant de 1 à 100  $\mu\text{mol/L}$  (14). Ces molécules appartiennent aux quatre familles de peptides antimicrobiens d'insectes :

- les peptides constitués d'hélices alpha comme les cécropines;

- les peptides contenant des ponts disulfures comme la défensine ou la drosomyeine;
- les peptides riches en résidus proline comme la drosocine et la metchnikowine;
- les peptides riches en résidus glycine comme la diptéricine et l'attacine.

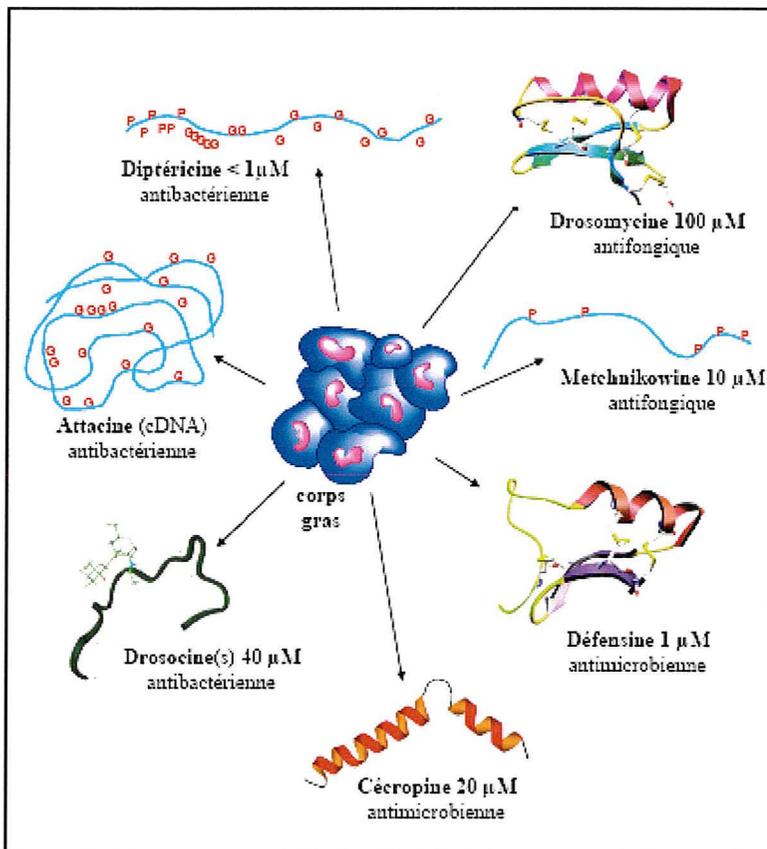


Illustration n°4: Les sept peptides antimicrobiens synthétisés par le corps gras des insectes. Les concentrations dans l'hémolymphe après infection bactérienne sont indiquées (D'après Flevy).

La réponse immunitaire humorale des insectes présente des similitudes avec la réponse inflammatoire en phase aigüe des mammifères (15).

En effet, les défensines d'insectes présentent des similitudes structurales avec les défensines des mammifères. Cette réponse immunitaire comporte au moins deux axes.

Le premier est essentiellement dirigé contre les champignons et les bactéries Gram positif, et repose sur l'activation de la voie Toll. Chez la drosophile c'est la protéine « spaetzle » qui, lorsqu'elle est clivée se lie au récepteur Toll et induit une cascade d'activation aboutissant à la production de drosomycine, de défensines, d'attacine et de cécropine.

Toll induit la phosphorylation et la dégradation de « l'inhibiteur cactus » par l'intermédiaire des protéines tube et pelle.

Ceci permet la translocation nucléaire du facteur de transcription Dif, et l'induction du gène codant pour le peptide antifongique qu'est la drosomycine.

Le deuxième axe est activé en réponse aux infections par les bactéries Gram négatif, et dépend de la voie d'immunodéficiência (IMD). Cette voie aboutit à la production de diptéricine, de drosocine, de défensines, de cécropine et d'attacine. La réponse est adaptée en fonction de la nature de l'agression car si la contamination est faite avec des spores de champignons, la production de drosomycine ainsi que de diptéricine est abondante ; inversement, s'il s'agit d'une contamination bactérienne par *Escherichia coli*, il y aura production uniquement de diptéricine. L'activation de chacune de ces deux voies aboutit à la synthèse de deux groupes distincts de peptides antimicrobiens.

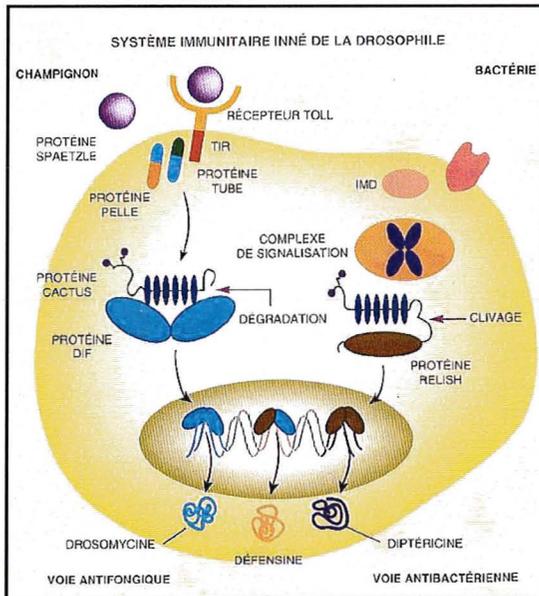


Illustration n°5 : Schématisation du système immunitaire de la drosophile (PP Evolution du système immunitaire).

Des réponses similaires sont observées chez les mammifères : la peau humaine répond aux infections locales en produisant des peptides antimicrobiens et des protéines, dans un laps de temps de quelques heures. Au cours de la réponse inflammatoire des mammifères, le récepteur de l'IL-2 (IL2-R) et l'homologue de Toll, TLR4, interagissent avec MyD88 par leur domaine TIR conservé.

IL2-R est activé par son ligand et TLR4 par le LPS des bactéries à Gram négatif après sa fixation à la LBP (LPS binding protein) et à CD14. Ceci déclenche une cascade de transduction qui aboutit à la libération de NFκB pouvant ainsi migrer dans le noyau et activer la transcription (16).

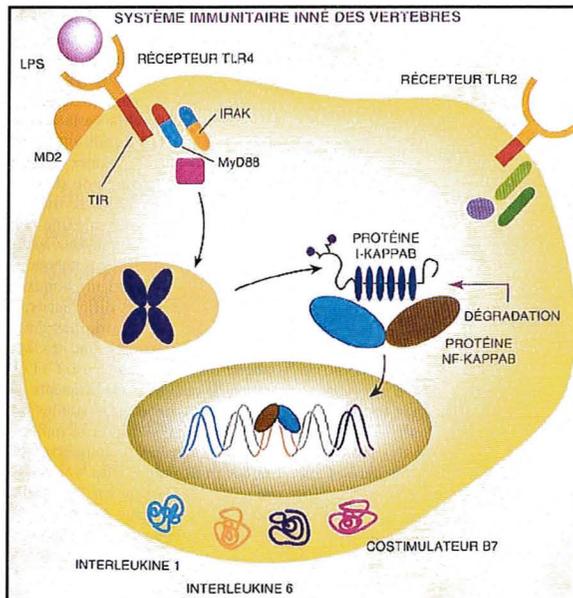


Illustration n°6 : Schématisation du système immunitaire inné des vertébrés (PP Evolution du système immunitaire).

La défensine, une molécule dont le large spectre d'activité permet à l'organisme de lutter contre divers bactéries et champignons, est sans doute le dénominateur commun le mieux connu des différents systèmes de défense spontanée chez les mammifères et les plantes.

Les chercheurs ont montré que les voies de signalisation qui conduisent à l'expression des gènes des défensines au cours de la réponse antimicrobienne spontanée sont très proches chez la mouche du vinaigre et chez l'homme. Ainsi c'est grâce aux travaux chez la mouche que le rôle du récepteur transmembranaire Toll dans la détection de certaines infections bactériennes chez l'homme a été découvert. Ces résultats ont permis de mettre au jour l'existence d'un système de défense spontanée dont certains éléments sont communs à tous ces organismes.

Les agents de l'immunité spontanée stimuleraient et orienteraient chez les mammifères la mise en route de la seconde phase de défense qu'est l'immunité spécifique, en contrôlant l'expression de molécules comme les cytokines et les chémokines. Ces biomolécules stimulent l'activité des cellules T antigène-spécifiques essentielles à toute réponse immunitaire spécifique.

La structure et le rôle des premiers peptides antimicrobiens ont été publiés en 1981 avec les recherches engagées sur un papillon appelé Cécropia ou *Hyalophora cecropia*.



Photo n°4 : *Hyalophora cecropia* (Insectarium de Montréal).

La cécropine des insectes est l'homologue d'un fragment de la chromogranine A chez les vertébrés.

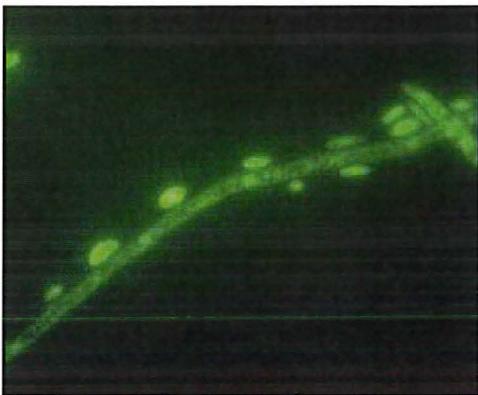


Photo n°5 : La cécropine A du papillon *Hyalophora cecropia*. Ici fluorescente, elle s'est fixée à la surface des spores et d'un hyphe du champignon *Fusarium moniliforme*. © A. De Lucca, ARS, USDA.

Pour lutter contre les infections, les plantes, les invertébrés mais aussi les vertébrés ont un « système immunitaire inné » qui comporte entre autres un arsenal de peptides antimicrobiens.

Il s'agit de petites chaînes d'acides aminés que les organismes produisent et qui sont le plus souvent capables de percer la membrane des microorganismes, parfois même des cellules de l'hôte, ce qui peut créer une toxicité.

### **1.1. Comment un peptide peut-il combattre une bactérie ?**

Presque tous les peptides antimicrobiens contiennent des groupes d'acides aminés chargés positivement, ainsi que des régions distinctes d'acides aminés hydrophobes.

L'analyse des interactions entre des peptides antimicrobiens simples et des membranes cellulaires bactériennes modélisées, ou des bactéries vivantes, indique que ces peptides sont attirés électrostatiquement par les membranes chargées négativement, dans lesquelles ils s'insèrent sous l'influence de champs électriques générés de façon bioénergétique.

Les peptides forment un tapis qui permet à leurs portions hydrophobes d'interagir avec l'intérieur lipidique de la membrane. Les molécules peptidiques prenant beaucoup de place, elles finissent par déformer la membrane (17).

La tension de la membrane est partiellement relâchée lorsque les peptides forment des pores transmembranaires. Ces pores permettent à d'autres

molécules peptidiques et à l'eau d'entrer à l'intérieur de la bactérie, et, de plus, empêchent la bactérie de générer de l'énergie métabolique.

Les effets combinés de ces lésions conduisent à la mort du microbe (18).

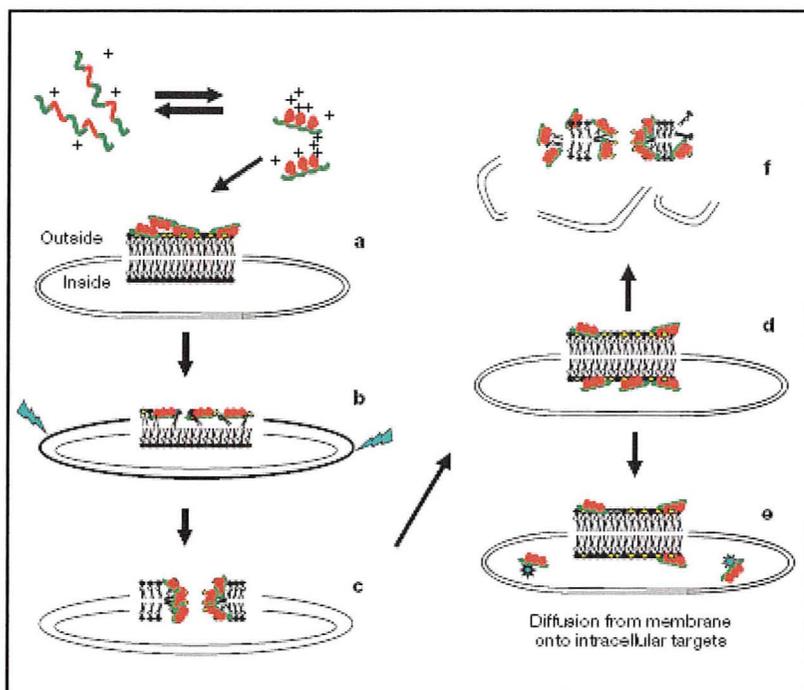


Illustration n°7 : Mécanisme d'action d'un peptide antimicrobien (Zasloff, 2002).

Dans les modèles animaux ou végétaux, la mutation expérimentale des gènes codant pour des peptides antimicrobiens conduit généralement à une sensibilité accrue aux infections dans le tissu où le peptide est normalement exprimé.

Inversement, l'expression ectopique d'un gène de peptide antimicrobien d'une espèce dans une autre confère à celle-ci une résistance supplémentaire aux pathogènes. De plus, des modifications génétiques diminuant la résistance des microorganismes aux peptides antimicrobiens diminuent également leur virulence vis à vis de leurs hôtes.

Pour protéger l'hôte, certains de ces peptides sont stockés sous forme de propeptide inactif, et doivent être activés par clivage protéolytique, durant ou après leur libération des granules.

## **1.2. Les difficultés rencontrées**

Les obstacles qui restent à surmonter concernent par exemple la toxicité encore peu connue de ces substances pour l'organisme, des coûts de production relativement élevés, et la diffusion lente de beaucoup de peptides à travers les tissus humains. En revanche, ces problèmes sont moins gênants pour ce qui est des applications topiques, et c'est sur ces dernières que se sont concentrés les premiers essais.

Aujourd'hui, la recherche s'intéresse davantage aux peptides antimicrobiens des invertébrés, notamment ceux des insectes, car ils sont beaucoup moins toxiques sur les cellules saines et résistent mieux aux protéases par rapport aux peptides de mammifères.

Les peptides issus des insectes ont l'avantage de cibler leur action permettant ainsi, de ne pas être toxiques vis-à-vis des cellules hôtes et d'avoir des spectres d'action étroits, contrairement aux peptides antimicrobiens de mammifères.

En revanche, le risque de cette exploitation est lié à la difficulté d'obtenir en grande quantité ces peptides, inaccessibles à la synthèse chimique du fait de ponts disulfure et, à terme, de provoquer une disparition progressive des espèces en question.

Il existe actuellement deux peptides que la société Entomed exploite pour leur devenir en tant que futur médicament : l'héliomicine et une défensine qui s'attaquera particulièrement aux bactéries grams négatifs.

### **1.3. Le point actuel sur les développements potentiels en santé humaine**

En France, la société Entomed est la seule spécialiste de l'exploration des peptides antimicrobiens des arthropodes. Elle développe aujourd'hui contre les fusarioses et la cédosporiose, infections fongiques quasi orphelines en médicament, un peptide antifongique riche en cystéine, sur la base d'une molécule, l'héliomicine, produite par une chenille de papillon *Heliothis virescens*. La fusariose est phytopathogène et s'attaque surtout aux céréales, mais elle également responsable d'infections opportunistes chez l'homme. Elle provoque en cas d'ingestion de spores de graves intoxications alimentaires pouvant être mortelles.



Photo n° 6 : chenille du papillon *Heliothis virescens* (D'après Viarural).

Dans un premier temps, la structure tridimensionnelle de l'héliomicine, a été déterminée. L'enchaînement des acides aminés de l'héliomicine fait apparaître une hélice alpha, un feuillet bêta et des ponts disulfure, qui constituent les caractéristiques structurales de cette famille de protéines.

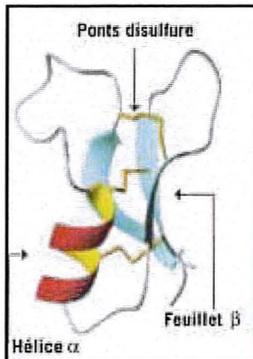


Illustration n°8 : Modèle structural tridimensionnelles de l'héliomicine (D'après le CNRS).

L'étude a révélé deux zones de répartition bien distinctes des acides aminés qui constituent la molécule : les résidus chargés positivement sont regroupés sur une face alors que l'autre face est nettement hydrophobe comme le montre ce modèle électrostatique.

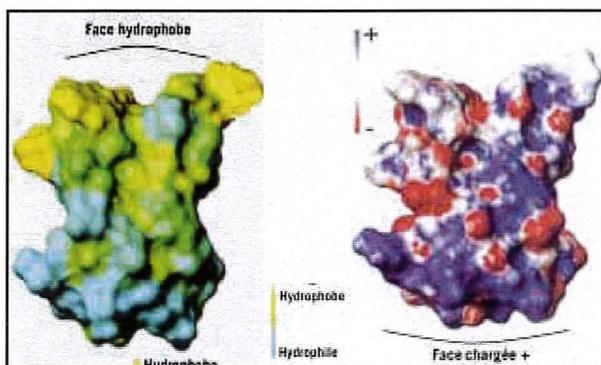


Illustration n°9 : Modèle électrostatique de répartition des charges positives et négatives à la surface de la molécule (D'après le CNRS).

Parallèlement, la société Entomed recherchait de nouveaux peptides sur d'autres arthropodes, en stimulant leur système de défense par injection de suspensions fongiques. Cette agression provoque et active la synthèse des molécules recherchées, dont on peut ensuite comparer les activités respectives.

L'équipe d'Entomed a ainsi isolé du papillon *Archeoprepona demophoon* un peptide de séquence très voisine de celle de l'héliomicine, mais plus actif.

La mission de l'équipe a donc consisté, dans un second temps, à mettre en évidence les caractéristiques structurales liées à l'augmentation d'activité observée. Les résultats obtenus ont guidé la société Entomed pour préparer une série de mutants afin d'obtenir des molécules encore plus performantes. La stratégie a parfaitement réussi, puisque deux d'entre elles présentent des activités antifongiques renforcées et se révèlent particulièrement efficaces contre un large panel de souches de champignons pathogènes et notamment sur *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus*. L'une de ces molécules, actuellement au stade d'étude préclinique, pourrait améliorer le traitement d'infections nosocomiales fongiques et soigner des pathologies pour lesquelles il n'existe actuellement que très peu de traitements efficaces.

## 2. Les lépidoptères : source de médicaments potentiels.

### 2.1. Leurs intérêts thérapeutiques : les antibiotiques et défensines, description générale.

Les arthropodes forment un embranchement d'animaux invertébrés. Le corps des arthropodes est formé de segments articulés, recouverts d'une cuticule rigide, qui constitue leur squelette externe, dans la plupart des cas constitué de chitine (polymère de N-acétylglucosamine).

Il existe plusieurs sous-embranchements dont les arthropodes comportant les insectes ou encore les chélicérates avec les arachnides.

Les arthropodes se distinguent simplement par le fait qu'ils possèdent 4 paires de pattes à l'âge adulte et qu'ils n'ont jamais d'ailes ni d'antennes.

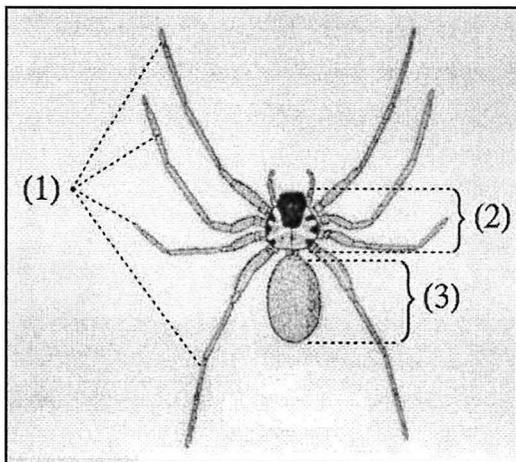


Illustration n°10 : Schéma représentatif d'un arachnide (D'après wikipedia).

Légende :

- 4 paires de pattes chez l'adulte (1),
- céphalothorax : tête et thorax fusionnés (2),
- abdomen (3)
- pas d'antennes
- pas d'ailes.

Les lépidoptères issus de l'embranchement des arthropodes, appartiennent à la classe des insectes, sous-classe des ptérygotes, section des néoptères, division des holométaboles (71).

Les lépidoptères, signifiant « ailes recouvertes d'écailles », plus communément appelés papillons sont caractérisés par :

- des pièces buccales transformées en trompe, enroulées en spirale pour le nectar ;
- deux paires d'ailes membraneuses recouvertes d'écailles colorées, qui sont des soies aplaties ;
- un corps presque toujours caché par un épais revêtement de phanères ;
- la larve, ou chenille, est de type broyeur avec 2 glandes labiales séricigènes c'est-à-dire fabriquant un fil de soie ;
- une transformation en chrysalide souvent dans un cocon.

## **2.2. Leur mode de vie**

Les lépidoptères sont principalement phytophages (se nourrissent de végétaux), mais quelques espèces sont zoophages (prédateurs) ou saprophages (se nourrissent de matières organiques mortes). On les retrouve dans des milieux très variés, selon leur régime alimentaire et leur stade de développement (larve ou adulte).

Dans les milieux agricoles et forestiers, les chenilles phytophages se nourrissent principalement sur le feuillage, d'autres espèces se retrouvent sur les fruits des végétaux, dans le tronc ou la tige, dans la litière ou sur les fleurs.

Certains papillons sont diurnes, mais plusieurs familles sont principalement crépusculaires ou nocturnes. Les papillons ont une grande importance comme insectes pollinisateurs, mais plusieurs sont des ravageurs (tordeuse des bourgeons de l'épinette, arpeuteuse de la pruche, livrée des forêts, etc.).

Selon les espèces, les lépidoptères hivernent à différents stades de développement (œuf, larve, chrysalide ou cocon et adulte).

Les hétérocères, sous-ordre des lépidoptères, sont plutôt de couleurs ternes, leurs antennes souvent en plumes, sont impliquées dans la communication chimique. Ce sous-ordre comprend de nombreuses familles qui regroupent les pyrales, les teignes et les mites.

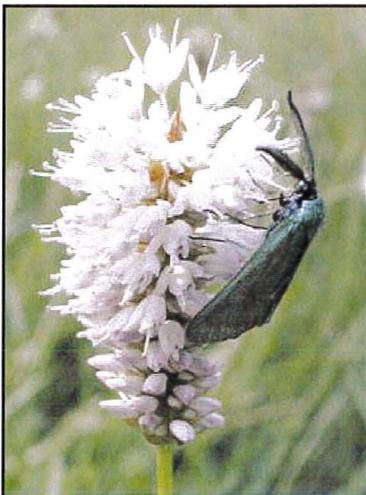


Photo n°7 : Papillon hétérocère ou papillon de nuit (D'après wikipedia).

## 2.3. Quelques exemples.

### 2.3.1. Famille des Nymphalidae

La famille des Nymphalidae comprend plus de 5000 espèces de papillons dans le monde dont 70 en Europe environ. Ce sont en général des papillons de taille moyenne à grande, avec des ailes vivement colorées. La première paire de pattes est réduite. Chez le mâle, ces pattes sont pourvues de brosses formées par de longues écailles poilues alors qu'elles sont à poils courts chez la femelle. Ces papillons n'utilisent que quatre pattes pour marcher.



Photo n°8 : *Caligo memnon* ou « papillon chouette » (D'après Butterfly-guide).

*Caligo memnon*, est un lépidoptère particulier car il ouvre brusquement ses ailes en cas de danger laissant apparaître des yeux de rapace menaçant, les ocelles. Les prédateurs voient apparaître de grands yeux jaunes et s'enfuient effrayés. C'est à cause de cette particularité que ce papillon d'Amérique du Sud est surnommé le " papillon chouette ".

Ce papillon de douze centimètres d'envergure présent dans les pays tropicaux, a été observé au Costa Rica : Entomed a réussi à extraire d'une chenille de ce papillon un peptide antibactérien nouveau de la famille des cécropines (1).

### **2.3.2. Famille des Mégalopygidae**

La famille des Mégalopygidae est une petite famille d'environ 220 espèces, dont la grande majorité habite les régions néo-tropicales du monde avec quelques représentants en Amérique du nord et en Afrique. Ils sont très semblables aux Limacodidae dans l'aspect, ayant les ailes arrondies, un abdomen velu et gros et, des antennes fortement pectinées. Comme pour les Limacodidae, les larves possèdent les poils urticants qui peuvent causer des réactions allergiques extrêmes sur la peau humaine.

Entomed a extrait plusieurs molécules d'une chenille d'un lépidoptère Mégalopygidae trouvée en Guyane française ; mais celles-ci sont toujours en cours d'analyse. Les premiers essais ont montré un effet antiprotozoaire en particulier efficace vis-à-vis de *Plasmodium falciparum*.

Rose pâle, cette chenille est recouverte de longues soies rousses qui portent chacune une petite glande à venin avec un dard. Une pique sur un seul de ces dards 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...

### **3. Les hyménoptères : arthropodes de référence dans beaucoup de domaines.**

#### **3.1. Généralités**

Les hyménoptères constituent après les coléoptères, l'ordre d'insectes le plus diversifié : on évalue actuellement leur nombre à plus de 120 000 espèces. Leur nom signifie " ailes en membrane " ; ils sont en effet pourvus de deux paires d'ailes membraneuses reliées l'une à l'autre par un système de couplage. Ce dernier est constitué par une série de crochets ou *hamules* de l'aile postérieure qui s'engagent dans une gouttière de l'aile antérieure.

Une autre caractéristique des hyménoptères est leur haplo-diploïdie : les mâles sont haploïdes car leurs cellules ne renferment qu'un seul exemplaire des chromosomes de l'espèce tandis que les femelles sont diploïdes, leurs cellules possédant une paire de chacun de ces chromosomes.

Les hyménoptères se répartissent en deux sous-ordres : les symphytes d'une part, dont l'abdomen est dans le prolongement du thorax, et les apocrites d'autre part, chez qui le premier segment abdominal ou propodéum est entièrement fusionné au thorax. La plupart des apocrites présentent un étranglement plus ou moins marqué ou " taille de guêpe " entre le propodéum et le reste de l'abdomen appelé gastre.

Parmi les hyménoptères, les fourmis sont la famille d'Aculéates la plus diversifiée. Toutes les espèces vivent en société et se différencient en ouvrières,

femelles stériles, et sexuées mâles ou femelles reproducteurs ailés. Les fourmis possèdent dans le thorax une glande unique chez les insectes, la glande métapleurale qui sécrète des fongicides et des substances de reconnaissance caractéristiques de chaque colonie.

L'appareil buccal varie du type broyeur au type lécheur avec des formes intermédiaires. Les mandibules bien développées servent à la capture des proies et au façonnage du nid.

Chez tous les hyménoptères, les maxilles et le labium sont unis par une membrane et forment une sorte de trompe qui permet l'aspiration des liquides. Chez les espèces nectarivores la trompe plus ou moins allongée peut se replier au repos à l'intérieur de la cavité buccale.

De nombreuses espèces d'hyménoptères sont carnivores à l'état larvaire et nectarivores à l'état adulte mais toutes les abeilles nourrissent leurs larves de pollen et de nectar. Les larves des hyménoptères sont pour la plupart dépourvues de pattes mais elles ont une capsule céphalique bien visible. A la fin de leur développement, elles tissent souvent un cocon d'où l'adulte émerge après la nymphose.

## **3.2. Les Formicidae**

### **3.2.1. Leurs modes de vie**

Les fourmis appartenant à la famille des formicidae, sont des insectes sociaux formant des colonies dans des fourmilières, parfois extrêmement complexes.

Les premières fourmis connues sont apparues à la fin du Crétacé et seraient une évolution des guêpes qui étaient présentes dans le Jurassique. Morphologiquement, elles se distinguent des autres insectes principalement par des antennes avec un coude marqué et par un pédoncule en forme de perle formé des premiers segments abdominaux. À l'exception des individus reproducteurs, la plupart des fourmis sont aptères (sans ailes).

Les œufs sont pondus par une ou parfois plusieurs reines, et la plupart des individus grandissent pour devenir des femelles aptères et stériles appelées ouvrières. Périodiquement, des essaims de nouvelles reines et de mâles, généralement pourvus d'ailes, quittent la colonie pour se reproduire. Les mâles meurent ensuite rapidement, tandis que les reines survivantes, fécondées, fondent de nouvelles colonies ou, parfois, retournent dans leur fourmilière natale.

### 3.2.2. Les espèces du genre *Crematogaster*

#### 3.2.2.1. Leur intérêt thérapeutique : le venin

Les espèces de la sous-famille des Myrmicinae et, particulièrement le genre *Crematogaster* occupe une place importante au sein du groupe des fourmis.

Il s'agit d'un genre cosmopolite particulièrement représenté puisqu'il comprend aujourd'hui plus de 400 espèces réparties en 16 sous-genres. En outre, les *Crematogaster* occupent des milieux très variés et montrent une répartition géographique mondiale (74). Dans certains milieux, particulièrement en région tropicale, les *Crematogaster* sont parmi les insectes les plus abondants.

Les *Crematogaster* adoptent une posture particulière lorsqu'elles se sentent en danger : elles ont leur abdomen dressé à la verticale et font saillir leur aiguillon d'où perle une gouttelette de venin. Ce venin très toxique même pour l'homme, est plus souvent injecté que projeté puisqu'elles possèdent cet aiguillon ayant un aspect cordiforme.

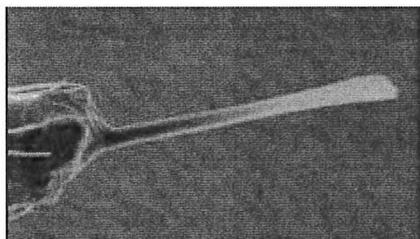


Illustration n°11 : Aiguillon terminal du genre *Crematogaster* (D'après C. Clarck, 2001).

Cette sécrétion abdominale très caractéristique associée à deux glandes, la glande à poison et la glande de Dufour suscite beaucoup d'intérêts.

Les *Crematogaster* possèdent une glande de Dufour hypertrophiée qui contient des substances défensives de nature chimique très variable.

Chez *Crematogaster scutellaris*, la production du venin est assurée par l'action combinée de ces deux glandes spécialisées reliées à l'aiguillon: la glande de Dufour produit des longues chaînes d'acétates polyinsaturés, précurseurs peu toxiques, tandis que la glande à poison contient deux enzymes, une acétate estérase et une alcool oxydase. Lorsque l'ouvrière est attaquée, elle émet le contenu des deux glandes qui peuvent alors se mélanger sur l'aiguillon. La première enzyme induit la transformation des acétates en alcool et la deuxième permet la production d'aldéhydes hautement toxiques (19). L'efficacité du système est renforcée par le fait que la transformation des acétates en alcools libère de l'acide acétique qui joue le rôle de substance d'alarme, repérée à distance par les autres congénères de la colonie.



Photo n°9 : *Crematogaster scutellaris* (D'après myrmecology.info).

Des recherches sur l'identification des substances défensives et l'analyse de leurs fonctions biologiques et, d'autre part, sur l'étude des comportements défensifs et des stratégies d'occupation du territoire de plusieurs espèces de *Crematogaster* originaires de régions très différentes (France, Papouasie, Brésil, Kenya) sont en cours. Le venin des espèces étudiées jusqu'à présent montre une diversité chimique remarquable dont l'évolution et la valeur adaptative reste à élucider.

### **3.2.2.2. La composition chimique des venins**

Les venins d'hyménoptères varient d'un genre à l'autre et dans les diverses sous-familles. Ce sont des mélanges complexes de protéines toxiques, d'enzymes, d'amines biogènes et de différentes molécules de concentration variable qui sont issues des voies métaboliques ou de la contamination du venin par des tissus lésés lors de son prélèvement (20).

Ces venins ont des cibles diverses et peuvent affecter le métabolisme, le système endocrinien ou le système nerveux.

En région méditerranéenne, les forestiers redoutent certaines fourmis comme *Crematogaster scutellaris*, installées dans les chênes-lièges. Leurs morsures entraînent un prurit intense et le traitement reste symptomatique : désinfection locale, ablation des zones nécrosées et prescription de corticoïdes locaux.

En ce qui concerne les formicidae, les données restent très hétérogènes. De l'histamine, des enzymes (hyaluronidases, phospholipases A ...) ont été identifiées. Pour ces deux dernières enzymes, les concentrations les plus fortes parmi les hyménoptères ont été rencontrées chez une Myrmicinae : *Pogonomyrmex badius*.



Photo n°10 : Fourmi ouvrière *Pogonomyrmex badius* © Dale Ward 2003.

De nombreux alcaloïdes se sont avérés être des messagers chimiques chez plusieurs insectes et l'étude des alcaloïdes agissant comme attracteurs, substances de défense ou phéromones a beaucoup avancé, notamment en ce qui concerne les fourmis.

Une piqûre d'une autre formicidae, *Solenopsis*, est redoutable : elle est aussi douloureuse qu'une piqûre d'abeille, la fourmi mord la peau avec ses mandibules puis tourne autour en piquant plusieurs fois, ce qui peut parfois provoquer des infections secondaires. On trouve les espèces de *Solenopsis* dans la plupart des régions du monde au climat tropical et tempéré, à savoir en

Europe centrale, en Asie centrale, en Afrique, en Australie ainsi que dans les îles du Pacifique.

On a isolé du venin de ces " fourmis de feu ", des alcaloïdes dérivés de la pipéridine provoquant une hémolyse et une nécrose tissulaire. En effet, ce venin provoque des œdèmes, des pustules et des nécroses et, il a été observé une forte activité hémolytique, phytotoxique, insecticide, antibactérienne et antifongique. Toutes ces propriétés biologiques peuvent être attribuées à la présence prédominante de 2-alkyl-6-méthylpipéridines dans le venin de ce type de fourmis.

D'ailleurs cet alcaloïde est utilisé pour éliminer les parasites (tiques, puces...) des animaux en leur administrant de la pipéridine pendant plusieurs jours par voie orale. L'administration de 100 à 400 unités extrait du corps entier de la « fourmi de feu », *Solenopsis invicta*, pendant un à onze jours, permet l'élimination des parasites car ces derniers vont s'intoxiquer en aspirant le sang des animaux traités.



Photo n°11 : *Solenopsis invicta* (D'après htv.com).

Des chercheurs ont étudié une enzyme intervenant dans la fabrication du monoxyde d'azote synthétisé dans l'organisme à partir de la L arginine. Il s'agit de la N-oxyde synthétase. Le venin de *Solenopsis invicta* contient de l'isolenopsine A, jouant un rôle inhibiteur sur les N-oxyde synthétases neuronales. Ceci permet d'expliquer que le venin de la fourmi de feu peut être la cause des effets toxiques sur le système nerveux central (21).

La glande de Dufour, chez les fourmis, produit une grande quantité d'hydrocarbures, d'alcool, de cétones, d'esters et d'acides, qui peuvent être injectés en même temps que le venin.

### **3.3. Les Apoidea**

#### **3.3.1. Leurs caractéristiques**

Les abeilles sont des insectes qui forment la superfamille des *Apoidea*, dans l'ordre des hyménoptères. Les abeilles sont nées avec l'apparition des plantes à fleurs, voici environ 100 millions d'années et se nourrissent généralement de nectar étant ainsi d'importants agents de pollinisation.

Leurs pièces buccales sont de type suceur. Les femelles de la majorité des espèces possèdent un aiguillon venimeux (qui est en fait dérivé de l'ovipositeur) sur leur abdomen qui a une très grande mobilité. Ces insectes sont habituellement revêtus d'un duvet pouvant ressembler à du poil.

Il existe plus de 16 000 espèces d'abeilles décrites dont la plus connue est l'abeille à miel ou *Apis mellifera*, qui est une espèce sociale.

Cependant, la majorité des abeilles sont solitaires : chaque femelle fabrique son propre nid, en approvisionne les cellules et dépose un œuf dans chacune d'elles avant de mourir. Dans les régions tempérées, la plupart n'ont qu'une génération par an.

### **3.3.2. Les produits d'intérêt**

#### **3.3.2.1. La cire**

Sécrétée par des glandes cirières abdominales, la cire sort sur la face ventrale des ouvrières sous forme de lamelles qui sont triturées à l'aide des mandibules en forme de cuillère. La cire sert à la construction des cellules du nid ou des alvéoles de la ruche. La plupart des abeilles creusent leur nid dans le sol d'autres l'installent dans des arbres creux ou dans des galeries qu'elles forent dans le bois mort. Quelques unes les façonnent avec de la résine ou de la boue mélangée de cailloux. A l'intérieur du nid, les parois des cellules sont faites de sécrétions de cire ou construites avec des fragments de feuilles, des pétales ou de la résine.

Produite par les glandes cirières des ouvrières de plus de dix jours, il faut que l'ouvrière consomme huit grammes de miel pour fabriquer un gramme de cire. La cire, première matière plastique utilisée par l'humanité est testée avec succès

au États-Unis comme cicatrisant et anti-inflammatoire local en usage externe ainsi que comme anti diarrhéique et antirhumatisme en usage interne.

C'est le cas par exemple, des laboratoires STEUART qui commercialisent depuis 1985 un produit appelé "Miracle Heel". Il est composé d'une base de cire d'abeilles et de lanoline et est indiqué pour traiter les blessures qui cicatrisent lentement et les autres petites affections de la peau chez les hommes et les chevaux.

En septembre 1999, ce "cicatrisant miracle", a été utilisé sur un bébé de deux mois ayant subi une opération à cœur ouvert. Après l'opération, l'incision sur la poitrine s'est ré-ouverte et une tentative de réparation des tissus a échoué. Le pronostic était que le bébé allait mourir avant que la plaie ne puisse guérir.

Le père ayant déjà utilisé ce cicatrisant sur des chevaux était persuadé que ça serait efficace aussi sur sa fille. Il persuada le médecin soignant du Centre Médical des Enfants d'Atlanta de se servir du cicatrisant.

Le résultat final fut que la plaie guérit complètement et que le bébé survécut.

#### **3.3.2.2. Le miel**

Le miel possède des propriétés médicinales qui sont connues depuis l'Antiquité.

En Égypte, le miel était considéré comme source d'immortalité, il servait à conserver la dépouille du pharaon. A Babylone, il était employé en ophtalmologie et pour les maladies de l'oreille. En Afrique, il joue un grand rôle

dans la pharmacopée pour soigner brûlures, morsures de serpent ou plaies infectées.

La richesse florale nous offre une multitude de variétés selon les régions et les pays. Chaque miel est caractéristique : son terroir, sa couleur, son parfum, sa saveur, sa richesse en oligoéléments et ses propriétés sont directement liées aux types de fleurs visitées.

Qu'il s'agisse d'un miel monofloral ou polyfloral, il contient toujours des oligoéléments intéressants tels que le baryum, le bore, le calcium, le cuivre, le fer, le magnésium, le manganèse, le phosphore, le potassium, le silicium, le soufre ou encore le zinc.

En revanche, il est pauvre en vitamines.

En tant qu'aliment, le miel apporte sous un faible volume des sucres directement assimilables ce qui justifie son emploi par les sportifs devant fournir un effort continu (coureurs cyclistes ou à pied, alpinistes...).

Le miel est constitué par une solution de différents sucres dont les deux principaux sont le glucose et le fructose. La richesse du miel en fructose permet d'éviter une libération abondante d'insuline par le pancréas responsable de la sensation de faim.

La teneur en eau est en moyenne de 17 pour cent.

Les sucres représentent 90 à 98 pour cent de la matière sèche : outre les deux sucres principaux, on trouve dix à quinze autres sucres dont le maltose et le saccharose.

Les constituants autres que les sucres, et dont la présence est constante, sont des acides organiques, des acides aminés libres, des protéines, des enzymes, des matières minérales, des pigments et 50 substances aromatiques plus ou moins volatiles responsables de l'arôme du miel. (cf Annexe 6).

Le miel contient également des éléments figurés : grains de pollen, spores de champignons, algues microscopiques, levures, etc., dont l'identification sous le microscope permet d'obtenir des renseignements sur son origine florale et géographique.

Les recherches modernes ont mis en évidence des substances antibactériennes et confirmé quelques propriétés intéressantes dans le traitement d'affections microbiennes diverses.

Le miel non dilué inhibe la croissance des bactéries comme *Staphylococcus aureus*, de certains agents pathogènes de l'intestin et des levures comme *Candida albicans* (22).

A une concentration variant de 30 à 50 pour cent le miel s'est montré supérieur à certains antibiotiques conventionnels utilisés pour traiter les infections urinaires. Le mécanisme exact de l'effet antimicrobien du miel n'est

pas encore élucidé : un pH faible, une perturbation osmotique des agents pathogènes et une présence des substances bactéricides appelées dans l'ensemble "inhibine", peuvent tous jouer un rôle important dans l'inhibition de la croissance microbienne.

A une concentration de 40 pour cent le miel a un effet bactéricide sur différentes bactéries de l'intestin souvent associées à la diarrhée et la dysenterie comme *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* et *Vibrio cholera*. Une étude a montré que le miel administré aux enfants en complément d'un liquide de réhydratation réduit la durée de la diarrhée bactérienne (23).

Le miel peut être employé comme antiseptique sur une plaie : celui-ci rend le milieu acide donc défavorable au développement bactérien. C'est un antiseptique doux qui préserve les tissus tout en favorisant la multiplication des cellules réparant les tissus lésés par l'infection.

Les propriétés anti-toux du miel sont liées à sa capacité à diluer les sécrétions bronchiques et à améliorer la fonction de l'épithélium bronchique.

Le miel est considéré comme un remède précieux pour le traitement des brûlures, des blessures chirurgicales infectées et des ulcères de décubitus. Le miel étant très visqueux, il est ainsi capable d'absorber l'eau entourant les tissus enflammés.

En 2003, une étude a montré que la greffe de peau, l'intervention chirurgicale voire l'amputation ont été évitées grâce à l'application locale de miel

qui a favorisé la cicatrisation des blessures alors que le traitement classique avait échoué (24). Quatre-vingt huit patients ayant subi une greffe de peau ont été traités soit par application de compresses de miel alternant avec des gazes de paraffine, soit avec des pansements hydrocolloïdes ou avec des compresses imbibées de solutions salines. Cette étude a montré que le phénomène d'épithélialisation était plus rapide chez les patients traités au moyen des compresses de miel et qu'ils ne souffraient pas.

De même, la cicatrisation d'ulcères au niveau des jambes après application de miel s'est déroulée en 22 jours et sans aucune complication majeure (25).

Une autre étude a montré que grâce à l'application locale de miel, une cicatrisation accélérée des blessures a été observée chez les femmes ayant subi une ablation radicale de vulve suite à un cancer (26).

Le miel contient une enzyme permettant la production de peroxyde d'hydrogène. Il a montré son efficacité dans la lutte contre les caries dentaires.

Les miels les plus intéressants dans le cadre de la prévention des carences ou d'apports bénéfiques pour la santé semblent être :

- le miel d'aubépine pour prévenir le vieillissement cardiovasculaire et calmer les troubles du sommeil,
- le miel de châtaignier, pour lutter contre l'asthénie,
- le miel de trèfle pour accroître le tonus,

- les miels mille-fleurs de montagne pour leurs propriétés antiseptiques.

Enfin, utilisé dans les cosmétiques et les produits d'hygiène, le miel régènerait les cellules superficielles de la peau, en la nourrissant, en activant la microcirculation, et en l'hydratant.

### **3.3.2.3. La propolis**

La propolis est une résine produite par des bourgeons de peupliers, de marronniers... Les abeilles la transportent sur leurs pattes postérieures, la mastiquent et, l'utilisent pour réparer l'intérieur de la ruche. Toutes les imperfections comme des fentes, ou des trous sont ainsi très rapidement calfeutrés.

La propolis était déjà utilisée dans l'antiquité grecque et, signifie "devant la cité".

Aristote recommandait son utilisation pour les ecchymoses et les plaies purulentes.

Un peu plus tard, Pline la vantait comme médicament très efficace pour les yeux, les plaies et les organes internes.

Avicenne l'utilisait aussi pour activer la cicatrisation des plaies.

Dioscoride, lui, insiste sur son parfum et sa souplesse pour l'application, il note

qu'elle possède une force d'extraction (elle enlève les épines et les échardes), et elle soigne les dartres.

Les Incas utilisaient la propolis contre les infections accompagnées de fièvres.

Durant les guerres napoléoniennes, elle fut utilisée avec le miel aussi pour guérir les plaies. Les médecins d'alors avaient observé que les dégradations des sucres de la pomme (les morceaux de pomme étaient appliqués en cataplasme sur les chairs meurtries) additionnées de propolis concouraient au bourgeonnement cicatriciel. L'effet de cette pratique assure aussi une asepsie liée à la production de peroxyde d'hydrogène.

En France, c'est le professeur Rémy Chauvin (27, 28) qui, en 1965, a souligné la résistance des abeilles aux virus et bactéries. En effet, les abeilles se protègent des courants d'air, de l'humidité, des bactéries et des germes de diverses maladies en tapissant de propolis l'entrée et la sortie des ruches.

De nombreux travaux vont suivre démontrant les effets antimicrobiens, anti-fongicides, régénératifs, anesthésiques, anti-inflammatoires et cytostatiques de la propolis (29).

Que contient donc cette substance naturelle ?

On a dénombré 150 substances, dont les célèbres flavonoïdes (antibiotiques naturels produits par certains arbres), la quercétine, la galangine, des dérivés d'acides caféiques (30),...

Présente dans de nombreux traitements thérapeutiques, on note que ses effets bénéfiques sur le système de défense immunitaire de l'organisme sont d'autant plus remarquables qu'elle est consommée régulièrement.

Véritable antibiotique naturel, on lui reconnaît des propriétés bactériostatiques et bactéricides très efficaces notamment dans le traitement des infections respiratoires à *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (31).

Des tests sont actuellement en cours pour définir son efficacité dans le traitement du psoriasis. Cependant la recherche en divers composés serait aussi à l'origine de dermatite allergique chez certaines personnes ayant un terrain atopique (32).

#### **3.3.2.4. La gelée royale**

La gelée royale est la nourriture exclusive de la reine or celle-ci vit presque quarante fois plus longtemps que les autres abeilles.

Si une larve reçoit de la gelée pendant trois jours, celle-ci deviendra une ouvrière ; si elle en reçoit pendant toute sa croissance, elle deviendra une reine.

La gelée royale est récupérée dans les cellules royales dans lesquelles les larves de futures reines sont élevées. Elle s'est révélée au grand public en 1954, lors de l'étonnante guérison du Pape Pie XII qui fut soigné par des doses massives de gelée royale.

Elle est sécrétée par les glandes hypopharyngiennes de l'abeille nourrice (entre le 5ème et le 14ème jour de son existence), elle a la consistance d'une épaisse gelée aux reflets nacrés, sa couleur est jaune pâle, son odeur est forte, elle évoque celle du phénol, ce qui indique sa fraîcheur.

Ce complément alimentaire vendu très cher, riche en acides aminés essentiels, vitamines du groupe B notamment la vitamine B5, et minéraux (calcium, phosphore, cuivre, fer...) est recommandé en cas de diminution du tonus. La gelée royale contient également des oligoéléments, des glucides, des lipides, de l'acétylcholine, une substance antibiotique, la royalisine (33). Cette dernière d'un poids moléculaire de 5523 Da, est composée de trois ponts disulfures intramoléculaires, est amphiphatique et possède un domaine C-terminal chargé en acides aminés. La royalisine confère ainsi à la gelée royale une activité à des basses concentrations contre les bactéries Gram + (34).

Elle présente de nombreuses propriétés et est utilisée comme dynamisant des défenses immunitaires, ralentissant le vieillissement, en prévention des maladies dégénératives, accélération des processus de régénération cellulaire, et donc comme revitalisant de toutes les fonctions en général.

### 3.3.2.5. Le pollen

Une colonie d'abeilles à besoin de 25 kilogrammes de pollen par an. Celui-ci permet de nourrir les larves. Il est produit par les étamines des fleurs cependant, celui qui est issu des pelotes de pollen transportées par les abeilles, contient du nectar et de la salive.

Les grains de pollen collés à la fourrure et aux pattes des abeilles, contribuent à la pollinisation directe ou croisée, qui assure la fructification des espèces végétales.

Le pollen serait le secret de longévité des centenaires caucasiens pour ses propriétés tonifiantes, reminéralisantes, ou encore stimulantes. On dit que le pollen est le « viagra des abeilles ».

Celui-ci est riche en acides gras essentiels, contient douze acides aminés dont les huit essentiels, de nombreux minéraux et oligo-éléments (dont le magnésium, le soufre, le fer, le cuivre, l'or...), et des vitamines du groupe B ainsi que des enzymes.

Grâce à sa richesse en rutine, le pollen est particulièrement recommandé en cas de fragilité capillaire. Le pollen d'abeille est commercialisé pour traiter les allergies saisonnières, améliorer les performances physiques, ainsi que pour améliorer la mémoire chez les personnes âgées.

En 2000, le British Journal of Urology et la prestigieuse Cochrane Database (35) publiaient une synthèse systématique des essais cliniques menés avec un extrait

de pollen de fleur de seigle commercialisé sous le nom de Cernilton® afin d'évaluer l'efficacité dans le traitement des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate. L'analyse a porté sur deux essais avec placebo et deux essais comparatifs portant en tout sur 444 participants qui souffraient de cette affection. Dans l'ensemble, les résultats de ces études ont démontré que le traitement au pollen de seigle diminuait significativement la nycturie, mais n'avait pas d'effet positif sur les autres symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate.

#### **3.3.2.6. Le venin d'abeille**

A la suite d'une piqûre, on observe une dégranulation des mastocytes, qui constitue le point de départ physiologique de la libération d'histamine. Cette libération histaminique est principalement stimulée par des substances contenues dans le venin des hyménoptères. Celui-ci contient des protéines neurotoxiques et allergènes comme la méllitine chez les abeilles, ou encore les kinines et les mastoparanes chez les vespidae et des enzymes hémolytiques telles les phospholipases et les hyaluronidases.

Sécrété à partir des glandes acides et basiques, le venin d'hyménoptères est un mélange d'enzymes et de peptides qui présente des armes variées contre de nombreux ennemis potentiels.

Liquide incolore à odeur forte et caractéristique il se compose de 85 pour cent d'eau, de 2 à 3 pour cent de composants volatils, et d'enzymes. Il facilite la circulation du sang, régule la pression sanguine, assouplit les capillaires, et augmente la production de globules rouges.

Il facilite donc les échanges entre le sang et les tissus qui sont ainsi mieux nourris. Ceci est dû à la présence d'un puissant antioxydant, la *méllitine* qui par son action anti-inflammatoire, stimule la fabrication naturelle de cortisol, principal constituant de la cortisone. De part ces activités sur les lipoprotéines, le venin aurait une implication dans la puissante action anti plasmodiale *in vitro* (36). Des chercheurs ont prouvé que le développement intra érythrocytaire *in vitro* du *Plasmodium falciparum* est fortement empêché par les phospholipases A2 sécrétées des venins animaux. L'inhibition dépend de l'activité enzymatique et exige la présence des lipoprotéines dans le milieu de culture de parasite.

D'autre part, certains constituants du venin interviennent dans la réduction de la perception de la douleur un peu comme l'aspirine. Le venin diminue la douleur par son action sur l'ensemble du système nerveux central et les fibres motrices. Il peut donc traiter les inflammations des articulations, des muscles et des tendons d'où son utilisation chez des personnes souffrant d'arthroses ou encore de myalgies par une action sur les fibres de collagènes de type II (37). C'est une des thérapies les plus utilisées dans le traitement des arthralgies en association avec l'acupuncture en Chine.

Aux Etats-Unis, son efficacité est testée dans le ralentissement de l'évolution de la sclérose en plaques avec comme principe l'injection du venin au niveau des endroits douloureux. Cette thérapie ou « Bee Venom Therapy » se base sur de nombreuses hypothèses mais il n'y a actuellement aucune preuve scientifique pertinente. Seule une étude de phase I souligne la tolérance de cette thérapie potentielle chez les sujets atteints de scléroses multiples (38).

### **3.4. Les Vespidae**

On appelle guêpes les représentants de différentes superfamilles à la biologie très variée. Chez les guêpes solitaires plus évoluées la construction du nid et le nourrissage des larves fait intervenir des comportements parfois très complexes. Les guêpes sociales, frelons, guêpes communes et polistes, appartiennent toutes à la famille des Vespidae.

Leurs sociétés comprennent des femelles ouvrières stériles, et des sexués mâles ou femelles reproducteurs qui quittent le nid au cours de l'été pour s'accoupler. Au début de l'hiver, toute la colonie meurt sauf les femelles fécondées qui passent l'hiver en vie ralentie, cachées dans un abri sous des pierres, des écorces, ou encore dans des greniers.

Au printemps la femelle fondatrice construit plusieurs cellules en papier mâché autour d'une première cellule centrale. Cylindriques au début, les cellules deviennent hexagonales par contact réciproque. La fondatrice pond un œuf dans

chaque cellule puis nourrit ses premières larves tout en continuant à agrandir le nid. Les premiers adultes éclos sont des ouvrières qui vont assurer tout l'entretien de la colonie. La tâche de la fondatrice se limite alors à la ponte : elle dépose les œufs donnant des ouvrières ou des mâles dans des cellules de taille normale et, en dépose d'autres donnant des femelles sexuées dans des cellules plus grandes.

Les guêpes du genre *Apoica* retrouvées en Guyane française sont intéressantes 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 antimicrobiennes intéressantes (1).

### **3.5. Les *Drosophilidae***

Les ressemblances entre les mouches et les hommes sont utiles à la recherche pour l'élaboration de nouveaux médicaments (75). Environ 70 pour cent des gènes pathogènes identifiés chez l'homme ont aussi été localisés chez la mouche drosophile. Cette remarque a conduit à la fondation de la société en 2000, « The Genetics Company » (TGC) par HAFEN E. et BASLER K. (39), deux biologistes qui étudient la façon dont les cellules communiquent entre elles durant le développement.

Cette communication passe par ce que l'on appelle des voies de signalisation : un message, le plus souvent une protéine, active un commutateur provoquant une réaction en chaîne à l'intérieur de la cellule.

Elle se propage jusqu'au noyau cellulaire où elle active des gènes, comme ceux qui sont responsables de la croissance et de la division de la cellule.

Or, à la fin des années 1980, on a constaté que nombre de ces voies de signalisation étaient perturbées lors de certaines maladies.

En cas de cancer, par exemple, un commutateur reste activé sans signal externe à la suite d'une mutation génétique et la cellule continue à se diviser indéfiniment.

Comme ces cascades de signaux sont des processus fondamentaux, elles ont été très bien préservées au cours du développement.

Alors pourquoi ne pas utiliser cette mouche comme modèle clinique pour trouver de nouveaux médicaments?

L'étude des mutants de drosophile sont à l'origine de détection de sites spécifiques de mutations entraînant la mort de la mouche. Pour peu que les mécanismes affectés soient spécifiques aux insectes, ces mutants pourraient être utilisés pour développer de nouveaux insecticides. Ces études permettent ainsi de comprendre les mécanismes de résistances aux insecticides (40).

Les chercheurs de l'Institut de Recherche Scientifique en Biologie de Saint-Pétersbourg développent de nouveaux médicaments par rapport aux systèmes immunitaires des insectes. Les insectes forment le groupe d'êtres multicellulaires le plus important. Leur système immunitaire diffère de celui de l'être humain mais n'en est pas moins efficace : ils identifient les microbes rapidement grâce à des récepteurs moléculaires et synthétisent des peptides en réponse, offrant ainsi une source de médicament infinie.

Les chercheurs russes ont déjà créé, breveté et mis en production une préparation médicale : l'alloferon ou allokin-alfa, basée sur les peptides synthétisés par les larves des mouches calliphoridae, qui a passé les tests cliniques avec succès et est utilisé pour le traitement de l'herpès notamment. La nouvelle génération de médicaments développés, les allostatines, serait efficace dans le traitement des cancers de par leurs actions immunomodulatrices. Les chercheurs ont déjà synthétisé les premiers composants et commenceront prochainement les essais cliniques (41).

### **3.5.1. Leurs caractéristiques**

La drosophile est un insecte diptère holométabole également appelée mouche du vinaigre, bien qu'appartenant au genre désigné par le terme plus général « mouche des fruits ». La drosophile se reconnaît à son corps brun, d'un à deux millimètres, et à ses antennes paraissant pectinées, aux soies fourchues.

Elle doit sa célébrité à sa facilité et rapidité d'élevage qui en a fait une espèce modèle dans la recherche en génétique. La drosophile la plus commune dans les laboratoires est *Drosophila melanogaster*, mais de nombreuses autres espèces, comme *Drosophila simulans*, sont également étudiées.

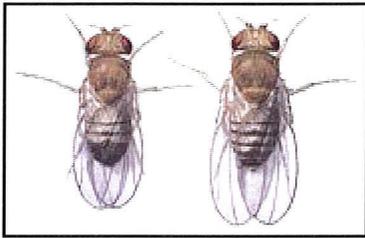


Photo n°12 : *Drosophila melanogaster* mâle (à gauche) et femelle (©www.gen.cam.ac.uk/dept/ashburner.html).

Le génome de *Drosophila melanogaster* est aujourd'hui entièrement séquencé et annoté. Il a une taille d'environ 1.8 mégabases, distribuées sur 4 paires de chromosomes : une paire X/Y, et trois autosomes appelés 2, 3, et 4. Le quatrième chromosome est si minuscule qu'il est souvent omis. Il code environ 18000 gènes.

### **3.5.2. Leurs intérêts thérapeutiques**

#### **3.5.2.1. La recherche sur le cancer**

Ces insectes sont particulièrement utiles dans la compréhension des processus de dérégulation tissulaire et d'apoptose. Ces connaissances sont la base des outils pour la découverte et les essais de nouvelles thérapies anticancéreuses (42). Pour parvenir à leurs fins, TGC a développé une plateforme technologique baptisée Morphogenetics®. Elle permet d'identifier des

gènes impliqués dans la morphogenèse chez des mutants de la mouche du vinaigre.

Dès qu'une cible génétique potentielle est découverte chez la drosophile, elle est d'abord validée chez la souris puis les chercheurs tentent de retrouver son orthologue humain. En effet, les voies de signalétique de transduction ont été conservé depuis les mouches jusqu'à l'homme. Grâce à leur conservation, à la connaissance des gènes de drosophile et à leurs voies génétiques, la recherche sur le cancer humain avance.

Enfin, grâce à sa technologie de criblage *in vivo* brevetée, InvoScreen™, TGC identifie des petites molécules susceptibles d'agir sur ces gènes et de "reprogrammer" les cellules malades.

La drosophile peut ainsi être utilisée comme un modèle pour la recherche sur la biologie tumorale de l'homme. Les disques imaginaux des drosophiles sont très étudiés car ils permettent de faire avancer les recherches sur le développement des cellules ayant des propriétés biologiques similaires à celles des cellules cancéreuses de mammifères. L'embryon de drosophile est aussi un excellent système pour l'étude de la prolifération cellulaire pendant le développement, les mécanismes qui coordonnent cette prolifération cellulaire et d'autres étapes du développement.

La drosophile permet aussi l'étude de la genèse des tumeurs (43). Les chercheurs peuvent étudier la biologie de la 'sur-expression' de gènes sans

tuer les animaux en exprimant le gène d'intérêt grâce à un promoteur spécifique. La drosophile est un système d'étude unique car elle offre un grand choix de promoteurs spécifiques et ubiquistes.

Un gène peut aussi être modifié *in vitro* pour observer les mutations oncogéniques comme les délétions ou les mutations ponctuelles. De nombreuses techniques sont donc utilisées afin d'étudier la 'sur-expression' des gènes.

Par ces manipulations génétiques, une drosophile avec un phénotype intéressant est créée et servira pour l'étude des gènes modifiés et des interactions géniques.

La drosophile utilisée comme modèle semble être prometteuse pour la recherche sur le cancer en particulier sur les gènes impliqués dans les tumeurs et sur les molécules qui causent les cancers. TGC a breveté des cibles thérapeutiques potentielles contre le cancer du côlon, contre les leucémies aiguës, et contre le diabète de type II.

### **3.5.2.2. Un modèle pour le diabète du sujet âgé**

L'une des inventions que le biologiste HAFEN E. (44) a fait breveter porte sur une anomalie génétique spécifique dans la transmission des signaux nécessaires au métabolisme de l'insuline chez *Drosophila*.

Il a démontré que, du point de vue structurel et fonctionnel, cette voie de signalisation était presque identique chez l'homme et chez *Drosophila*.

La mutation génétique entraîne les symptômes correspondants chez les mouches qui en sont porteuses. Elles présentent des taux plus élevés de lipides et sont moitié moins grandes que les espèces sauvages non mutantes.

Leur petite taille leur a valu le sobriquet espagnol de « chico ».

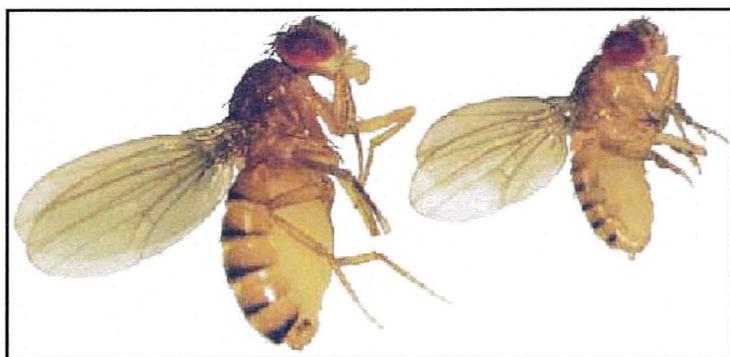


Photo n°13 : Espèce sauvage de *Drosophila* (à gauche) comparée à une « mutante chico ». Cette différence de taille peut se mesurer automatiquement (D'après biotechforum, 2001).

La protéine anormale codée par le gène muté des mouches « chico » est donc une cible de choix pour le développement de médicaments contre le diabète de type 2 qui est très répandu et résistant à l'insuline.

Les mouches « chico » sont utilisées pour tester de grandes séries de molécules chimiques pouvant supprimer cette anomalie génétique et servir de précurseurs pour le développement de nouveaux médicaments agissant sur les causes de la maladie.

La société cherche à identifier d'autres sites d'action thérapeutique en essayant de mettre en évidence de nouveaux gènes qui auraient des effets analogues à ceux de la mutation « chico » ou qui seraient capables d'inactiver ce gène anormal. D'autres systèmes expérimentaux similaires, avec *Drosophila*,

sont en préparation pour d'autres maladies. Le développement de cette mouche en fait un bon modèle pour certaines réactions inflammatoires et pour la cicatrisation.

Il existe d'autres modèles expérimentaux de maladie comme les systèmes acellulaires *in vitro* ou les levures mais *Drosophila* présente un avantage décisif : elle permet d'observer les interactions de cellule à cellule et l'influence de différents facteurs sur un animal entier vivant.

De plus, *Drosophila* est nettement plus simple et plus rapide à élever qu'un mammifère. Autre atout, *Drosophila* présente nettement moins de duplications de gènes que la souris, ce qui simplifie le recours à la technique « knock-out » (inactivation sélective de certains gènes).

### **3.5.2.3. Une méthode inédite de criblage avec des animaux entiers**

TGC est en mesure, depuis peu, d'effectuer des tests à moyen débit grâce à un système robotisé dans lequel passent des plaques comportant vingt-quatre puits avec vingt mouches par puits.

L'évaluation en fin d'expérience est automatique et porte soit sur le retard de croissance (taille des mouches) soit sur la mise en évidence d'un gène par fluorescence. Ce test de criblage automatisé *in vivo* chez *Drosophila* permet

d'obtenir une validation plus rapide chez la souris, des résultats obtenus avec *Drosophila*.

De plus, les données chez la souris sont indispensables avant les études cliniques, TGC étudie essentiellement chez celle-ci les relations entre les échanges de signaux et, le développement des tissus et des organes ou l'apparition de cellules tumorales.

L'objectif est de trouver de nouvelles molécules à usage thérapeutique qui soient capables d'intervenir dans les processus morphogénétiques pour empêcher l'apparition de tumeurs ou les faire se résorber.

#### **4. Les Arachnidae**

Pendant des siècles, nous avons envié l'habilité des araignées à capturer des insectes avec une toile si délicate. Flexible et légère, la plus performante des toiles d'araignées est 5 fois plus résistante que l'acier !

Actuellement, il existe plus de 1 500 espèces de scorpions et plus de 80 000 espèces d'araignées vivant dans tous les biotopes existants, des régions tropicales aux régions polaires.

Les araignées et les scorpions à l'origine de bien des phobies et souvent dangereux par leur capacité d'envenimations sont aussi à l'origine de synthèse

de produits aux propriétés encore inégalées telle les protéines des toiles d'araignées ou l'extrême diversité des composants des venins.

#### **4.1. Intérêts thérapeutiques des arachnidae**

##### **4.1.1. La soie d'araignée**

Les araignées, arthropodes appartenant au sous-embranchement des chélicérates et à la classe des arachnides font l'objet de multiples recherches principalement quant à leur production de soie, un super matériau que l'homme essaie de copier grâce au biomimétisme et dont les applications médicales, automobiles et militaires se profilent à l'horizon. Mais quelles sont donc les vertus de cette fibre protéique en passe de surclasser toutes les réalisations de la science des matériaux (77)?

Les chercheurs de l'Université de Gand se sont focalisés sur les applications médicales concernant les tissus biologiques reconstituants, qui présentent l'avantage de se satisfaire d'une quantité artisanale de soie d'araignée.



Photo n°14 : La soie d'araignée, élément essentiel (D'après Futura sciences).

En 2002, Johan Mertens (45), responsable du programme de recherche axé sur les applications de la soie d'araignée dans la médecine, remarque que les propriétés de la soie permettent d'aider à la reconstruction de certains organes ou des articulations endommagées. Ces tissus peuvent se reconstruire s'ils disposent d'une structure qui montre la direction à suivre. En effet, s'ils n'ont pas de modèle, ils se développent de façon anarchique.

Jusqu'ici, il manquait un matériau naturel qui donne cette structure de base. Or, il s'avère que le fil de soie d'araignée peut jouer ce rôle.

Les ingénieurs textiles de l'Université de Gand s'emploient donc à produire un matériau qui pourrait facilement adopter la structure tridimensionnelle souhaitée pour une personne victime d'un accident.

Les araignées sélectionnées sont ainsi mises en culture afin d'imiter au mieux leur milieu naturel tout en veillant à ce que la nourriture soit abondante pour qu'elles puissent produire du fil à volonté, lequel pourrait également servir pour les sutures et les greffes artérielles.

Mais dès lors que l'on sort de la sphère des applications médicales, la quantité de soie nécessaire dépasse le strict débit artisanal. Les usages militaires, automobiles, textiles, nécessitent une production en quantité industrielle. Ce qui est impensable en partant des araignées.

Leur élevage intensif, contrairement à celui des vers à soie, s'avère impossible en pratique, d'une part du fait de leur instinct territorial, et d'autre part parce qu'elles sont agressives, et ont tendance à se dévorer entre elles. La question reste : comment produire une quantité très importante de soie ?

#### **4.1.2. Une seule espèce d'araignée : l'épeire ou *Nephila clavipes***

##### **4.1.2.1. Comment est sécrétée la soie ?**

Le fil de la toile d'araignée (cf Annexe 3) est une soie sécrétée par les glandes séricigènes qui sont des poches de fabrication et de stockage de la soie liquide divisées en deux zones de production, où sont sécrétées les protéines du corps et celles de l'enveloppe de la soie.

La soie est ensuite filée par des filières qui sont de petites protubérances mobiles et articulées, le plus souvent au nombre de 6, et situées à l'arrière de l'abdomen sur la face ventrale. Ces filières sont terminées par les fusules permettant la formation d'une structure en câble (cf Annexe 2 et 4).

Au cours de son passage dans les filières le fil de soie liquide commence à se solidifier grâce à l'action d'ions (hydrogène, sodium et potassium principalement) injectés pour faciliter la séparation entre le solvant et les protéines et ainsi permettre l'agrégation de ces dernières. Au niveau des fusules, l'eau restante est pompée et la soie se solidifie intégralement. Il en sort des

fibrilles d'environ  $0.05 \mu\text{m}$  de diamètre qui s'entrelacent ensuite pour constituer le fil de soie dont le diamètre final varie de 25 à  $70 \mu\text{m}$ .

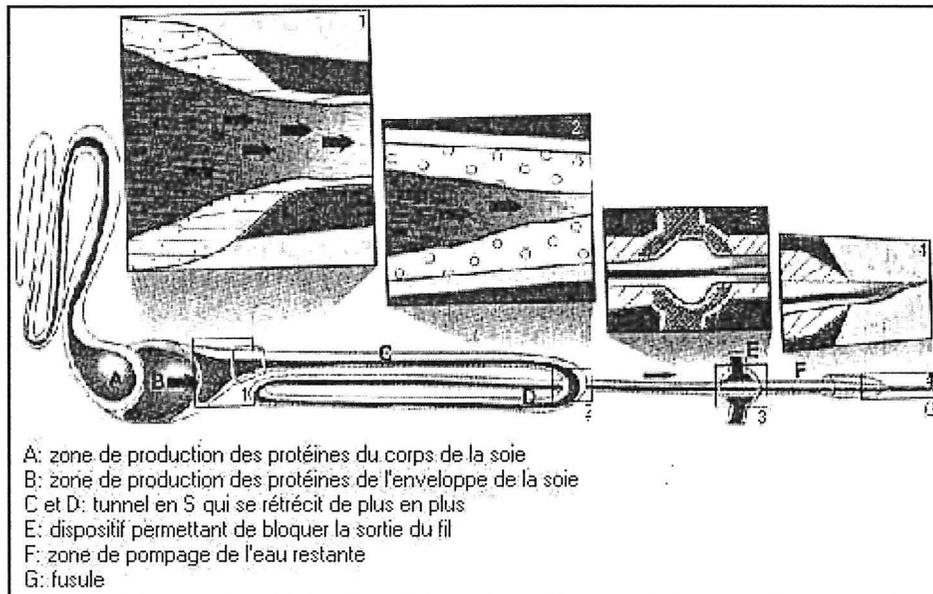


Illustration n°12: La sécrétion de la soie se fait dans les filières (D'après scolamath.free).

La vitesse de sécrétion de cette soie varie complètement suivant la nature de la soie et de l'espèce de l'araignée. Pour l'épeire, la vitesse de sécrétion de soie de la toile est de l'ordre du millimètre par seconde.

#### 4.1.2.2. La composition de cette soie

Les araignées du genre *Nephila* produisent un fil de toile dont la résistance et l'élasticité exceptionnelles dépassent les performances mécaniques des meilleures fibres synthétiques (76).

La soie est constituée d'une grande protéine de 200 à 300 kDa appelée fibroïne, elle-même constituée de deux albumines : la spidroïne 1 et la spidroïne

2 (46).

Cette grande molécule est elle-même composée de protéines plus petites, comme la kératine, qui est présente dans nos cheveux, poils, peau, ongles... par exemple.

A l'échelle moléculaire, la kératine est constituée par des acides aminés regroupés en de longues tresses hélicoïdales dites *hélices alpha* et de *feuilletés bêta* qui se replient comme un accordéon. Les principaux acides aminés de la kératine sont : la glycine (42%) et l'alanine (25%) (cf Annexe 5).

Les structures quaternaires remarquables et complexes de la soie sont la cause de ces propriétés dynamiques (47).

L'engouement croissant pour ce matériau naturel et la projection de son exploitation industrielle pour créer de nouveaux tissus techniques ont suscité de nombreuses recherches sur les propriétés physico-chimiques de la spidroïne, le composant protéique principal de ce fil.

Les chercheurs ont synthétisé la spidroïne 1 à partir de fragments de la structure du gène mais, malheureusement, ce gène n'est pas encore complètement déchiffré (48). Depuis 2002 ils travaillent sur la synthèse de la spidroïne 2 et ont créé des formes de fils et de toiles particulièrement solides, utilisables notamment en médecine.

Les soies diffèrent par leur constitution : les propriétés du fil (résistance élastique, adhésivité, etc.) dépendent du nombre et de la proportion des fibrilles

de soies différentes, sécrétées par des glandes séricigènes spécifiques.

#### **4.1.3. Des chèvres génétiquement modifiées : une révolution biotechnologique**

Cependant, des scientifiques affirment avoir trouvé une solution aux difficultés de production de la soie : les mamelles de chèvres laitières !

Une équipe de chercheurs a ainsi décelé que les glandes séricigènes de l'araignée et celles des glandes mammaires de la chèvre sont tapissées de cellules épithéliales qui fabriquent et libèrent une grande quantité de protéines hydrosolubles complexes (49).

Chez l'araignée un cycle de filage supplémentaire insolubilise ces protéines ce qui rend la fibre encore plus résistante.

En 1999, les lignées de cellules mammaires *Mac-T* (50) brevetées par Nexia Biotechnologies Inc. (78), compagnie canadienne, ont synthétisé la protéine soluble de la soie en laboratoire.

Aux 70 000 gènes du patrimoine de la chèvre déjà présents, Nexia en ajoute un pour que le gène de l'araignée reste dormant dans toutes les cellules sauf celles tapissant les glandes mammaires.

En juin 2000 il en résulte une race : deux boucs nommés BELE® pour « Breed Early, Lactate Early » ou « reproduction et lactation accélérées » qui ont servi depuis pour multiplier le nombre de chèvres produisant du lait soyeux (51).

Nexia a mis au point un procédé qui permet de purifier ces protéines sans les détruire. Les protéines en solution passent ensuite sous pression dans des trous microscopiques, ce qui les force à s'aligner les unes contre les autres pour former une fibre. Enfin, on exerce une traction sur le fil. Cette étape est cruciale pour stabiliser la structure de la fibre et lui conférer ses propriétés mécaniques.

En plus du gène de fil d'araignée, ils ont introduit un interrupteur moléculaire qui ne permet l'expression du gène que dans la glande mammaire des femelles, et seulement pendant la lactation. Chez les mâles, il empêche le fonctionnement du gène.

La production de cette protéine de soie n'est qu'une étape dans la synthèse de cette soie : en effet, après extraction du lait, le sirop de protéines doit encore être filé.

Une fois de plus, Nexia Biotechnologies Inc, qui élève les chèvres transgéniques, se tourne vers l'araignée afin d'obtenir diverses soies aux propriétés variables dont des fibres ultra résistantes : les chercheurs estiment que cette fibre peut supporter un poids de plus de quarante cinq tonnes par cm<sup>2</sup> (52).

Les responsables de Nexia prévoient un marché florissant pour ces fibres « d'une nouvelle génération », appelées BioSteel®.

Les militaires souhaiteraient développer des gilets pare-balles à la fois confortables et très performants. La compagnie entrevoit aussi des applications

dans le domaine médical comme des ligaments artificiels et des fils très résistants pour la chirurgie.

#### **4.1.4. BioSteel® apparaît sur le marché en 2002**

Les chèvres transgéniques, descendantes des parents porteurs du gène arachnéen, continuent aujourd'hui à produire la précieuse fibre sous une forme soluble dans le lait. Pareille opération est aussi réalisée avec des vaches et des hamsters.

Baptisée BioSteel®, ce biomatériau ultra-résistant dérivé de la soie d'araignée est promis à un bel avenir : il se fixe bien au tissu osseux, est non toxique, stable, élastique et résiste à l'infection. Nexia s'est attaché le soutien du Pentagone et de son homologue canadien.

Les fibres BioSteel® sont 25 pour cent plus légères que le Kevlar (53) tout en présentant une énergie de rupture trente fois supérieure (54).

La fibre de Kevlar, issue de la chimie organique, a été conçue par la société Dupont au début des années 1960.

Le Kevlar est le nom commercial du Poly-para-phénylène téréphthalamide, un polyamide.

Les liaisons hydrogène entre les chaînes polymères lui donnent une grande rigidité : il est utilisé de ce fait comme matériau de protection (par exemple

gilets pare-balles et vitres pare-balles, couche anti-perçage incorporée dans les vestes des sapeurs-pompiers).

Cependant, la soie d'araignée présente des propriétés de résistance à l'étirement et d'élasticité beaucoup plus grandes que celles des fibres synthétiques actuellement commercialisées.

De plus, l'araignée fabrique à température ambiante tandis que les procédés artificiels requièrent de hautes températures et mettent en œuvre des produits toxiques dans des processus complexes.

#### **4.1.5. Une méthode plus écologique**

Parce que selon les chercheurs, les plantes génétiquement modifiées représentent la matière première la moins chère et la plus simple à produire pour fabriquer de la soie artificielle en grande quantité, Nexia et IPK, en Allemagne, annoncent aujourd'hui leur collaboration dans une approche révolutionnaire de la fabrication de protéines de soie d'araignée à partir de plantes de grande culture.

Des chercheurs allemands ont découvert une façon originale de fabriquer des protéines de soie : il suffit d'insérer des gènes d'araignée des *Nephila clavipes* dans des pommes de terre (55).

Et le résultat est intéressant : « la pomme de terre mutante » produit alors une quantité non négligeable de protéines de soie, soit deux pour cent de la masse totale de protéines.

Or, si les chercheurs parviennent à fabriquer des fils à partir de ces protéines, elles pourront être utilisées pour fabriquer des fibres très résistantes.

#### **4.1.6. Pourquoi n'utilise-t-on que la soie d'araignée ?**

Ce qui fonctionne avec de la soie d'araignée n'aurait pu fonctionner avec la soie du ver, pourtant très proche au niveau biologique. Le *Bombyx* du mûrier, exploité depuis des millénaires pour la production de soie, est apparu comme une alternative plausible pour l'élaboration de protéines fibreuses exogènes.

En effet, la glande séricigène est munie de pompes et de valves qui, à partir des molécules de fibroïne, organisent la structure caractéristique responsable de l'insolubilité, de la résistance mécanique et de l'élasticité du fil de soie.

On peut penser que ces contraintes appliquées à des protéines exogènes, comme la spidroïne de la soie d'araignée, aboutissent à générer des fibres textiles entièrement nouvelles. Le recours au ver à soie transgénique se justifie d'autant plus qu'on dispose d'un ensemble de données important.

Cependant, la compétition entre la production de la protéine exogène et celle des protéines de la soie du *Bombyx* peut rendre difficile la maîtrise de la

composition finale de la fibre de soie. Aussi, des laboratoires continuent à travailler afin de remplacer l'expression des gènes de la soie du *Bombyx* par celle du gène introduit, le transgène, qui devraient permettre d'obtenir des fibres mixtes dotées de propriétés tout à fait originales (56).

D'une manière générale, le fil de l'araignée est plus solide que celui du ver qui l'utilise uniquement pour la confection du cocon de sa chrysalide. Il n'y a donc qu'une seule qualité de fil chez le ver alors que les araignées sont capables de tisser sept types de fil : un pour protéger ses œufs, un pour étouffer ses proies, et les cinq autres pour tisser sa toile. Une qualité de fil qui constitue aussi le principal écueil du programme des chèvres transgéniques. En effet, cette extrême complexité ne peut être intégrée dans sa globalité dans les plantes ou les animaux transgéniques. Aussi, la soie artificiellement produite certes d'excellente qualité ne peut encore égaler la soie naturelle des arachnides (57).

#### **4.2. Intérêts thérapeutiques des scorpions : les venins**

Présent dans la mythologie gréco-romaine où il affronte le chasseur Orion, ou encore associé aux sortilèges dans certaines régions d'Afrique, le scorpion, animal réputé dangereux, a de tout temps inspiré la crainte des voyageurs.

Il existerait plus de 1500 espèces recensées dans le monde réparties en 9 familles. La famille comprenant les individus les plus dangereux est celle des Buthidae.

Si tous les scorpions sont venimeux, seule une vingtaine d'espèces seraient mortelles pour l'homme.

En France les 5 espèces rencontrées sont inoffensives.

Dans les pays tropicaux et subtropicaux l'envenimation scorpionique est un sérieux problème de santé publique.

Les composantes du venin sont complexes et spécifiques à chaque espèce.

Le venin le plus toxique de la famille des Buthidae, contient plusieurs toxines en nombre variable selon l'espèce (jusqu'à 11 chez *Buthus occitanus*). Petites protéines basiques faiblement antigéniques, constituées par l'enchaînement d'une soixantaine de résidus aminoacides reliés par quatre ponts disulfures, certaines d'entre elles, les plus nombreuses, ont une action sélective vis-à-vis des mammifères (58).

Les venins contiennent aussi des amines biogènes, notamment de la sérotonine, de l'histamine, et de la kinine ou encore des neurotoxines et des enzymes comme les phospholipases ou les hyaluronidases par exemple.

Le venin de *Buthus occitanus* (59) de l'Inde et de l'Afrique possède une phospholipase A qui entraîne des troubles hématologiques : hémorragies digestives et pulmonaire, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)...

Les venins des Centruroides de l'Arizona et du Mexique sont principalement neurotoxiques. Ils bloquent la fermeture des canaux sodiques des cellules excitables et entraînent une prolongation du potentiel d'action et de la dépolarisation spontanée des nerfs du système autonome. Des chercheurs de Milan se sont penchés sur les venins de ces scorpions et les propriétés qu'ils pouvaient avoir sur chaque isoforme des canaux. Les peptides contenus dans ces venins ont la propriété de bloquer spécifiquement chaque canaux. Ces résultats pourraient grandement aider les recherches pharmaceutiques pour le développement de médicaments spécifiques sur le système nerveux central (60). Dans la médecine traditionnelle chinoise, le scorpion et notamment *Buthus martensi Karsch* fut utilisé afin de traiter des maladies du système nerveux central. En effet, une neurotoxine a été identifiée comme possédant une activité antiépileptique ; ce peptide a été testé sur des rats et ne présente aucun effet toxique sur ceux-ci (61).

Les toxines des venins de scorpions du continent américain, non potentiel dépendantes, abaissent le seuil d'excitabilité du neurone.

Ces deux types de toxines n'ont pas le même site de fixation et n'entrent pas en compétition. Pour le neurone, le résultat reste le même : une entrée massive d'ions sodium.

Le venin est thermostable, résiste à la dessiccation sous vide et son pouvoir toxique se conserve pendant plusieurs années.

D'une manière générale, toutes les piqûres de scorpions accompagnées d'inoculation sont très douloureuses mais le mécanisme déclenchant de cette douleur n'est pas connu avec précision.

Les sérums antiscorpioniques existent. Le facteur le plus important du succès de la sérothérapie apparaît être la puissance de l'antivenin, sa dose (un sous dosage pouvant expliquer un échec clinique) et sa voie d'administration.

Le seul traitement spécifique est une immunothérapie passive mais celle-ci doit être adaptée à la gravité de l'envenimation pour être aussi efficace que possible en limitant au maximum les effets secondaires. Ainsi, immunothérapie et immunodosage sont étroitement liés.

## **PARTIE 4**

### **INTERETS DES STRUCTURES NERVEUSES DES ARTHROPODES.**

## 1. Les structures nerveuses des arthropodes

Le comportement des arthropodes repose sur le fonctionnement harmonieux d'un système nerveux comprenant des capteurs sensoriels, un système nerveux intégrateur et des effecteurs. Les caractéristiques du comportement dépendent non seulement de la structure nerveuse mais aussi de son histoire, de sa mise en place et de ses capacités d'adaptation au milieu.

Les insectes sociaux comme les fourmis, les termites, les abeilles, les guêpes, ou présociaux comme les blattes, valident à eux seuls ce vieil adage emprunté à Confucius « le tout vaut plus que la somme des parties ». Prenons l'exemple d'une société de fourmis : si chaque individu peut être qualifié de relativement primaire, la collectivité parvient à s'organiser de manière exemplaire pour se répartir les tâches et résoudre des problèmes souvent très complexes !

En effet, chaque fourmi a un fonctionnement simple, ne dispose pas d'un système nerveux centralisé mais seulement d'une parcelle des informations nécessaires pour résoudre le problème (62). Et pourtant, la société construit des décisions collectives appropriées et arrive ainsi à des résultats impressionnants.

En résumé, différents centres de traitement de l'information vont interagir entre eux pour "prendre des décisions". En l'absence d'information contradictoire d'un autre centre nerveux, un centre nerveux va fonctionner de manière "autonome" : c'est le cas de la marche. Mais si un autre centre nerveux est activé par un stimulus externe comme un bruit, ce centre pourra transmettre une information d'arrêt de la marche au premier centre.

## 2. Les mouvements dans la robotique

Dans la lignée de ses travaux sur les fourmis, J-L DENEUBOURG, chercheur belge, se demande si de petits robots ne pourraient pas, eux aussi, faire ce que font les fourmis avec les fourmilières (63).

Il se penche alors sur cette « nouvelle robotique et intelligence collective »(79).

Les recherches des 20 dernières années ont abouti à une nouvelle image de l'insecte social : les individus n'ont pas de connaissance de l'ensemble à construire et ne réagissent qu'à des stimulations locales. Cette multitude d'interactions permet au groupe de générer une réponse globale.

A ce propos, certains ouvrages dressent un parallèle entre le monde des insectes et le cerveau. Reste une différence essentielle : la société animale est un réseau de cellules qui est mélangé au problème à résoudre. Les ingénieurs se sont souvent tournés vers le vivant pour progresser. A ce jour, de petits robots utilisent les technologies des insectes pour rassembler des objets et faire d'autres tâches dans les laboratoires.

C'est ainsi que l'équipe de Seyfried J., du laboratoire de microrobotique en Allemagne, se concentre aujourd'hui sur « I-Swarm » (Intelligent Small World Autonomous Robots for Micromanipulation), un projet d'essaim de micro-robots ultraspécialisés, aux possibilités limitées, mais déployés en réseau, et destinés à coopérer.

A terme, ces essaims, dont les modes d'auto-organisation et de coopération s'inspirent des colonies de fourmis et autres insectes évoluant en réseau pourraient comporter jusqu'à mille micro-robots (64).

Actuellement, ces micro-robots sont bien moins autonomes et efficaces que les fourmis qui les inspirent (65).

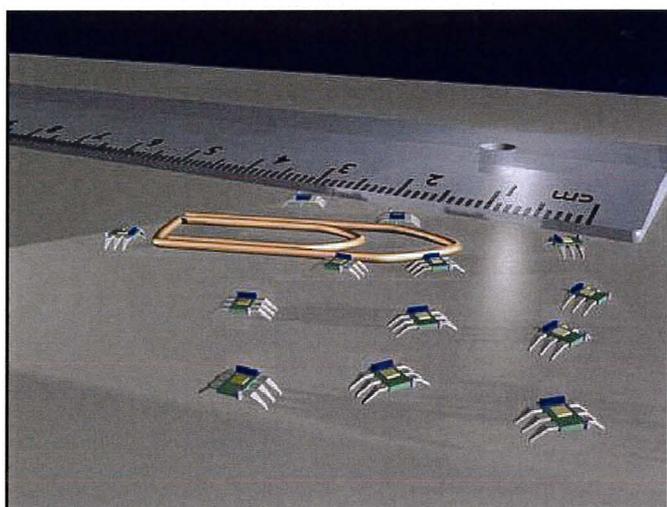


Illustration n° 13 : Un essaim de micro-robots inspirés de la robotique des fourmis (D'après Internet-actu, 2006).

### 3. La synthèse de prothèses intéressantes

Les arthropodes peuvent être la source de révolutions dont certaines peuvent être intéressantes d'un point de vue médical. C'est le cas de la résiline, une protéine spécifique des insectes, dont nombre d'entre eux sont dotés. Elle a des propriétés tout à fait exceptionnelles : elle est extrêmement élastique, au point qu'elle détrône le meilleur caoutchouc synthétique du monde, le polybutadiène. Elle peut être étirée encore et encore, elle reprendra systématiquement sa forme initiale sans perdre son étonnante élasticité.

Son élasticité provient de la chaîne d'acides aminés de celle-ci : de courtes séquences d'acides aminés se répètent de proche en proche un grand nombre de fois et quasiment à l'identique. Du coup, un acide aminé très particulier est lui aussi répété ; il s'agit de la proline. Ce dernier a la forme d'un coude et force la chaîne protéique à se replier en forme de « U ». La succession de ces virages donnerait finalement à la résiline une structure en forme de spirale, selon l'hypothèse des chercheurs. Dès lors, on imagine aisément que la résiline s'étirerait et se déformerait à la manière d'un ressort (66).

La résiline ne fonctionne pas seule. Plusieurs exemplaires de la protéine se lient les uns aux autres et produisent ainsi la substance élastique idéale. Elle se trouve dans des parties du corps à mouvement hautement répétitif comme les pattes arrière des insectes sauteurs, la membrane vibrante des cigales, ou encore les ailes. C'est ainsi que la mouche peut battre ses ailes au moins 500 millions de fois dans sa vie sans qu'elles ne se déchirent !

Certains organes humains possèdent également des propriétés élastiques : la peau, les ligaments, les poumons, les artères. Mais cette élasticité est due à l'élastine qui est beaucoup moins performante.

Depuis peu, des scientifiques australiens ont réussi avec succès à produire de la résiline de mouche en laboratoire. En effet, ce trésor de la nature intéresse au plus haut point l'industrie des matériaux et la recherche médicale. Ils ont prélevé les informations nécessaires dans le gène de la drosophile et les ont intégré dans des bactéries *Escherichia coli*, véritables usines à protéine. Un catalyseur et une

forte source de lumière en plus ont permis de produire la molécule tant convoitée (67).

La résiline pourrait servir à l'élaboration de nouveaux implants vasculaires particulièrement efficaces qui permettraient aux artères de recouvrir une meilleure souplesse (68). Par ailleurs, les chercheurs imaginent aussi la mise au point de prothèses à base de la merveilleuse protéine pour remplacer les disques défectueux situés entre les vertèbres. Décidément, la nature n'aura de cesse de nous inspirer...

THESE SOUTENUE PAR : Aurélie FOLLIET

TITRE : **LES ARTHROPODES, SOURCES DE MEDICAMENTS ET DE  
SUBSTANCES D'INTERET MEDICAL**

**CONCLUSION**

L'extrême biodiversité et adaptabilité des arthropodes constituent une potentialité inépuisable de découvertes innovantes. Certaines civilisations ont développé les dons de ces arthropodes dans bien des domaines comme l'architecture, la culture l'élevage ou encore le tissage. Leur utilisation empirique comme remède aphrodisiaque, anti-inflammatoire ou cicatrisant (miel, propolis...) au cours des siècles dans ces diverses sociétés humaines a conduit à la découverte de bio molécules d'intérêt thérapeutique remarquable et de grande originalité chimique. Aussi, les arthropodes, importants vecteurs de maladies infectieuses, sont aussi une source extrêmement diversifiée de composés à activité pharmacologique et biologique de grand intérêt et c'est ainsi que les systèmes élaborés de défenses antimicrobiens offrent à l'industrie pharmaceutique des possibilités d'hémi synthèse de molécules originales hautement spécifiques.

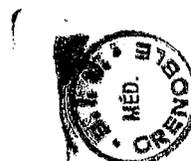
Les molécules les plus remarquables sont les protéines antimicrobiennes et antifongiques. Leur large spectre, les résistances rares et leur très faible toxicité pour les mammifères leur confèrent un avenir très prometteur à condition que les hémi synthèses ou la transgénèse permettent une obtention de qualité et de quantité.

La connaissance des actions des venins ouvre aussi des perspectives dans les traitements des maladies nerveuses dégénératives et dans les scléroses.

Certaines protéines présentes dans la soie des arachnides ou des diptères constituent des biomatériaux aux remarquables propriétés dynamiques et permettent d'augmenter la mise au point de prothèses, de fils et de tissus cicatriciels d'excellence, bien tolérés, de solidité extrême, et de grandes bio tolérance.

La médecine douce et l'homéopathie utilisent aussi des biomolécules en particulier les produits des abeilles (miel, propolis et gelée royale).

Des chercheurs vont même jusqu'à modéliser les comportements des fourmis pour des applications de télécommunications mais aussi de prothèses tout à fait innovantes.



L'analyse des systèmes de régulation et de signalisation, de l'organisation des tissus et des désorganisations sont aussi source de connaissances des maladies humaines et animales en particulier dans la cancérisation, les maladies génétiques, le vieillissement et la désorganisation tissulaire.

Aussi, les potentialités multiples offertes par ces compagnons souvent indésirables font actuellement l'objet de nombreuses recherches. Ils constituent une réserve inépuisable de molécules innovantes et source d'inspiration dans divers domaines en particulier en robotique, médecine et biologie moléculaire.

Cependant, cette escalade dans la recherche de nouveautés thérapeutiques ne devrait pas se faire au dépend de la biodiversité. C'est encore dans ce domaine que le risque reste important car les technologies nouvelles n'ont pas encore les possibilités d'égaliser les prouesses chimiques des arthropodes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 15/06/06

LE DOYEN

Pr P. DEMANGE



Pr. Renée GRILLOT  
U.F.R. Pharmacie

PRESIDENT DE THESE

Pr R. GRILLOT

## BIBLIOGRAPHIE

1. BARATAUD B. Des insectes comme nouvelle source de médicaments. *Insectes*, 2004 : 29-32.
2. PEMBERTON R.W. Insects and other arthropods used as drugs in Korean traditional medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 1999. **65**: 207-211.
3. PARIS A. *La médecine et chirurgie des pauvres*, Le conte, Montpellier, 1753.
4. FABRE J.H. *Souvenirs entomologiques*, Vème série, Delagrave, Paris, 1897.
5. PARE A. *Œuvres complètes*, Buon, Paris, 1579.
6. HIPPOCRATE. *Œuvres complètes*, Baillière, Paris, 1839.
7. PY B. Cantharis : essai d'explication de son mécanisme d'action à doses infinitésimales. *Recueil des publications du docteur J. Hui Bon Hoa*, 1999.
8. SANDRONI P. Aphrodisiacs past and present: a historical review. *Clin Auton Res*, 2001. **11**: 303-307.
9. BEXFIELD A, NIGAM Y, THOMAS S, RATCLIFE N.A. Detection and partial characterisation of two antibacterial factors from the excretions/secretions of the medicinal maggot *Lucilia sericata* and their activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Microbes infect*, 2004. **6**: 1297-1304.
10. JUKENA G.N, STEENVOORDE P, WONG C.Y, BERNARDS A.T, VAN DISSEL J.T. Maggot therapy for treatment of severe infections in trauma surgery: "back to the future! *Zentralbl Chir*, 2006. **131**: S75-78.
11. ANDERSON G.S. Determining time of death using blow fly eggs in the early post-mortem interval. *Int J Legal Med*, 2004. **118**: 240-241.
12. FABRE J.H. *Souvenirs entomologiques. Etudes sur les mœurs et l'instinct des insectes*, Delagrave, Paris, 1879.
13. HOFFMANN J.A, KAFATOS F.C, JANEWAY C.A, EZEKOWITZ R.A. Phylogenic perspectives in Innate Immunity. *Science*, 1999. **284** : 1313-1318.
14. BULET P. Les peptides antimicrobiens de la drosophile. *Médecine/sciences*, 1999. **15** : 15-22.
15. COTE P.A. Le système immunitaire des insectes à la rescousse de l'homme. *Bulletin de l'entomofaune n°29*, 2004 : 3-6.
16. REICHART J.M, IMLER J.L. Toll story. *Médecine/sciences*, 2000. **16**: 1439-1442.
17. GANZ T. Peptides antimicrobiens. *Lettre de l'académie des sciences*, 2003 : 7-9.
18. ZASLOFF M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 2002. **415**: 389-395.
19. MARLIER J.F, QUINET Y, DE BISEAU J.C. Defensive behaviour and biological activities of the abdominal secretion in the ant *Crematogaster scutellaris*. *Behav processes*, 2000. **67**: 427-440.
20. SCHMIDT J.O, BLUM M.S, OVERAL W.L. Comparative enzymology of venoms from stinging Hymenoptera. *Toxicon*, 1986. **24**: 907-921.
21. YI G.B, Mc GLENDON D, DESAIAH D, GODDARD J. Fire ant venom alkaloid, isosolenopsin A, a potent and selective inhibitor of neuronal nitric oxide synthase. *Int J.Toxicol*, 2003. **22**: 81-86.
22. ESTRADA H, GAMBOA M, ARIAS M.L, CHAVES C. Evaluation of the antimicrobial action of honey against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes* and *Aspergillus niger*. Evaluation of its microbiological charge. *Arch Latinoam Nutr*, 2005. **55**:167-171.
23. Honey: its antibacterial action in the treatment of gastroenteritis. *Glimpse*, 1985. **7**: 1-8.

24. MISIRLIOGLU A, EROGLU S, KARACAOGLAN N, AKAN M, AKOZ T, YILDIRIM S. Use of honey as an adjunct in the healing of split-thickness skin graft donor site. *Dermatol Surg*, 2003. **29**: 168-172.
25. SCHUMACHER H.H. Use of medical honey in patients with chronic venous leg ulcers after split-skin grafting. *J Wound Care*, 2004. **13**: 451-452.
26. CAVANAGH D, BEAZLEY J, OSTAPOWICZ F. Radical operation for carcinoma of the vulva. A new approach to wound healing. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 1970. **77**: 1037-1040.
27. CHAUVIN R. Dietetic and therapeutic value of bee-hive products: honey, pollen, royal jelly. *Prod Pharm*, 1959. **14**: 296-305.
28. CHAUVIN R, LENORMAND E. Composition and properties of pollen collected by honey bees. *Bull Acad Natl Med*, 1957. **141**:35-37.
29. KHALIL M.L. Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2006. **7**: 22-31.
30. CASTALDO S, CAPASSO F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 2002. **73**: 1-6.
31. SPECIALE A, COSTANZO R, PUGLISI S, MUSUMECI R, CATANIA M.R, CACCAMO F, LAUK L. Antibacterial activity of propolis and its active principles alone and in combination with macrolides, beta-lactams and fluoroquinolones against microorganisms responsible for respiratory infections. *J Chemother*, 2006. **18**: 164-171.
32. WALGRAVE S.E, WARSHAW E.M, GLESNE L.A. Allergic contact dermatitis from propolis. *Dermatitis*, 2005. **16**: 209-215.
33. KLAUDINY J, ALBERT S, BACHANOVA K, KOPERNICKY J, SIMUTH J. Two structurally different defensin genes, one of them encoding a novel defensin isoform, are expressed in honeybee *Apis mellifera*. *Insect Biochem Mol Biol*, 2005. **35**: 11-22.
34. FUJIWARA S, IMAI J, FUJIWARA M, YAESHIMA T, KAWASHIMA T, KOBAYASHI K. A potent antibacterial protein in royal jelly. Purification and determination of the primary structure of royalisin. *J Biol Chem*, 1990. **265**: 11333-11337.
35. WILT T, Mc DONALD R, ISHANI A, RUTKS I, STARK G. Cernilton for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000.1042.
36. GUILLAUME C, CALZADA C, LAGARDE M, SCHREVEL J, DEREGNAUCOURT C. Interplay between lipoproteins and bee venom phospholipase A2 in relation to their anti-plasmodium toxicity. *J Lipid Res*, 2006.
37. LEE J.D, KIM S.Y, KIM T.W, LEE S.H, YANG H.I, LEE D.I, LEE Y.H. Anti-inflammatory effect of bee venom on type II collagen-induced arthritis. *Am J Chin Med*, 2004. **32**: 361-367.
38. CASTRO H.J, MENDEZ-LNOCENCIO J.I, OMIDVAR B, OMIDVAR J, SANTILLI J, NIELSEN H.S, PAVOT A.P, RICHERT J.R, BELLANTI J.A. A phase I study of the safety of honeybee venom extract as a possible treatment for patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Allergy Asthma Proc*, 2005. **26**: 470-476.
39. HAFEN E, BASLER K. Specification of cell fate in the developing eye of *Drosophila*. *Bioessays*. 1991. **13** : 621-631.
40. AMINETZACH Y.T, MACPHERSON J.M, PETROV D.A. Pesticide resistance via transposition-mediated adaptative gene truncation in *Drosophila*. *Science*, 2005. **309** : 764-767.
41. CHERNYSH S, KIM S.Y, BEKKER G, PLESKACH V.A, FWILATOVA N.A, ANIKIN V.B, PLATONOV V.G, BULET P. Antiviral and antitumor peptides from insectes. *Proc Natl Acad USA*, 2002. **99** : 12628-12632.

42. VIDAL M, CAGAN R.L. *Drosophila* models for cancer research. *Curr Opin Genet Dev*, 2006. **16**: 10-16.
43. BRUMBY A.M, RICHARDSON H.E. Using *Drosophila melanogaster* to map human cancer pathways. *Nat Rev Cancer*, 2005. **5**: 626-639.
44. HAFEN E. Cancer, type 2 diabetes, and ageing: news from flies and worms. *Swiss Med Wkly*, 2004. **134**: 711-719.
45. TOJAL C, HENDRICKS F, TACK F.M, MAELFAIT J.P, BOGAERT N, WILLEMS K, VERNAILEN P, MERTENS J, VERLOO M.G. Heavy metal concentrations in the spiders *Pirata piraticus*. *Scientific World Journal*, 2002. **10**: 978-982.
46. WINKLER S, KAPLAN D.L. Molecular biology of spider silk. *J Biotechnol*, 2000. **74**: 85-93.
47. EMILE O, LE FLOCH A, VOLLRATH F. Biopolymers: shape memory in spider draglines. *Nature*, 2006. **440**: 621.
48. SPONNER A, SCHLOTT B, VOLLRATH F, UNGER E, GROSSE F, WEISSHART K. Characterization of the protein components of *Nephila clavipes* dragline silk. *Biochem*, 2005. **44**: 4727-4736.
49. LAZARIS A, ARCIDIACONO S, HUANG Y, ZHOU J.F, DUGUAY F, CHRETIEN N. Spider Silk Fibers Spun from Soluble Recombinant Silk Produced in Mammalian Cells. *Science*, 2002. **554**: 472-476.
50. ZAVIZION B, GOREWIT R.C, POLITIS I. Subcloning the MAC-T bovine mammary epithelial cell line: morphology, growth properties, and cytogenetic analysis of clonal cells. *J Dairy Sci*, 1995. **78**: 515-527.
51. KEEFER C.L, KEYSTON R, LAZARIS A, BHATIAB B, BEGIN I, BILODEAU A.S, ZHOU F.J, KAFIDI N, WANG B, BALDASSARRE H, KARATZAS C.N. Production of cloned goats after nuclear transfer using adult somatic cells. *Biol Reprod*, 2002. **66**: 199-203.
52. LIU Y, SHAO Z, VOLLRATH F. Relationships between supercontraction and mechanical properties of spider silk. *Nat Mater*, 2005. **4**: 901-905.
53. PARK S.J, SEO M.K, MA T.J, LEE D.R. Effect of chemical treatment of kevlar fibers on mechanical interfacial properties of composites. *J Colloid Interface Sci*, 2002. **252**: 249-255.
54. MOTRIUK-SMITH D, LEWIS R.V. Brown widow (*Latrodectus geometricus*) major ampullate silk protein and its material properties. *Biomed Sci Instrum*, 2004. **40**: 64-69.
55. SCHELLER J, GUHRS K.H, GROSSE F, CONRAD U. Production of spider silk proteins in tobacco and potato. *Nat Biotechnol*, 2001. **19**: 573-577.
56. BONEV B, GRIEVE S, HERBERSEIN M.E, KISHORE A.I, WATTS A, SEPAROVIC F. Orientational order of Australian spider silks as determined by solid-state NMR. *Biopolymers*, 2006. **82**: 134-143.
57. SIRICHAISIT J, BROOKES V.L, YOUNG R.J, VOLLRATH F. Analysis of structure/property relationships in silkworm (*Bombyx mori*) and spider dragline (*Nephila edulis*) silks using Raman spectroscopy. *Biomacromolecules*, 2003. **4**: 387-394.
58. ZENG X.C, LUO F, LI W.X. Molecular dissection of venom from Chinese scorpion *Mesobuthus martensii*: Identification and characterization of four novel disulfide-bridged venom peptides. *Peptides*, 2006. **28**.
59. REBAI T, TIBI M, HAMMAMI S, SAHNOUN Z, KESKES L, BOUAYED-ABDELMOULA N, ZEGHAL K.M. Hemodynamics and microcirculation in a rat poisoned by scorpion venom. *Arch Mal Coeur vaiss*, 2003. **96**: 653-658.

60. RESTANO-CASSULINI R, KOROLKOVA Y.V, DIOCHOT S, GURROLA G, GUASTI L, POSSANI L.D, LAZDUNSKI M, GRISHIN E.V, ARCANGELI A, WANKE E. Species diversity and peptide toxins blocking selectivity of ether-a-go-go-related gene subfamily K<sup>+</sup> channels in the central nervous system. *Mol Pharmacol*, 2006. **69**: 1673-1683.
61. WANG C.G, HE X.L, SHAO F, LIU W, LING M.H, WANG D.C, CHI C.W. Molecular characterization of an anti-epilepsy peptide from the scorpion *Buthus martensi Karsch*. *Eur J Biochem*, 2001. **268**: 2480-2485.
62. KRIEGER M.J, BILLETER J.B, KELLER L. Ant-like task allocation and recruitment in cooperative robots. *Nature*, 2000. **406**: 992-995.
63. AME J.M, HALLOY J, RIVAULT C, DETRAIN C, DENEUBOURG J.L. Collegial decision making based on social amplification leads to optimal group formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006. **103**: 5835-5840.
64. LU Y, ZHAO G.Z, SU F.J, LI X.R. Adaptive swarm-based routing in communication networks. *J Zhejiang Univ Sci*, 2000, **5**: 867-872.
65. STOETER S.A, PAPANIKOLOPOULOS N. Autonomous stair-climbing with miniature jumping robots. *IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern*, 2005. **35**: 313-325.
66. GOSLINE J, LILLIE M, CARRINGTON E, GUERETTE P, ORTLEPP C, SAVAGE K. Elastic proteins: biological roles and mechanical properties. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2002. **357**: 121-132.
67. ARDELL D.H, ANDERSON S.O. Tentative identification of a resilin gene in *Drosophila melanogaster*. *Insect Biochem Mol Biol*, 2001. **31** : 965-970.
68. GOSLINE J.M. The elastic properties of rubber-like proteins and highly extensible tissues. *Symp Soc Exp Biol*, 1980. **34**: 332-357.

### Sites Internet

69. INRA web site-URL: DEPRINCE A. « La faune du sol : diversité, méthodes d'études, fonctions et perspectives » <http://www.inra.fr> -2006.
70. ESSENTIALS DRUGS web site-URL : « De la forêt au laboratoire, comment trouver le futur insecte médicament », <http://www.essentialdrugs.org> -2005.
71. PAPILLON-POITOU-CHARENTES web site- URL: <http://www.papillon-poitou-charentes/lepidopteres.org> -2006.
72. ACUPUNCTURETODAY web site-URL: <http://www.acupuncturetoday.com/herbcentral/chinese-gall> -2006.
73. FAIDHERBE web site-URL: DUPUIS J, BERLAND N. « La cantharidine : origine et synthèses », <http://www.faidherbe.org> -2005.
74. ULB web site-URL : DEBISEAU J.C. « Ecologie chimique et comportementale des fourmis du genre *Crematogaster* », <http://www.ulb.ac.be> -2006.
75. THE GENETICS web site-URL: SYFRIG J. « Des mouches du vinaigre aux nouveaux médicaments », <http://www.the-genetics.com> -2006.
76. FUTURA SCIENCES web site-URL: « Biotechnologies- soie d'araignée : la fibre la plus performante », <http://www.futura-sciences.com> -2005.
77. OBJECTIF SCIENCES web site-URL: « Une toile d'araignée de synthèse », <http://www.asso.objectif-sciences.com> -2005.
78. NEXIA BIOTECHNOLOGIE Inc web site-URL : <http://nexiabiotech.com> -2006.
79. FUTURA-SCIENCES web site-URL : « Des colonies de fourmis aux essaims de micro-robots », <http://www.futura-sciences.com> -2005.

### Annexe 1 : Entomed, société strasbourgeoise.

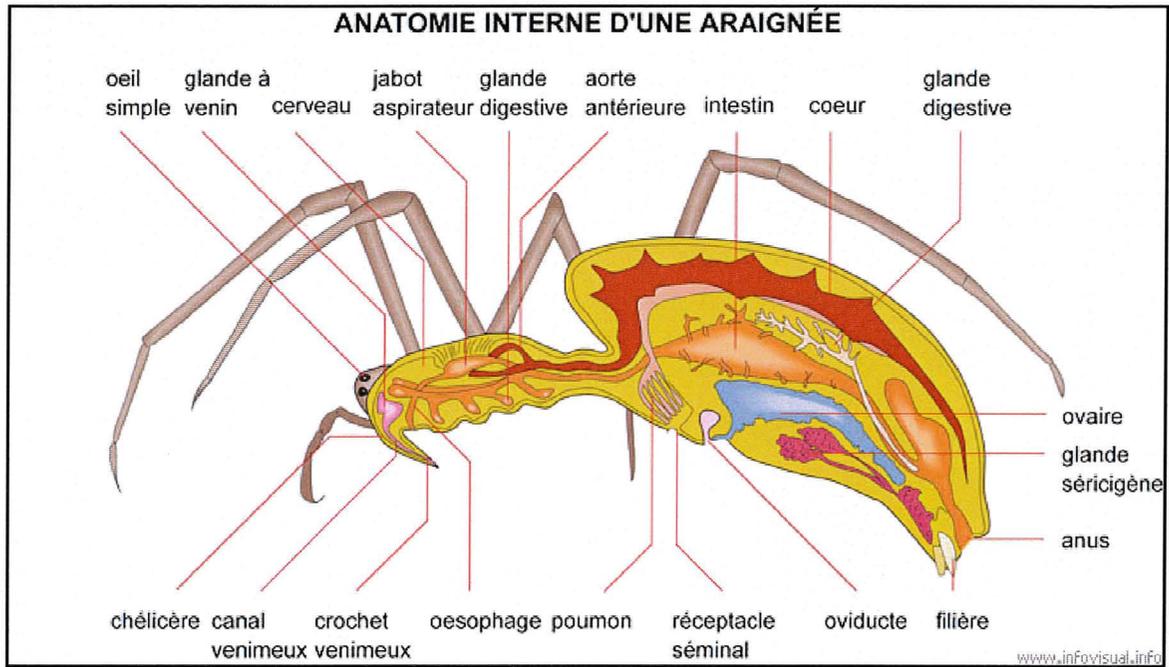
Trouver de nouveaux médicaments tout en utilisant des molécules produites par de petits insectes, c'est ce que cette jeune société strasbourgeoise Entomed essaye de développer.

La naissance d'Entomed en 1999 n'est pas du au hasard puisque son fondateur n'est autre que le Professeur Jules Hoffmann, membre de l'Académie des sciences et directeur de l'Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS de Strasbourg. Son équipe s'est spécialisée notamment dans l'étude des peptides antimicrobiens issus des insectes utilisés afin de lutter contre les infections causées par des bactéries ou des champignons.

Aujourd'hui, leader mondial dans la découverte et le développement de médicaments innovants dérivés de la biodiversité des insectes, Entomed vise à développer de nouveaux agents thérapeutiques pour lutter contre un grand nombre de pathologies pour lesquelles il n'existe pas de traitement efficace, comme les maladies infectieuses, le cancer, la cicatrisation, et l'immunosuppression. Les plates-formes technologiques de la société s'appuient sur la compréhension et l'exploitation du très grand nombre de molécules synthétisées par les systèmes très puissants de défense et de contrôle cellulaire des insectes. Ces molécules peuvent aussi bien être des peptides que des petites molécules organiques.

Les laboratoires d'ENTOMED installés à Illkirch au sein de l'École supérieure de biotechnologie de Strasbourg (ESBS) depuis janvier 1999, réunissent déjà 14 personnes. La jeune société joue le rôle de pilote dans le projet d'Incubateur d'entreprises de l'ESBS (environnement très favorable pour la création d'une entreprise de biotechnologie) et constitue un excellent exemple de collaboration réussie entre partenaires scientifiques, industriels (Rhône-Poulenc) et financiers (aide de l'Anvar, de la région Alsace et du ministère de la Recherche) visant à valoriser de manière optimale des travaux de recherche fondamentale.

**Annexe 2 : anatomie interne d'une araignée.**



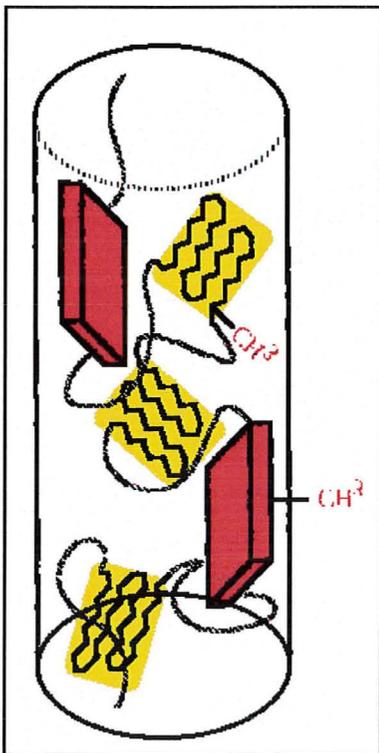
**Annexe 3 : Toile d'Epeire ou *Nephila clavipes*.**



**Annexe 4 : structure en câble lors de la formation de la soie de l'araignée.**



**Annexe 5 : Structure de la soie de l'araignée.**

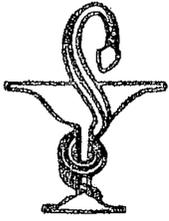


**Annexe 6 : composition de 100 g de miel d'abeille.**

	Énergie en KJ	Glucides en Gr	Protides en Gr	lipides en Gr	Na en mg	Mg en mg	Ca en mg	Mg en mg	Vit.A en mg	Vit.B1 en mg	Vit.B2 en mg	Vit.C en mg	Vit.D en mg
<b>100 Gr de miel</b>	<b>1302</b>	<b>75</b>	<b>0.5</b>	<b>0.2</b>	<b>3</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0.01</b>	<b>0.06</b>	<b>2</b>	<b>0</b>

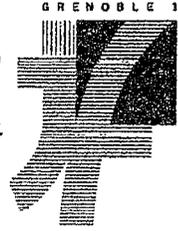
*Composition de 100 Grammes de miel*





UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. MEDECINE



## PRISE DE RESPONSABILITE DE LA THESE

Je soussigné, enseignant de la Faculté de Pharmacie de GRENOBLE, déclare avoir lu la thèse de :

M<sup>l</sup>e FOLLIET AUREUE

Intitulé :

LES ARTHROPODES : SOURCES DE NUTRIMENTS ET DE SUBSTANCES  
D'INTERET MEDICAL

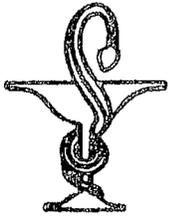
Et en prendre la responsabilité.

Grenoble, le 15 juin 2006,

Le Président de thèse,

Pr. René GRILLOT  
U.F.R. Pharmacie

Attention : tout Professeur ou Docteur ayant pris l'engagement de participer à un jury de thèse devra obligatoirement être présent le jour de la soutenance.



UFR  
DE PHARMACIE  
DE GRENOBLE

UNIVERSITE  
JOSEPH FOURIER  
SCIENCES. TECHNOLOGIE. MEDECINE



## PRISE DE RESPONSABILITE DE LA THESE

Je soussigné(e), \_\_\_\_\_, déclare avoir lu la thèse de :

M<sup>lle</sup> FOLLIET AURENE \_\_\_\_\_

Intitulé de la thèse :

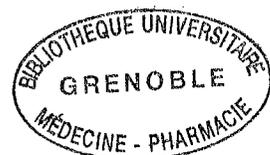
LES ARTHROPODES: SOURCES DE MEDICAMENTS ET DE SUBSTANCES  
D'INTERET MEDICAL  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Et en prendre la responsabilité.

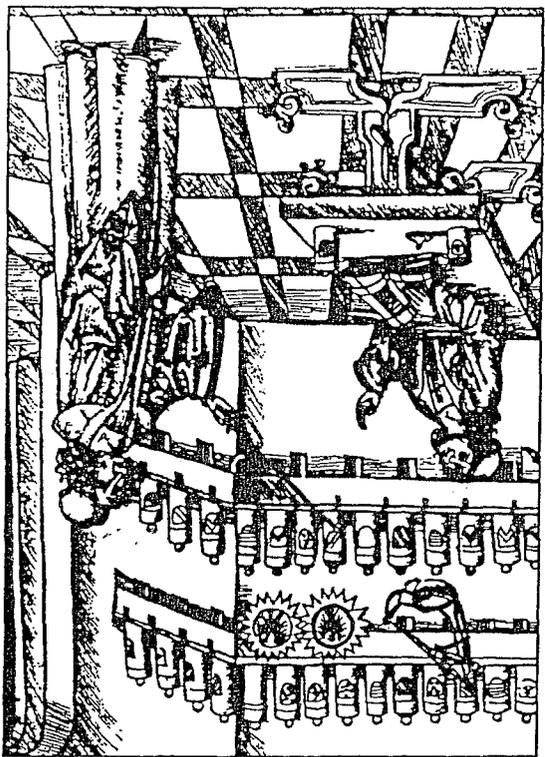
Grenoble, le 15/06/06

Le Directeur de thèse, Claudine Pinel

Attention : tout Professeur ou Docteur ayant pris l'engagement de participer à un jury de thèse devra obligatoirement être présent le jour de la soutenance.



# Serment des Apothicaires



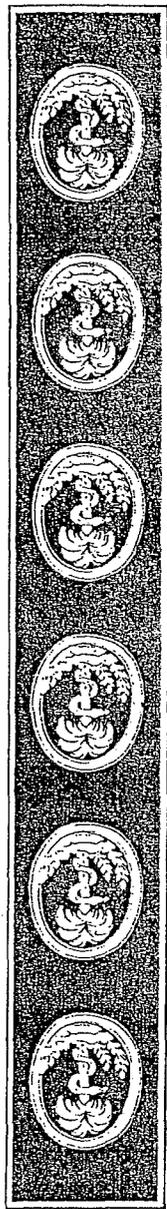
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers  
de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Éhonorcr ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon  
art et de leur témoigncr ma reconnaissance en restant fidèle à  
leur enseignement.

Exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession  
avec conscience et de respecter non seulement la législation  
en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité  
et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers  
le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne  
consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour  
corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à  
mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de  
mes confrères si j'y manque.



**FOLLIET Aurélie** - Les arthropodes : sources de médicaments et de substances d'intérêt médical.

**RESUME :**

Les arthropodes, importants vecteurs de maladies infectieuses sont aussi une source extrêmement diversifiée de composés à activité pharmacologique et biologique.

Les thérapies à base de produits naturels (miel, propolis, gelée royale...) évoluent aussi avec la découverte et la synthèse de biomolécules d'intérêt thérapeutique.

Aussi, les arthropodes évoquant le plus souvent la peur et le dégoût, sont aussi une source de grand intérêt offrant à l'industrie pharmaceutique des molécules originales antimicrobiennes et antifongiques.

Les biomatériaux comme la soie des arachnides dont l'élasticité et les propriétés n'ont encore pas pu être égalées sont copiées partiellement pour la fabrication de prothèses, de fils et de tissus d'une solidité extrême.

La connaissance des actions des venins ouvrent aussi des perspectives dans les traitements des maladies nerveuses dégénératives et dans les scléroses.

Aussi, les potentialités multiples offertes par ces compagnons constituent une réserve inépuisable de molécules innovantes et ce dans divers domaines en particulier en robotique, médecine et biologie moléculaire.

**MOTS CLES :** Arthropodes, médicaments, peptides antibactériens, défensines, Biosteel®, biomolécules.

**JURY :**

PRESIDENTE DU JURY : Madame le Professeur R. Grillot

DIRECTEUR DE THESE : Madame C. Pinel

MEMBRE : Madame O. Coutand

**DATE DE SOUTENANCE : 18 juillet 2006.**