



A large flock of seabirds, possibly terns, is captured in flight over a deep blue body of water. The birds are scattered across the frame, with some in sharp focus and others blurred, creating a sense of movement and a large gathering. The water's surface is textured with small ripples, and the overall color palette is dominated by various shades of blue.

**Biotechnologies
qui êtes-vous ?**



Biotechnologies : qui êtes-vous ?

*La mer est un immense désert où l'homme n'est jamais seul
car il sent frémir la vie à ses côtés*
Jules Verne

La mer nourrit mais la mer peut également soigner et guérir. Poissons, micro- et macroalgues, crustacés, éponges, coraux... autant de sources marines pour des molécules isolées, caractérisées et déjà utilisées, que ce soit dans le domaine de l'agroalimentaire, de la cosmétique que celui de la santé. Ce chapitre aborde quelques exemples de ces molécules de la mer et de leurs applications.

L'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) a défini en 2005, les biotechnologies comme étant « l'application de la science et de la technologie aux organismes vivants, à d'autres matériaux vivants ou non vivants, pour la production de savoirs, biens et services ».

Les biotechnologies sont un champ d'investigation multidisciplinaire. Elles résultent d'un mariage entre la science des êtres vivants – la biologie – et un ensemble de techniques nouvelles issues d'autres disciplines, telles que la microbiologie, la biochimie, la chimie, la physico-chimie, l'ingénierie, la génétique, la biologie moléculaire, la bioinformatique...

Dans un effort de simplification didactique et de rationalisation, il a été proposé de classer les biotechnologies selon cinq couleurs.



■ Page précédente

L'envol des biotechnologies marines



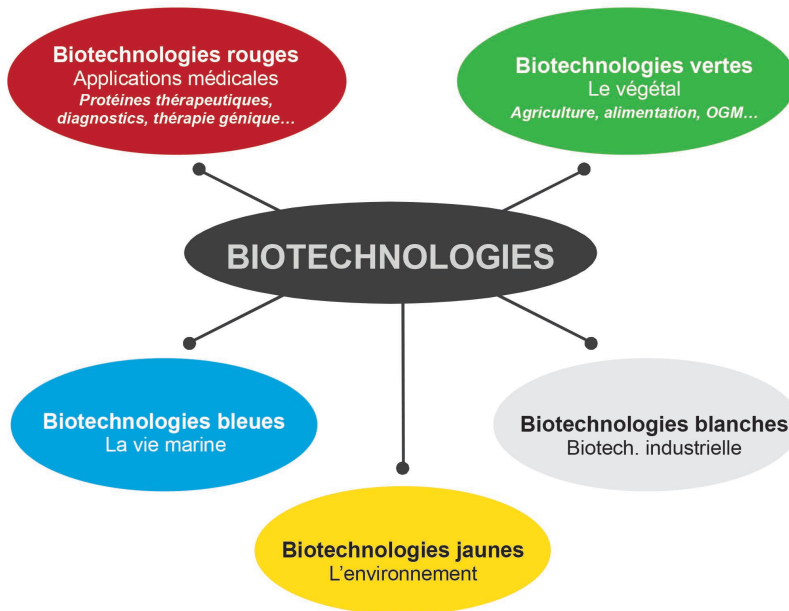
■ Importance des produits naturels marins en biotechnologie

Les océans sont une richesse inestimable pour l'homme, ils lui procurent nourriture, énergie et eau. Ils sont le gagne-pain de millions de personnes à travers le monde. Enfin, ils offrent les principales voies de circulation autour de notre planète et participent, de manière considérable, à l'équilibre de son climat.

Si l'homme interagit avec le milieu terrestre et les plantes depuis près de 3 000 ans, la connaissance du milieu marin, dans sa globalité, est beaucoup plus récente. Le développement de l'exploration *in situ* du milieu profond ne date réellement que des années 1940 ! N'oublions pas que ce seul domaine abyssal est le plus grand écosystème de notre planète puisqu'il s'étend depuis le talus continental (profondeurs comprises entre 100 et 200 mètres) jusqu'aux plus grandes profondeurs de l'océan avec 11 020 mètres de profondeur dans la fosse des Mariannes (nord-ouest de l'océan Pacifique). Il couvre les deux tiers de la surface du globe et représente, en volume, 62 % de la biosphère. Le milieu marin est également un milieu bien spécifique de par sa chimie. Outre des teneurs variables en sels, les eaux marines sont riches en halogènes avec le chlore comme élément dominant, le brome, l'iode et le fluor mais elles sont également riches en sulfates. Ces caractéristiques chimiques peuvent conditionner les équipements enzymatiques de nombreux macro- et microorganismes et se retrouver dans la composition chimique d'un grand nombre de substances naturelles synthétisées par ces organismes.

Contrairement au milieu terrestre, les organismes marins ont une très large distribution géographique. Ils ont dû s'adapter aux différentes conditions écologiques rencontrées. Schématiquement, ils se répartissent entre le pelagos – organismes vivant dans la colonne d'eau (plancton, poissons, méduses...) – et le benthos – organismes vivant sur le fond – fixés comme les algues ou les coraux, ou libres, comme les crustacés, mollusques ou autres échinodermes. Ces organismes benthiques vivent souvent en fortes interactions et, du fait de

Les **termes en bleu** sont définis dans le glossaire en fin d'ouvrage.



Les cinq couleurs des biotechnologies

- Les **biotechnologies rouges** concernent le secteur de la santé et, notamment, la recherche et le développement de nouvelles molécules dites bioactives.
- Les **biotechnologies vertes** (agriculture, alimentation...) regroupent également les transgénèses végétales (OGM) sur lesquelles se focalisent les réticences envers des risques de dissémination non contrôlée de gènes.
- Les **biotechnologies blanches** proposent, dans des conditions en milieu confiné (et donc sans risques de dissémination), l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés ou non, ou encore d'**enzymes**, pour la production de composés d'intérêt.
- Les **biotechnologies jaunes** rassemblent toutes les biotechnologies se rapportant à la préservation et à la protection de l'environnement et au traitement, ou à l'élimination, des pollutions (ex : **bioremédiation**, biodétoxification...).
- Les **biotechnologies bleues** — ou biotechnologies marines — occupent dans cette classification, une place particulière : elles concernent la valorisation du potentiel incommensurable, et surtout très peu connu, des mers et des océans ; un écosystème qui, à lui seul, couvre plus de 70 % de notre planète. La connaissance de ce milieu est encore bien moindre que celle du milieu terrestre, donc est tout naturellement source de découvertes.

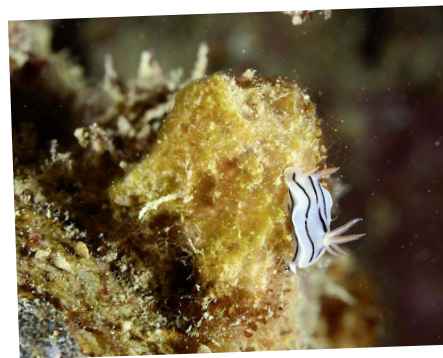
Il conviendrait peut-être également de considérer le milieu marin comme une ressource plus qu'un secteur spécifique des biotechnologies, tant il peut contribuer à tous les autres secteurs des biotechnologies.



leur faible mobilité, ils ont dû mettre en place des défenses chimiques pour survivre et se développer. Quelques-uns de ces organismes, comme les spongiaires, sont des organismes dépourvus de coquilles. Ils renferment un squelette de spicules siliceux, calcaires ou de fibres de spongine, rarement suffisant pour les protéger des prédateurs (poissons, échinodermes, nudibranches...). Ils ne doivent alors leur protection qu'en développant leurs propres armes chimiques.

C'est cette capacité de réponse à des environnements hostiles qui constitue une base de recherche de molécules à forte activité biologique : « Le poison pour tuer le poison ». Ces molécules doivent être très efficaces à très faibles concentrations, du fait d'une dilution possible. Le milieu marin recèle ainsi les toxines les plus puissantes connues à ce jour comme les palytoxines, les saxitoxines, la tétrodotoxine ou les ciguatoxines par exemple. Ces molécules, très complexes, sont élaborées par les organismes pour agir sur des cibles bien précises. Mais conséquences négatives, certaines d'entre elles sont aussi responsables de graves problèmes de santé publique, notamment par ingestion de fruits de mer (saxitoxines) ou de poissons (intoxication par le fugu au Japon ou ciguatera dans les régions coralliennes). Les palytoxines ont été mises en évidence dans le corail mais aussi dans des algues rouges, anémones de mer, et récemment dans des dinoflagellés. Il s'agit des toxines non peptidiques les plus complexes dont la structure a été élucidée à ce jour. Ces toxines sont à l'origine d'effets graves par exposition cutanée ou oculaire. Toutes ont un intérêt, celui de pouvoir être utilisées comme outils de laboratoire pour la compréhension de phénomènes cellulaires et physiologiques.

Les organismes marins possèdent un potentiel immense de synthèse de molécules originales d'intérêt biotechnologique. Selon l'United States Environmental Protection Agency (US EPA), il existerait près de 178 000 espèces marines qui se diviseraient en 34 phyla (embranchements). On estime à ce jour que moins de 5 % de ces espèces ont fait l'objet d'études quant à un éventuel potentiel de développement biotechnologique ! L'intérêt de ces organismes se situe dans tous les domaines des **biotechnologies**. Les molécules synthétisées peuvent constituer des modèles moléculaires pour l'élaboration de produits, notamment pour la santé humaine ou l'environnement. Ces molécules naturelles peuvent être modifiées pour les rendre, soit plus actives, soit moins toxiques.



Exemples de nudibranches (Tahiti). Une molécule anti-tumorale dont la « Kahalalide F » a été extraite de spécimens hawaïens d'*Elysia rufescens* (en haut). Elle est actuellement testée dans le traitement de certaines tumeurs chez l'homme



■ Que serait notre quotidien sans biotechnologies ?

Aperçu très général des applications majeures des organismes marins		
Domaines d'application	Organismes considérés	Exemples de molécules et produits
Cosmétologie Dermo-cosmétologie	Macro- et microalgues, cyanobactéries, bactéries, champignons, crustacés...	Peptides, exopolymères, enzymes, composés antimicrobiens, pigments...
Environnement	Macroalgues, microalgues cyanobactéries, bactéries, crustacés	Molécules <i>antifouling</i> et antibiofilm bioremédiation : biopolymères (PS, EPS, PHA, polyphosphates)...
Industrie pétrolière	Bactéries	Exopolymères, glycolipides, biosurfactants...
Agroalimentaire	Tous organismes	Enzymes, biopolymères, pigments...
Pharmacologie/Santé	Tous organismes	Principes actifs...

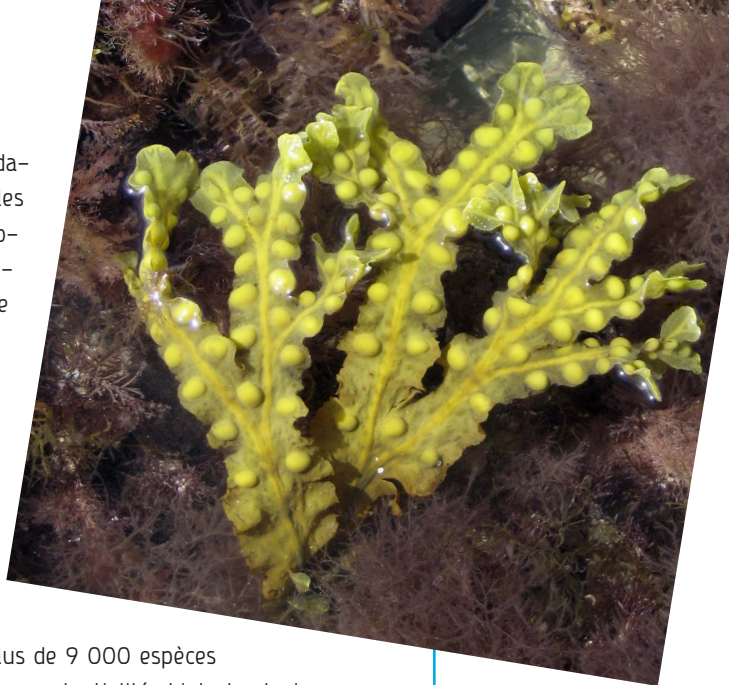
PS : polysaccharide ; EPS : exopolysaccharide ; PHA : polyhydroxyalcanoate

Voici quelques exemples de leur utilité dans ce quotidien. L'exploitation des ressources marines remonte au début de l'humanité avec, en tout premier lieu, la pêche et les algues. De nos jours, qui n'a pas entendu parler des oméga-3, oméga-6... bons pour le cœur, bons pour le cholestérol, bons pour notre santé et notre système cardio-vasculaire ! Une des principales sources de ces acides gras polyinsaturés (EPA = acide eicosapentaénoïque, DHA = acide docosahexaénoïque) n'est-elle pas la consommation de produits de la mer, en particulier de certains poissons ? Il convient d'être prudent car l'exploitation excessive de cette dernière ressource peut, à moyen terme, poser problèmes quant à la disponibilité de ces acides gras. D'où l'intérêt de l'aquaculture et de la recherche de nouvelles sources comme les microalgues et microorganismes contenant ces composés afin d'en pérenniser la production. C'est un autre débat.

Si ces acides gras polyinsaturés constituent une première réponse à une demande sociétale croissante, nous ne consommons et n'utilisons pourtant que moins de la moitié de ce que nous retirons des océans. Il peut donc s'avérer intéressant de chercher à valoriser l'autre moitié. Les déchets, comme les peaux, les viscères et les cartilages, peuvent être utilisés en alimentation animale. Il est possible également d'utiliser le potentiel d'enzymes spécifiques

ou d'hydrolysats qui résultent de la dégradation enzymatique contrôlée de molécules biologiques. Enfin, l'hydrolyse de macromolécules comme les protéines ou les polysaccharides, conduit à la production de peptides et d'**oligosaccharides** pouvant présenter des activités biologiques intéressantes et permettre des applications en santé humaine. C'est ce que l'on appelle la valorisation des co-produits de la pêche. On pourrait presque dire que dans le poisson tout est bon !

Les algues connaissent depuis plusieurs années un fort développement au regard de la diversité des espèces (plus de 9 000 espèces répertoriées à travers le monde) et de leurs potentialités biotechnologiques. Si l'on remonte le temps, l'utilisation des macroalgues marines dans l'alimentation ou comme engrais (source d'azote, de carbone et d'oligo-éléments) est très ancienne. Cette utilisation a été retrouvée dès le IV^e siècle au Japon, puis chez certaines populations d'Europe et d'Amérique. Elles étaient également utilisées dans la fabrication du verre au XVI^e siècle, comme source d'iode à partir du XIX^e siècle, et enfin dans l'industrie des colloïdes dès le début du siècle dernier. L'utilisation de ces composés, en particulier à travers les composés de la paroi des algues tels les alginates, carraghénanes, agar, etc., comme additifs texturants et auxiliaires technologiques (connus sous les codes européens E400, E404, E407, E406...) en est le meilleur exemple. Mais bien d'autres composés issus de ces macroalgues marines possèdent des activités spécifiques exploitables dans le domaine de la cosmétique, de la nutrition (animale et humaine) et de la santé. Citons comme exemples, les protéines, peptides et acides aminés, les acides gras polyinsaturés, les vitamines, pigments et composés polyphénoliques, et surtout les polysaccharides et oligo-saccharides qui suscitent un grand intérêt compte tenu de leurs propriétés biologiques maintenant avérées. Il en est ainsi des propriétés hémostatiques, du reflux gastro-œsophagien (acide alginique et alginates) ou encore de l'hyperphosphorémie (carraghénanes).



Algue brune
(*Fucus vesiculosus*)



Algue rouge
(*Dilsea carnosa*)



Algue verte
(*Codium tomentosum*)

Que dire des microalgues qui, selon les estimations, varient de 200 000 à plus d'un million d'espèces ! Les microalgues sont également connues de très longue date. Les scientifiques ont découvert que les Aztèques au Mexique consommaient le phytoplancton. Certains peuples d'Afrique en faisaient tout autant avec la spiruline pour sa valeur nutritionnelle et ses nombreuses vitamines antioxydantes et β (Bêta)-carotène. Cette grande diversité permet d'imaginer un vaste panel d'applications pour de nombreux secteurs industriels. L'industrie pharmaceutique, l'industrie cosmétique, l'alimentation animale mais également humaine, les fertilisants, l'environnement, et plus récemment le domaine de l'énergie et des biocarburants, sont autant de pistes de valorisation prometteuses pour ces microorganismes marins.

La chitine est un autre exemple de molécule marine à fort potentiel et aux multiples applications. Sa teneur varie de 15 à près de 40 % dans les crevettes, crabes, homards, langoustines et krill. Sa modification *via* une déacétylation, conduit au chitosane soluble dans l'eau. Ces deux polymères, ainsi que leurs éventuels dérivés ont, d'ores et déjà, trouvé des applications dans l'agro-alimentaire, comme antimicrobiens, dans les films alimentaires, et dans le

Production d'un pigment violet par une algue (*Zygonium ericetorum*) se développant en milieu acide (Yellowstone National Park, États-Unis), pigment probablement utilisé par cette algue comme « crème solaire »





traitement de l'eau. Du fait de leur absence de toxicité et d'une bonne solubilité, les oligosaccharides obtenus par dépolymérisation de la chitine ou du chitosane, retiennent, et ce depuis plusieurs années, l'attention du monde médical, pour leurs propriétés antimicrobiennes, antioxydantes, immunostimulantes, anticholestérol, anticoagulantes et même anticancéreuses.

De nombreux ouvrages ont déjà été consacrés à cette bioressource marine (produits de la mer, macro- et microalgues, chitine...). Il est fort à penser que d'autres molécules seront isolées de ces différentes sources et exploitées dans un futur proche.

Quand on pense molécule, on pense souvent « principe actif », médicament, biomédicament ou, en parlant du milieu marin, « médicament de la mer ». D'une manière générale, plus de 60 % des molécules possédant des activités biologiques (qualifiées de molécules bioactives) ont une origine naturelle, qu'elles soient considérées à l'état natif ou après modifications, ou encore basées sur des structures moléculaires identifiées chez les organismes vivants. De 1981 à 2008, près de 60 à 70 % des molécules anti-infectieuses ou utilisées dans le traitement de cancers, avaient cette origine naturelle ! Cette tendance s'est poursuivie entre 2008 et 2013.

Les premières études sérieuses sur les bioressources marines comme sources de métabolites bioactifs, remontent au début des années 1960 seulement. La première découverte d'un principe actif d'origine marine date de la fin des années 1950 avec la caractérisation de nucléosides dans des éponges marines. La synthèse chimique de dérivés de ces molécules a conduit à des actifs comme la vidarabine (Vira-A®) ou la cytarabine (Cytosar-U®), utilisées depuis plusieurs années, comme antiviraux et anticancéreux. Il faut citer également la ziconotide (Prialt®), isolée à partir d'un cône marin présent dans le Pacifique et l'océan Indien, qui s'est révélé être un puissant antidouleur, et le Yondelis®, un alcaloïde isolé d'une ascidie et utilisé dans le traitement de certains cancers. À ce jour, 4 molécules seulement ont été approuvées par la Federal Drug Administration (FDA), États-Unis ou par l'Europe, mais 13 autres molécules sont dans les différentes phases cliniques (phases I, IIa, IIb et III)

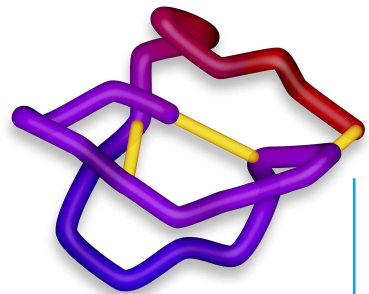


Les crabes sont une source de chitine



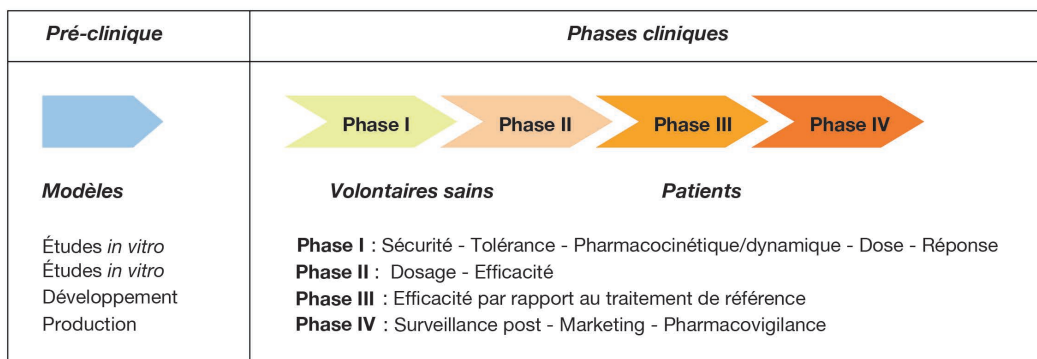
conduisant *in fine* à une demande d'autorisation de mise sur le marché et à une commercialisation. Près de 600 molécules d'origine marine ont démontré des activités antitumorales intéressantes (au stade du laboratoire). Sept cents autres ont été décrites comme présentant une activité biologique comme antiviraux, immunomodulateurs, antibiotiques, antifongiques, anti-inflammatoires, inhibiteurs enzymatiques ou substances agissant sur le système cardiovasculaire ou le système nerveux.

L'intérêt du milieu marin pour les biomédicaments est donc évident. La littérature scientifique s'enrichit régulièrement de résultats liés à la découverte de nouveaux métabolites bioactifs d'origine marine. Plus de 20 000 produits d'origine marine ont été répertoriés à ce jour. Plusieurs centaines de brevets relatifs aux seules activités biologiques de ces produits ont été déposées au cours des dernières années. De plus, et de manière fort intéressante, les analyses statistiques indiquent une plus forte probabilité de réussite avec les molécules marines : 1 molécule sur 10 000, isolée du milieu terrestre,



Formule de la ziconotide : molécule complexe composée de 21 acides aminés (CKGKGAKCSRLMYDCTGSCRSGKCG).
C : cystéine, K : lysine, G : glycine,
A : alanine, S : sérine, R : arginine,
L : leucine, M : méthionine, Y : tyrosine,
D : acide aspartique, T : thréonine®

Conus magus synthétisant un antidouleur, la ziconotide (Prialt®)



Le long chemin d'un principe actif avant son autorisation de mise sur le marché et sa commercialisation

De la molécule bioactive à son autorisation de mise sur le marché (AMM)

Qu'elle soit d'origine naturelle, résultant de l'**hémisynthèse** ou de la synthèse chimique, toute molécule présentant une activité biologique destinée aux traitements de différentes pathologies, va devoir passer par une série de cribles qui peuvent s'avérer longs et onéreux, avant une décision finale d'autorisation de mise sur le marché. Après validation de nombreuses études préliminaires menées en laboratoire (reproductibilité, cytotoxicité...), la démarche globale est divisée en trois phases :

- La **phase I** est destinée à tester la tolérance et les premières doses minimales pharmacologiquement actives. Elle sont réalisées chez le volontaire sain (avec quelques exceptions comme pour les anticancéreux).
- La **phase II** est la phase d'identification de l'efficacité et de la tolérance de la molécule. Pendant cette phase, on cherche également à déterminer la (ou les) dose(s) optimale(s). On parle parfois de phases IIa et IIb, selon qu'elle se déroule chez des volontaires sains ou des patients, ou qu'elle soit en ouvert (sans « groupe contrôle ») ou en double insu *versus* placebo. Le nombre de patients est encore relativement restreint.
- La **phase III** est la phase de réalisation des grands essais *versus* placebo, avec parfois plusieurs doses, ou *versus* le produit de référence. Cette phase est destinée à démontrer, sur de grands effectifs, l'efficacité et la tolérance du produit. En parallèle, il peut être réalisé des essais chez des populations particulières en fonction de la pathologie visée et de la population cible : insuffisants rénaux ou hépatiques, personnes âgées, par exemple.

Après l'obtention de l'**AMM**, il est possible de mettre en œuvre des études dites de phases IV, destinées à vérifier la tolérance du produit en utilisation à grande échelle, et à identifier de nouvelles indications.

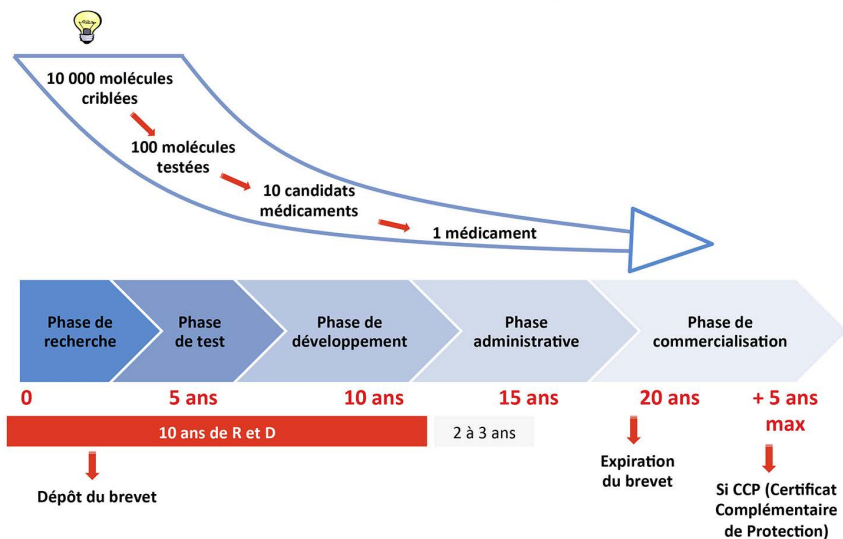
Exemples de métabolites secondaires marins avec applications dans le domaine de la santé					
	Composé	Origine	Type de molécule	Nom commercial	Domaine
AMM	Cytarabine, Ara-C	Éponge	Nucléoside	Cytosar-U®	Cancer
	Vidarabine, Ara-A	Éponge	Nucléoside	Vira-A®	Antiviral
	Ziconotide	Cône	Peptide	Prialt®	Antidouleur
	Trabectédine (ET-743)	Tunicier	Alcaloïde	Yondelis®	Cancer
Phase III	Éribulin Mesylate (E-7389)	Éponge	Macrolide	Non déterminé (ND)	Cancer
	Soblidotine (TZT 1027)	Bactérie	Peptide	ND	Cancer
Phase II	DMXBA (GTS-21)	Ver	Alcaloïde	ND	Schizophrénie
	Plinabuline (NPI-2358)	Champignon	Dikétopipérazine	ND	Cancer
	Plitidepsine	Tunicier	Depsipeptide	Aplidin®	Cancer
	Élisidepsine	Mollusque	Depsipeptide	Irvaléc®	Cancer
	PM1004	Nudibranche	Alcaloïde	Zalypsis®	Cancer
	Tasidotine, Synthadotine	Bactérie	Peptide	ND	Cancer
	Pseudoptérosines	Corail mou	Diterpène glycoside	ND	Cicatrisation
Phase I	Bryostatine 1	Bryozoaire	Polykétide	ND	Cancer/ Anti-Alzheimer
	Hémiasterline (E-7974)	Éponge	Tripeptide	ND	Cancer
	Marizomib Salinosporamide A	Bactérie	γ -lactame- β -lactone	ND	Cancer

obtiendrait une autorisation de mise sur le marché, alors qu'en milieu marin, cette prévision serait de 10 pour 10 000 ! Mais attention, un tout petit nombre de ces substances actives est (ou sera) exploité à des fins pharmacologiques car la molécule doit répondre à de nombreux critères : activité, stabilité, absence de toxicité, mais aussi disponibilité. Et que le chemin est long entre la découverte du principe actif et son utilisation par le malade.

Même si cette recherche est engagée depuis simplement quelques décennies, elle a clairement démontré toute l'importance des organismes marins comme sources de nouvelles molécules bioactives.

La recherche dans le temps

De 10 000 molécules criblées à une seule qui parviendra à passer toutes les étapes de tests et d'essais cliniques. Le chemin de l'innovation au malade est long (12 ans en moyenne), complexe et coûteux.



Du criblage de molécules naturelles à l'utilisation en tant que médicament. De nombreuses années de patience, d'espoirs et parfois de déceptions !



Ecteinascidia turbinata, ascidie synthétisant le Yondelis®, alcaloïde utilisé pour le traitement de certains cancers

