

Dominique Ribola, chimiste et patron de Seadev, travaille en collaboration avec l'Ifremer pour remonter des molécules et bactéries des profondeurs aux applications pharmaceutiques infinies.



Vers une pharmacie des océans.



L'océan, nouvelle frontière de la médecine. Cancer, malaria, infection virale, maladie d'Alzheimer, arthrite... l'océan n'a jamais offert autant de possibilités dans la production de nouveaux médicaments. Les recherches montrent que le potentiel pharmaceutique des organismes marins peut dépasser le potentiel terrestre actuel.



Au large de La Valette sur l'île de Malte, un plongeur de l'ICP (Institute of Cellular Pharmacology) récolte la *padina pavonica*, une algue à partir de laquelle a été créé le médicament Maltanediol, nouvel espoir dans les traitements de l'ostéoporose et de l'arthrite.

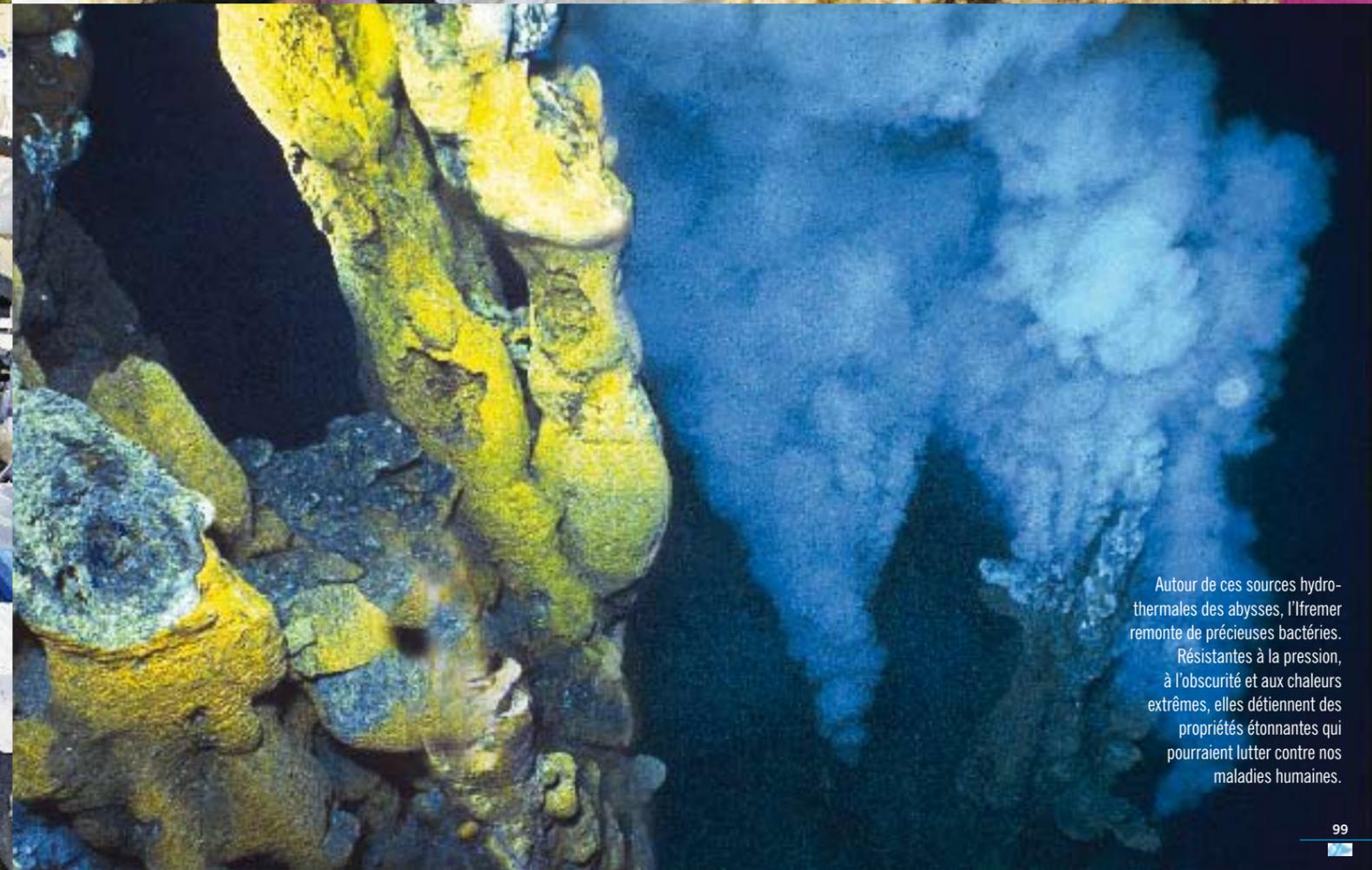


“CES MÉDICAMENTS SONT PRESQUE TOUS ORIGINAIRES DE PRODUITS NATURELS.”

Chercheur à l'Inserm, Bernard Banaigs tient dans les mains quelques exemplaires de sa collection d'éponges dans son laboratoire de Perpignan. De ces spécimens anodins, ce sont peut-être les futurs médicaments contre le cancer qui parviendront sur le marché d'ici quelques années.



Le professeur William Fenical (à gauche) dirige l'unité de biotechnologie et de biomédecine marines au sein du Scripps à La Jolla en Californie. Fenical est considéré comme le pionnier de la recherche pharmaceutique en milieu marin.



Autour de ces sources hydrothermales des abysses, l'Ifremer remonte de précieuses bactéries. Résistantes à la pression, à l'obscurité et aux chaleurs extrêmes, elles détiennent des propriétés étonnantes qui pourraient lutter contre nos maladies humaines.

Les promesses de la mer

La faune et la flore marines contiennent des secrets biochimiques qui peuvent aider à comprendre les maladies et à la production de traitements. Sans compter que des bactéries des grandes profondeurs contiennent de nouvelles molécules exploitables pour la biomédecine ou la biotechnologie.

À l'instar des organismes terrestres qui ont produit de nombreux médicaments, depuis l'aspirine jusqu'à la morphine, l'océan, à son tour, est capable de fournir à l'homme de nouvelles pistes de recherche thérapeutique. Par exemple, le requin, jamais touché par le cancer, est un animal qui produit de la squalamine, une molécule¹ étudiée notamment par le professeur Jean-Michel Komprobst, de l'Isomer (Institut des substances et organismes de la mer). "La squalamine est une molécule qui bloque la croissance des vaisseaux sanguins dont le sang est affecté par des cellules cancéreuses, provoquant ainsi leur asphyxie. Elle est efficace sur différents types de cancers, comme celui de la prostate, des ovaires, ou du colon." Autre exemple qui est sur le point d'être autorisé sur le marché, le KRN 7000 ; il provient d'une éponge marine originaire du Japon. "Testé sur des souris, le KRN 7000 a montré son efficacité contre les tumeurs cancéreuses, en particulier contre le cancer du colon",

ajoute le professeur Komprobst. Une autre molécule, le GST 21, est la seule provenant de la mer à avoir été testée contre la maladie d'Alzheimer. Elle fut prélevée sur un ver marin, le némerte. Les chercheurs, américains et européens, travaillent sur ces nouvelles molécules dont l'origine est la mer. Pour récolter ces organismes des profondeurs de l'océan, les chercheurs utilisent plusieurs techniques : du sous-marin équipé de bras articulés capable de travailler jusqu'à moins 4 000 mètres, aux scienti-

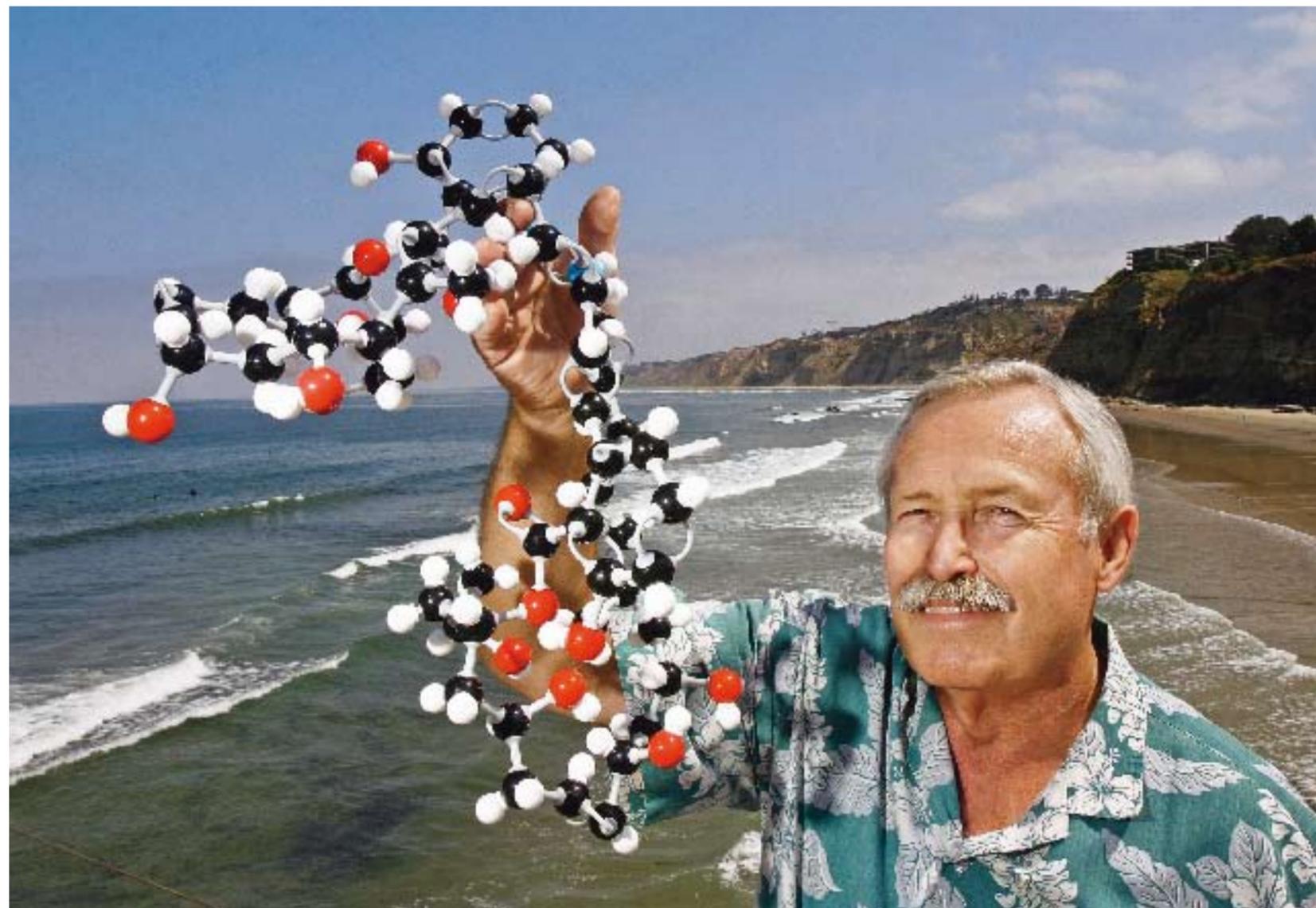


ifiques, eux-mêmes plongeurs, qui vont pêcher ces précieuses molécules à la force de leurs palmes.

Le cancer en ligne de mire

À San Diego aux États-Unis, au centre pour la recherche des biomédecines et des biotechnologies, le professeur William Fenical est l'un des pionniers de la découverte de molécules marines anticancéreuses. "Je suis enthousiasmé par la mer depuis l'âge de douze ans. Les énormes ressources de l'océan

Cette scientifique extrait la séquence ADN d'une bactérie provenant de sédiments marins récoltés aux Bahamas. Les chercheurs lui portent le plus grand intérêt compte tenu de ses propriétés antibiotiques et antifongiques.



Le professeur William Fenical exhibe cette reproduction d'une molécule remontée des profondeurs de l'océan. Elle contient un agent anticancéreux, la marinomycine, permettant de lutter contre les cellules malades sans affecter les cellules saines.

sont un réservoir extraordinaire, et le fait que les médicaments sont presque tous originaires de produits naturels montre à l'évidence qu'il faut explorer le potentiel de la vie marine." Basé au Scripps (Institut océanographique de l'université de Californie), l'un des centres les plus anciens et les réputés au monde dans la recherche, Fenical est le directeur du centre de biotechnologie marine et de biomédecine. Il a tiré sa renommée dans le milieu des scientifiques pour sa mise au point de nouvelles molécules anticancéreuses. Son équipe est probablement l'une des plus performantes au monde. "Notre groupe conduit des recherches afin de définir le rôle et les applications des molécules marines. Nos programmes

DÈS L'ANNÉE PROCHAINE, DE NOUVEAUX ANTI-CANCÉREUX SERONT SUR LE MARCHÉ AUX ÉTATS-UNIS.

tentent de déterminer les moyens pour isoler et définir les composés chimiques des molécules dans leur fonction de défense et de communication, pour pouvoir évaluer ainsi le potentiel de ces mêmes composés pour le traitement des maladies humaines et animales. La recherche de nouveaux médicaments est essentiellement tournée vers le cancer, les maladies inflammatoires et les

maladies contagieuses." Financés entre autres par l'Institut national américain contre le cancer et des compagnies pharmaceutiques, Fenical et son équipe sont à l'origine d'un premier succès. L'eleutherine, isolée depuis une variété rare de corail, produit une molécule très prometteuse contre le cancer du sein, des ovaires, du pancréas, et du colon. Le vaste ►►

¹ Molécule : assemblage d'atomes, qui compose la plus petite partie des corps chimiques.



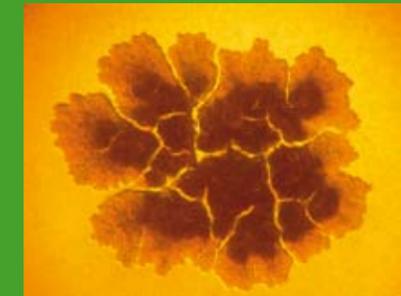
En étudiant les interactions entre le sperme et les œufs d'organismes simples comme cet ormeau et cet oursin, les scientifiques espèrent déceler la manière dont les cellules infectées pénètrent les cellules saines chez l'homme.



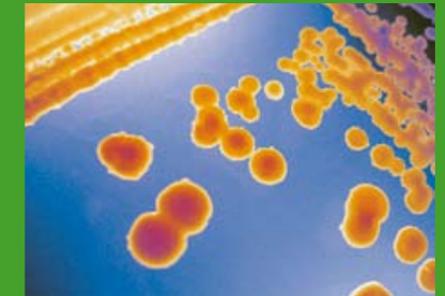
Séquence ADN d'une bactérie unicellulaire provenant de grains de sable.



Ces extraits de sédiments récoltés dans le Pacifique sont peut-être à la source de nos prochains antibiotiques.



Les scientifiques cultivent désormais les bactéries en laboratoire plutôt que de les prélever en quantité dans le milieu naturel.



L'AZT, UN RÉTROVIRAL UTILISÉ DANS LA LUTTE CONTRE LE SIDA PROVIENT D'UNE ÉPONGE MARINE.

► océan recouvre aussi des perspectives dans l'infiniment petit. William Fenical a récemment découvert sur des grains de sable mesurant un ou deux microns des micro-organismes au potentiel anticancéreux. C'est à l'aide de "The Mud Snapper", sorte de paire de cuillères manipulée depuis la surface, capable de récolter une bonne quantité de sable ou de boue, que l'équipe a pu récupérer ce sable aux vertus inattendues. Erin Gontang, scientifique au Scripps Institute, explique : "Nous effectuons de nombreux tests sur nos prélèvements de sable et si l'analyse bactériologique affiche le moindre potentiel anticancéreux ou antibiotique, nous les envoyons dans d'autres laboratoires pour des expériences plus poussées. En l'occurrence, certains actinomycètes² isolés dans les sédiments marins ont été exploités comme une source effective pour de nouveaux antibiotiques." La recherche contre les maladies virales, comme le sida, fait partie également des programmes. À cet égard, William Fenical est intimement persuadé que la grande diversité chimique de l'océan peut contribuer à la mise au point d'un traitement contre le sida. Par exemple l'AZT, un rétroviral utilisé dans la lutte contre le sida, provient d'une éponge marine.

Avant de donner de faux espoirs aux malades, il reste de longs et coûteux protocoles à mener à terme, pour confirmer peut-être ainsi les grands espoirs thérapeutiques de ces recherches. Sans compter les délais de mise sur le marché une fois les molécules entre les mains de l'industrie pharmaceutique... Le chemin à parcourir est encore long et difficile. De nombreux tests "in vivo" et "in vitro"³ sont nécessaires pour connaître la toxicité de ces nouvelles molécules.

Des ressources inépuisables ?

Dans la mesure où des quantités phénoménales de ces substances issues de l'océan sont indispensables à la production de médica-

ments, la question de la préservation des ressources marines se pose également. Il s'agit par conséquent pour les scientifiques de travailler sur des ressources renouvelables qui pourront être manipulées en laboratoire dans le but de réaliser leur culture. Dans la majorité des cas, la synthèse de ces molécules est indispensable. Mais dès l'année prochaine, et après approbation gouvernementale, de nouveaux anticancéreux et médicaments analgésiques seront sur le marché aux États-Unis.

La nature est parfois assez généreuse pour produire d'importantes quantités d'organismes marins, comme la *padina pavonica*, une algue qui pousse en grande quantité. Le docteur Gilles Gutierrez,



Des eaux bretonnes, sont prélevés un grand nombre de micro-organismes, passés sous les microscopes de l'Ifremer afin de déterminer leur potentiel cellulaire dans les applications médicamenteuses.

Ces scientifiques sont également des passionnés de la mer, plongeurs eux-mêmes pour la plupart.



pharmacologue et président de l'IPC (Institut cellulaire et pharmacologique) à Malte, travaille et exploite cette algue, facilement observable en mer Méditerranée. Ses plongeurs descendent à environ douze mètres et remplissent des dizaines de sacs chaque semaine. La production est de 40 tonnes par an, ce qui permet de fabriquer en quantité suffisante ce médicament produit par Texinfin. "Les résultats cliniques montrent que cette

nouvelle molécule, la dictyolone, possède un grand potentiel pour la régénération des os et de la peau, y compris l'ostéoporose et l'arthrite", assure le docteur Gutierrez. De leur côté, le CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) et l'IRD (Institut pour la Recherche et le Développement) travaillent également sur les médicaments du futur. Cécile Debitus, chercheuse à l'IRD, a trouvé une nouvelle substance active contre la

malaria, tirée d'une éponge trouvée en Nouvelle-Calédonie. Son nom : *l'oceania fistulosa*. La nouvelle molécule testée in vitro s'avère efficace pour stopper ce parasite à l'origine de 1,5 à 2,7 millions de décès par an. C'est un formidable espoir thérapeutique, mais là aussi, des expériences in vivo sont indispensables avant de voir ce médicament apparaître sur le marché. Plus près de nous, à Roscoff en Bretagne, le docteur Laurent Meijer du CNRS a baptisé la roscovotine, une molécule surprenante contre le cancer, provenant d'une étoile de mer, la *marthasteria glacialis*, vivant dans la Manche. Cette molécule, qui bloque la croissance des cellules cancéreuses sans affecter les cellules saines, est utilisée contre le cancer du sein et du poumon. Les premiers tests thérapeutiques sont en cours.

L'alchimie des espèces marines

La mise au point de nouveaux médicaments ne peut se faire sans la recherche fondamentale, essentielle pour appréhender et comprendre les mécanismes chimiques de ces organismes marins. Bernard Banaigs est chercheur à l'Inserm à Perpignan (Institut national de la santé et de la recherche médicale), il mesure le chemin à parcourir avant de dévoiler les secrets de la nature : "Les organismes marins ont fourni aux chimistes depuis une trentaine d'années des substances naturelles, ►

² Actinomycètes : les actinomycètes sont un groupe de bactéries. La plupart d'entre elles se trouvent dans le sol et elles comprennent quelques-uns des principaux acteurs de la vie.

³ In vitro : qualifie un processus biologique observé et étudié en éprouvette ou en laboratoire, dans des conditions artificielles. In vivo : qualifie un processus biologique observé et étudié dans un organisme vivant.



GRÂCE AUX MOLÉCULES QU'IL PRODUIT, LE REQUIN N'EST JAMAIS TOUCHÉ PAR LE CANCER.



► plusieurs milliers de molécules nouvelles d'une grande diversité structurale. Cependant, les fonctions biologiques de ces composés n'ont été que récemment le sujet d'études, avec le développement d'un domaine de recherche à l'intersection de la biologie et de la chimie, l'écologie chimique... Depuis plus de 100 millions d'années, le milieu marin vit en effet une course aux armes chimiques, il est le siège de luttes incessantes entre proies et prédateurs ou entre colonisateurs et colonisés." De l'étude de plusieurs centaines d'espèces qu'observe Bernard Banaigs en plongée et en laboratoire, ressort une intense interactivité chimique de cette vie animale. Par exemple, comment se défendent-elles contre les prédateurs qu'elles ne peuvent fuir, comment occupent-elles l'espace, comment s'organise la compétition pour la nourriture... "La mise en place d'un bouclier chimique pour se protéger des prédateurs, pour se prémunir de l'installation d'autres organismes,

pour faire écran aux rayons ultraviolets et également pour repousser les compétiteurs semble le moyen le plus couramment utilisé par les invertébrés marins pour se protéger." Avec la collaboration du docteur Susanna López-Legentil, plongeuse scientifique elle aussi, les travaux de Bernard Banaigs nous aident à comprendre le déterminisme de tous ces échanges chimiques, ce qui est indispensable à la mise au point de futurs médicaments. Pour l'instant, la plupart des tests s'avèrent sans réel intérêt, mais parfois, la nature ouvre des portes qui peuvent laisser espérer la production de nouvelles molécules. Une seule pourrait suffire à soigner et à sauver des milliers de vies.

Des microbes coriaces

La recherche de nouvelles molécules s'oriente également vers des bactéries trouvées dans les grandes profondeurs. Leur résistance à de telles pressions, alors

La biologiste marine française Susanna López-Legentil expose un tunicate, sorte de larve marine dont la communication chimique avec les autres organismes marins fait l'objet d'études approfondies. Appliquée à l'homme, elle pourrait le mettre à l'abri de nombreuses maladies.

Pharmacopée des profondeurs

Des gélules à base de poisson ogre (anoplogaster cornuta), de la **poudre de diable noir** (melanocetus johnsoni) ou des extraits de "cul de cochon" (chaetopterus). Ce ne sont pas là des recettes de sorcellerie, mais les ingrédients que vous trouverez peut-être demain dans votre pharmacie. Océanographes et pêcheurs ne sont pas seuls à s'intéresser au fond des mers : les **grands groupes pharmaceutiques** y mènent aussi des recherches qui promettent de rapporter gros ! Lorsqu'on sait qu'une mission d'exploration sous-marine coûte jusqu'à **40 000 euros par jour**, on comprend que les industriels soient parmi les seuls à pouvoir financer des études sur le long terme.

Durant ces vingt dernières années, l'exploration des **sources hydrothermales** a permis de découvrir de nouveaux antibiotiques, des substances **anticancéreuses ou anticoagulantes** et des composés contre les algues. L'étude de la faune abyssale pourrait avoir des conséquences sur la biotechnologie. On trouve ainsi autour des cheminées hydrothermales des micro-organismes tels que les archaea, qui subsistent à des températures voisines des 90 degrés ! Les industries spécialisées dans la **biotechnologie** s'intéressent aux enzymes et aux biopolymères qui les composent : grâce à leur analyse, on espère apporter de nouvelles solutions dans l'utilisation des **enzymes** à température élevée (utiles dans l'agroalimentaire), progresser dans la connaissance des biomolécules comme les **acides nucléiques**, mais aussi fabriquer des plastiques naturels pouvant remplacer nos plastiques pétrochimiques.

Hugo Verlomme

À dix mètres de profondeur, le professeur López-Legentil récolte des échantillons de larves dans les eaux espagnoles.



Le requin produit de la squalamine, une molécule efficace contre les cancers de la prostate, des ovaires, ou du colon.

que n'importe quel humain serait transformé en bouillie, épate les chercheurs. Dominique Ribola, ingénieur chimiste, est le fondateur de Seadev, une entreprise de biotechnologie spécialisée dans la valorisation des micro-organismes marins. "En vivant dans des milieux atypiques, les bactéries développent des mécanismes chimiques spécifiques qui leur permettent de vivre là où les autres ne survivraient pas. C'est probablement pour survivre dans cet univers inhospitalier qu'elles produisent des molécules inconnues à la surface", avance le professeur Ribola. "Ces bactéries survivent dans notre laboratoire, à une température de vingt degrés et à une pression 200 à 400 fois plus faible qu'au fond de la mer", ajoute-t-il. Parmi ces milliers de souches de bactéries dénichées en profondeur, quelques dizaines semblent avoir un intérêt pour les biotechnologies. Elles pourraient notamment trouver des applications industrielles dans la production de molécules marines actives dans la fabrication de plastiques biodégradables, de peintures antifouling pour les coques de bateaux non dommageables pour l'environnement, d'anti-âge, ou bien encore d'anti-inflammatoires. En

valorisant ces bactéries issues de la recherche sous-marine de l'Ifremer, Dominique Ribola ouvre des portes fascinantes dans le domaine de la biotechnologie et de la biomédecine. "La mer, qu'on voit danser le long des golfes clairs", chantait Charles Trenet, offre à l'homme des possibilités extraordinaires pour la fabrication des médicaments de demain, un potentiel dépassant peut-être celui d'origine terrestre. ●



Alexis Duclos

Photographe sur les grands conflits des années 80, Alexis s'investit désormais davantage sur des sujets touchant à la mer et à l'environnement, notamment à travers sa passion de la plongée sous-marine.

Sites Internet :

www.scripps.edu
www.inserm.fr
<http://cmhc.ucsd.edu>
www.nereuspharm.com/introduction.shtml
www.icpconcepts.com
www.ifremer.fr/exocetd/gb/about.htm
www.ifremer.fr/anglais/
www.seadev.fr
www.ird.fr
www2.cnrs.fr/en/8.htm
www.gazettelabo.fr/2002archives/prives/1998/28texinfine.htm