

La biodiversité marine et le médicament : espoirs, réalités et contraintes

Bernard Banaigs et Jean-Michel Kornprobst

Résumé La plus grande partie de la biodiversité de la vie sur la planète Terre se situe dans les océans avec 34 des 36 phyla existants représentés. Cette forte biodiversité s'accompagne d'une exceptionnelle chimiodiversité. Les organismes marins, vivants dans un milieu hautement compétitif, produisent des métabolites secondaires uniques qui ont des rôles écologiques essentiels à l'équilibre des biotopes (compétition pour l'espace, colonisation des surfaces, défense contre la prédation, séduction pour la reproduction). Ces interactions chimiques sont à l'origine d'une exceptionnelle chimiodiversité qui mobilise un nombre croissant d'équipes de recherche, académiques ou privées, dans le monde. Plus de douze mille métabolites secondaires nouveaux ont ainsi été caractérisés dans des organismes marins durant ces trente dernières années. Parmi ces composés, des molécules à activités pharmacologiques ont été découvertes, essentiellement dans des invertébrés, et sont en phase d'essais précliniques ou cliniques.

Mots-clés Organismes marins, substances naturelles marines, métabolites secondaires, médicaments d'origine marine.

Abstract **Drugs from the sea: hopes, reality, obstacles**
Although life diversity on earth is great, oceans are the centre of global biodiversity, with 34 of the 36 phyla of life represented. The rich biodiversity of the marine environment represents an enormous resource for a wide array of interesting chemistry (biodiversity = chemical diversity). Ecological pressures, including competition for space, the fouling of the surface, predation and successfully reproducing have led to the evolution of unique secondary metabolites with various biological activities. The last thirty years have seen an explosive growth of natural products from marine organisms that have been characterised by the isolation of unusual structures with no precedent in terrestrial natural products. Many of these compounds have successfully advanced to the late stages of preclinical and clinical trials.

Keywords Marine organisms, marine natural products, secondary metabolites, drugs from the sea.

C'est l'histoire d'un étudiant...

Le 12 juin 1979 Michael McIntosh, un thésard du professeur B. Olivera (Salt Lake City, Utah), observe le comportement atypique d'une souris après l'injection du venin de *Conus magus*, un mollusque marin récolté aux Philippines. La souris est agitée de tremblements convulsifs, le « shaker syndrome » qui n'avait été décelé qu'avec le venin d'un autre cône, le cône géographe (*C. geographus*) responsable de quelques accidents graves survenus à des plongeurs imprudents. Ces coquillages carnassiers chassent leurs proies à l'aide d'une « sarbacane » naturelle qui projette des harpons microscopiques enduits de venin. Ces conotoxines sont d'autant plus redoutables que la proie est plus mobile, les cônes vermivores sont moins dangereux que les cônes piscivores tels que *C. geographus* et *C. magus*. Sans s'en douter, Michael McIntosh venait de découvrir une toxine qui allait rapidement devenir un analgésique nouveau, non opioïde, environ mille fois plus puissant que la morphine, et désormais connu sous le nom de Ziconotide (SNX-111, Prialt™)⁽¹⁾ [1-2].

La biodiversité est à l'origine de nombreux médicaments [3-10]

Rechercher des médicaments dans la nature ou des substances susceptibles de conduire à de nouveaux médicaments n'est pas original en soi, c'est ce que les Hommes font depuis la nuit des temps. C'est par de très longues observations et de nombreux essais que les plantes les plus efficaces pour tel ou tel type d'affection ont pu être sélectionnées, et c'est par la transmission orale de ces savoirs que sont nées les pharmacopées traditionnelles. La quasi-totalité des médicaments issus de substances naturelles provient de plantes, d'organismes ou de micro-organismes terrestres (quinine, aspirine, pénicilline...). Cette piste des plantes médicinales accessibles à l'Homme, très utile pour découvrir de nouveaux principes actifs, n'est que rarement utilisée pour les organismes marins. Quelques exemples viennent du *Pen t'sao* chinois (2400 avant J.-C.) dans lequel un chapitre est dédié aux vertus des algues présentes sur les zones côtières et donc faciles d'accès. Depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale, les techniques d'exploration du milieu marin ont fait des progrès

considérables et il est désormais possible d'étudier *in situ* et de récolter n'importe quel organisme à n'importe quelle profondeur. C'est ce qui a permis de développer la recherche de substances marines d'intérêt thérapeutique, la biodiversité étant beaucoup plus grande dans l'océan que sur terre.

Pourquoi ? Parce que la vie est apparue dans les mers. Quelques groupes zoologiques et botaniques se sont progressivement adaptés à l'eau douce par les estuaires et dans les rivières, et parmi ces groupes, quelques-uns seulement ont su s'adapter à la vie aérienne. La biodiversité marine est donc beaucoup plus riche que la biodiversité terrestre⁽²⁾. Au bilan, l'océan mondial avec 71 % de la surface totale du globe renferme 80 % des ordres zoologiques, mais seulement 15 % des espèces.

Cette biodiversité marine est la source d'une incroyable chimiodiversité. Un exemple bien connu est celui des végétaux marins rouges et bruns qui n'ont aucun équivalent terrestre et dont on utilise les polysaccharides comme additifs alimentaires. Les sigles E401 à E407, mentionnés sur les emballages de nombreux produits laitiers, de sauces, de crèmes..., désignent des polysaccharides très différents de la cellulose ou de l'amidon. Connus sous les noms d'alginate (E400-E405), d'agars (E406) ou de carraghénanes (E407), ils possèdent la propriété d'épaissir ou de gélifier l'eau ou le lait sans apporter de calories [11].

La chimiodiversité est également très grande chez les invertébrés marins. La capacité à synthétiser des médiateurs chimiques impliqués dans la défense et la compétition interspécifique est particulièrement développée chez les animaux sessiles, vivant toujours fixés au substrat comme le sont les végétaux, ou les animaux à faible mobilité. La plupart des invertébrés marins (coraux, éponges, ascidies...) ont en effet un mode de vie fixé et sont, d'un point de vue écologique, analogues aux végétaux. Ils sont immobiles et beaucoup sont photosynthétiques par le biais des micro-organismes symbiotiques qu'ils renferment. Souvent incapables de réponses comportementales mécaniques à une agression, si certains sont pourvus de protection physique ou de caractéristiques morphologiques (coquille, épines, camouflage...) pour se protéger des prédateurs, compétiteurs ou autres organismes pathogènes, beaucoup ont recours aux armes chimiques. Pour ces animaux fixés, la signalisation visuelle a perdu de son intérêt et de très nombreux invertébrés ne possèdent pas d'organe de vision. La fonction vectrice de l'eau où s'exerce diffusion et dispersion avec une grande facilité, favorise l'établissement de barrières chimiques dressées à l'aide de substances qui réduisent la valeur nutritive des tissus, qui sont désagréables au goût (antipalatabilité), toxiques ou qui empêchent la fixation des larves (antifouling). Ces substances de défense (allomones) participent, au même titre que les kairomones (substances attractantes ou avertisseurs de danger dans une action interspécifique) et les phéromones (action intraspécifique), à la mise en place des systèmes de communication chimique qui constituent un élément indispensable aux relations intra- et interspécifiques dont l'étude relève du domaine de l'écologie chimique [12]. Le bilan de la chimiodiversité marine dans la recherche du médicament a été très bien résumé par Russel Kerr qui estime que « *the success rate of finding a new active chemical is 500 times higher in marine organisms than from terrestrial sources* »⁽³⁾.

Les premiers succès de la pharmacologie marine

La recherche de nouveaux médicaments dans le milieu marin a connu un développement considérable depuis une trentaine d'années grâce à une découverte majeure qui a été faite dans les années 1950 et qui a rapidement conduit à des médicaments toujours utilisés de nos jours : les analogues de nucléosides. Au début des années 1950, l'américain Bergmann découvrit dans une éponge des Caraïbes, *Cryptotethya crypta*, des molécules extrêmement proches des bases puriques présentes dans les acides nucléiques, dans lesquelles le traditionnel ribose était remplacé par une molécule très voisine, l'arabinose. Après cette découverte, il fut envisagé de perturber les mécanismes naturels faisant intervenir les bases puriques dans la croissance incontrôlée et pathologique des cellules cancéreuses, ou dans les réplifications virales. Les chimistes trouvèrent ainsi dans les arabinosides un nouveau terrain de recherche pour la création de médicaments originaux et deux analogues de synthèse, l'ara-C et l'ara-A, furent rapidement commercialisés, le premier comme antileucémique par la firme Upjohn en 1963, le second comme antiviral par la société Parke Davis en 1969. Il est permis de supposer que la mise au point de l'azidothymidine (AZT) est une autre conséquence de la découverte des arabinosides (figure 1).

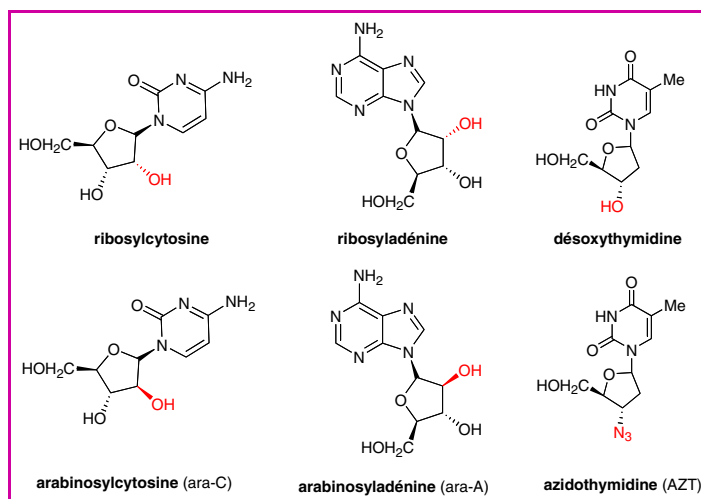


Figure 1.

Où en sommes-nous à l'aube du troisième millénaire ? Après une trentaine d'années de recherche dont l'intensité n'a cessé de croître, le bilan peut être considéré comme satisfaisant dans la mesure où une vingtaine de molécules sont à des stades de développement clinique avancés et donc susceptibles de conduire à de nouveaux médicaments dans les toutes prochaines années (tableau 1). L'exploitation d'une telle richesse passe par une bonne connaissance de la distribution de la biodiversité marine dans son ensemble. Conscientes des enjeux que représente la chimie des substances naturelles marines pour la découverte de médicaments, les équipes de recherche, académiques et industrielles, se livrent à une compétition internationale acharnée. Les domaines thérapeutiques ciblés sont encore disparates et résultent souvent du hasard des intérêts et des moyens. Ainsi, le domaine des antibiotiques a été quelque peu oublié et la recherche de nouveaux peptides antibiotiques dans les invertébrés marins est encore marginale [13-14].

Tableau I - Exemples de molécules d'origine marine ou dérivées de molécules d'origine marine en phase d'essai clinique.

Dénomination	Essai clinique	Origine	Activité	Classe chimique
Ziconotide (SNX-111) (Prialt™)	Phase III Elan/Neurex (E.-U.)	<i>Conus magus</i> mollusque	antidouleur	peptide (ω -conotoxine)
Key hole limpet hemocyanin (KLH, Immucothel®)	Phase III biosyn Arzneimittel GMBH (All.)	<i>Megathura crenulata</i> mollusque	anticancéreux (cancer superficiel de la vessie)	protéine
Neovastat (Æ-941)	Phase III Æterna (Canada)	<i>cartilages de requins</i> poisson	anticancéreux (anti-angiogénèse)	protéoglycane
Ecteinascidine 743 (Yondelis™)	Phase II/III PharmaMar (Esp.)	<i>Ecteinascidia turbinata</i> ascidie	anticancéreux (agent alkylant)	alcaloïde (tétrahydroisoquinoléine)
(R)-Roscovitine (Seliciclib, CYC202)	Phase II Cyclacel Ltd. (G.-B.)	<i>Marthasterias glacialis</i> étoile de mer	antitumoral (poumon, sein, leucémie)	diaminopurine substituée
Déhydrodidemnine B (Aplidine™)	Phase II PharmaMar (Esp.)	<i>Trididemnum solidum</i> ascidie	antitumoral (inducteur de l'apoptose)	depsipeptide cyclique
Bryostatine-1	Phase II OrthoBiotech Products (E.-U.)	<i>Bugula neritina</i> bryozoaire	antitumoral (mélanome)	macrolide
Dolastatine 10	Phase II NCI/Knoll (E.-U., All.)	<i>Dolabella auricularia</i> mollusque	antitumoral	« tétrapeptide »
IPL-576	Phase II Inflazyme/Avantis (Canada, Hollande)	<i>Petrosia contignata</i> éponge	anti-inflammatoire anti-asthmatique	stéroïde (analogue du contignastérol)
Kahalalide F (KHF)	Phase II PharmaMar (Esp.)	<i>Elysia/Bryopsis</i> mollusque/algue verte	antitumoral antiviral	depsipeptide macrocyclique
Manoalide (AGN-190093)	Phase II Allergan (E.-U.)	<i>Luffariella variabilis</i> éponge	antipsoriasis	peroxysesterterpène
Squalamine (Squalamax™) Squalamine lactate (Evizon™)	Phase II Genaera, Nu-gen Nutrition (E.-U.)	<i>Squalus acanthias</i> poisson	antitumoral (ovaire) antibiotique	aminostérol sulfaté
DMXBA (GTS-21)	Phase I/II Taiho Pharmaceuticals Co (Japon)	<i>Amphiporus lactifloreus</i> némete	maladie d'Alzheimer schizophrénie	alcaloïde (analogue de l'anabaséine)
Discodermolide	Phase I Novartis (E.-U.)	<i>Discodermia dissoluta</i> éponge	cytotoxique immunosuppresseur	macrolide
Isohomohalichondrine B	Phase I PharmaMar (Esp.)	<i>Lissodendoryx</i> sp. éponge	cytotoxique	polyéther macrolide
KRN-7000	Phase I Kirin (Japon)	<i>Agelas mauritiana</i> éponge	cytotoxique immunostimulant	glycosphingolipide (analogue des agélasphines)

Tout est bon dans le requin !

L'espèce *Squalus acanthias* (chien de mer, aiguillat, spinny dogfish) est un petit requin dépassant rarement un mètre et ne pesant guère plus de dix kilos, largement répandu sur les talus continentaux de l'hémisphère nord vers 900 mètres de profondeur. Ce requin est actuellement le seul organisme marin qui a déjà conduit à trois spécialités pharmaceutiques, toutes en phase III des essais cliniques. Le Neovastat® (Æ-941), développé par la firme canadienne Æterna, est un anticancéreux par inhibition de l'angiogénèse (formation des néovaisseaux des tumeurs). Isolé à partir d'un extrait aqueux du cartilage de plusieurs espèces, dont *Squalus acanthias* et *Sphyrna lewini* (requin-marteau), le Néovastat® est probablement le premier exemple d'un extrait, et non d'une molécule caractérisée, qui atteint ce stade avancé des essais cliniques. Actuellement testé contre le cancer du rein et le cancer du poumon non-à-petites-cellules, il possède le double avantage de pouvoir être administré oralement et d'être bien toléré par les patients. La squalamine est un autre succès de *Squalus acanthias*. Il s'agit cette fois d'une molécule caractérisée, peu complexe et dont plusieurs synthèses totales ont déjà été brevetées.

Proche du cholestérol, la squalamine s'en distingue cependant par la présence d'un atome d'azote (une molécule de spermidine à la place de l'hydroxyle en β), d'un atome de soufre (un ester sulfurique), et l'absence de double liaison (figure 2).

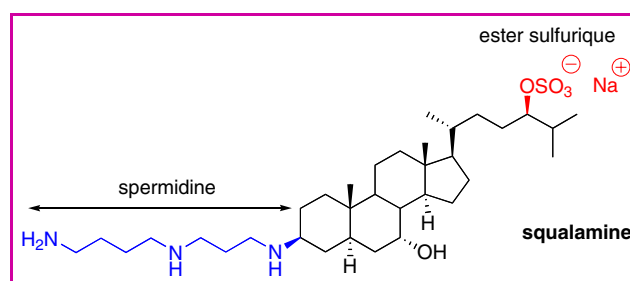


Figure 2.

Anticancéreux par inhibition de l'angiogénèse, la squalamine a conduit à deux spécialités pharmaceutiques : le Squalamax™ (solution aqueuse de squalamine, Nu-Gen Nutrition), et l'Evizon™ (lactate de squalamine, Genaera). L'intérêt pharmacologique de la squalamine est par ailleurs

renforcé puisque son activité anti-angiogénique en fait un bon modèle pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). La squalamine est également un antibiotique à large spectre dont l'activité est comparable à celle de l'ampicilline.

... mais aussi chez les invertébrés

Le *tableau 1* montre que plusieurs phyla⁽⁴⁾ d'invertébrés marins sont également à l'origine de substances qui sont en phase finale d'essai clinique. Les invertébrés fixés qui sont dotés de moyens chimiques de défense sont parmi les plus recherchés pour la détection d'activités biologiques, c'est notamment le cas pour de nombreuses espèces d'éponges, de cnidaires, de bryozoaires et d'ascidies. Cependant, si le fait d'être fixé à vie sur un support est un bon critère de choix, plusieurs invertébrés mobiles ont également fourni des molécules susceptibles de devenir des médicaments. C'est le cas de la DMXBA (GTS-21), un alcaloïde de synthèse apparenté à l'anabaséine, une toxine paralysante du ver némerte *Amphiporus lactifloreus*, elle-même apparentée à la nicotine [15]. La DMXBA (diméthoxybenzylidène anabaséine), agoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (AChR), est considérée comme prometteur pour le traitement de la maladie d'Alzheimer (*figure 3*).

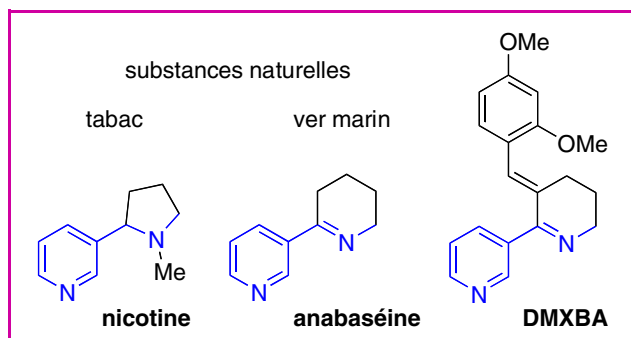


Figure 3.

Cet exemple illustre la démarche souhaitée pour la mise au point de nouveaux médicaments d'origine naturelle. Après avoir caractérisé la substance active isolée d'un organisme, celle-ci sera, dans la mesure du possible, reproduite par synthèse organique. Cet modèle moléculaire servira ensuite de base à l'élaboration de plusieurs générations d'analogues dans l'espoir d'en trouver un plus actif, mieux toléré, et produisant le minimum d'effets secondaires. Cette démarche permet de s'affranchir du problème épineux de l'approvisionnement (récolte massive ou culture des organismes marins). C'est cette approche qui a conduit à la découverte du KRN-7000, un glycolipide de synthèse obtenu en cherchant à améliorer les propriétés antitumorales des agélasphines isolées d'une éponge japonaise du genre *Agelas*. La présence d'un α -galactose confère aux

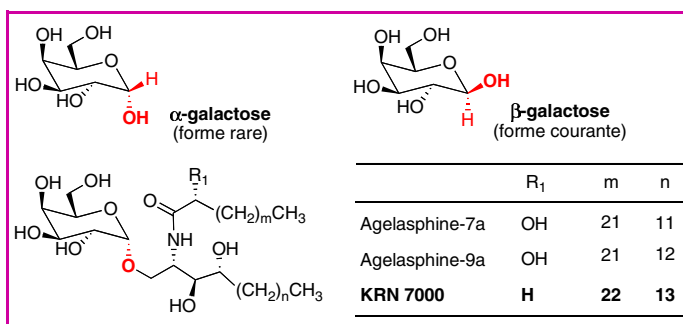


Figure 4.

agélasphines leurs propriétés immunostimulantes dont l'étude approfondie a conduit à la synthèse du KRN-7000 qui est en phase I/II des essais cliniques (*figure 4*) [16].

La découverte des agélasphines et la mise au point du KRN-7000 ont par ailleurs soulevé un problème important dans l'approche de la détection des activités antitumorales. La démarche traditionnelle consiste à commencer par des tests de cytotoxicité *in vitro* pour vérifier si une substance donnée est capable de bloquer la prolifération des cellules cancéreuses. Lorsque ces tests sont considérés comme suffisamment positifs, une série de tests *in vivo* permet de vérifier que le produit conserve son activité sur des souris de laboratoire, les tests *in vivo* sont donc presque toujours réalisés après les tests *in vitro*. Dans le cas des agélasphines, les tests ont été réalisés simultanément *in vitro* et *in vivo* sur des souris greffées avec le mélanome B16 et c'est ainsi que l'activité antitumorale par immunostimulation, sans cytotoxicité *in vitro*, a été décelée⁽⁵⁾. Il est donc probable que de nombreuses molécules ont été abandonnées parce que leur cytotoxicité *in vitro* était nulle ou trop faible⁽⁶⁾.

C'est également en utilisant le modèle naturel de l'isopentényladénine, caractérisée en étudiant le cycle cellulaire des oocytes d'une étoile de mer commune en Bretagne, *Marthasterias glacialis*, que l'équipe française de Laurent Meijer, par un travail de pharmacomodulation, a découvert l'olomoucine et la roscovitine [17]. Toutes deux inhibent les protéines kinases cycline-dépendantes (CDK1/cycline B, CDK2/cycline E et CDK5/p25). La roscovitine est actuellement en phase II des essais cliniques (Cyclacel) pour divers types de cancers (poumon, sein, leucémies), en phase I contre la glomérulonéphrite, et en phase préclinique dans des modèles animaux de diverses maladies neurodégénératives (Alzheimer, Niemann-Pick type C, accidents vasculaires cérébraux) et comme antiviral (herpès, HIV) [18].

Problèmes posés par la disponibilité biologique

L'obtention de centaines de grammes d'un composé actif pour les différentes phases d'essais cliniques est un réel problème quand la molécule ne peut être obtenue par synthèse, et un des principaux freins au développement d'un médicament de la mer. L'Aplidine™,

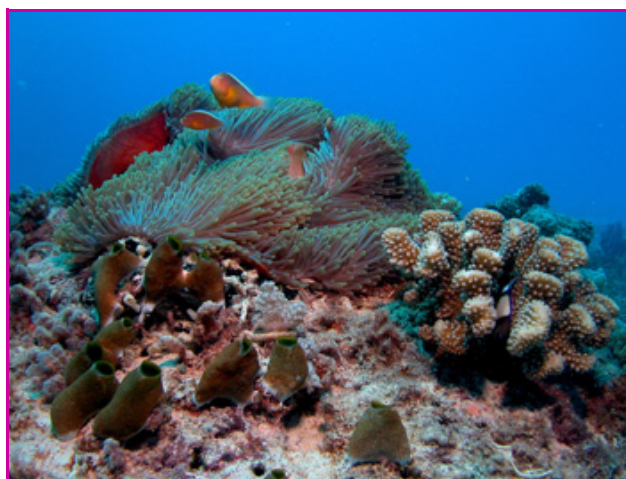


Photo : Alain Diaz.

pseudopeptide cyclique isolé d'une ascidie coloniale, est produite par synthèse organique, ce qui devrait faciliter son développement (figure 5). La molécule, actuellement en phase II des essais cliniques, a été déclarée médicament orphelin⁽⁷⁾ pour la leucémie lymphoblastique aiguë en 2003, mais la fabrication en laboratoire d'une substance active, voie royale pour l'industrie pharmaceutique, n'est pas toujours réalisable à l'échelle industrielle et à un coût raisonnable.

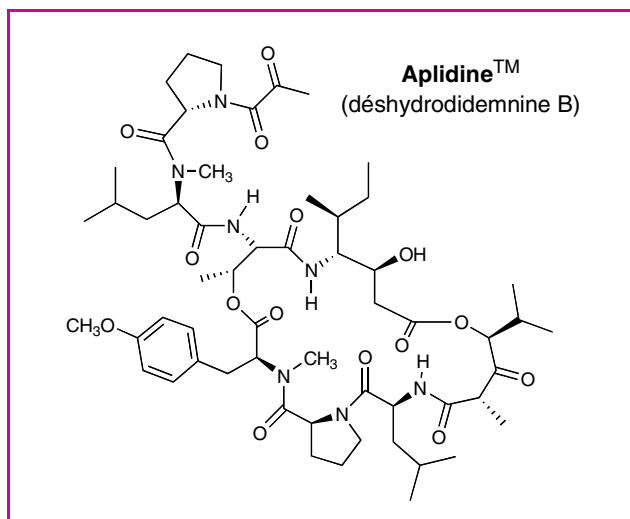


Figure 5.

Mais que faire quand les modèles naturels sont trop complexes pour être obtenus par synthèse ou hémisynthèse⁽⁸⁾ ? De tels exemples sont loin d'être rares et parmi eux nous ne mentionnerons que la bryostatine-1 et l'ecteinascidine-743 (Yondelis™), deux antitumoraux particulièrement prometteurs, mais dont les teneurs très faibles limitent leur extraction à grande échelle⁽⁹⁾ (figure 6). L'ecteinascidine-743 peut être considéré comme un « cas d'école » car cette molécule a d'abord été obtenue à partir de récolte à petite échelle en milieu naturel permettant la réalisation des essais précliniques, puis ensuite par récolte à grande échelle de l'espèce cultivée, ce qui a permis de réaliser les essais cliniques. Elle est maintenant produite par hémisynthèse et une équipe de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS de Gif-sur-Yvette vient de breveter sa synthèse totale, ce qui constitue un début de solution à un problème complexe.

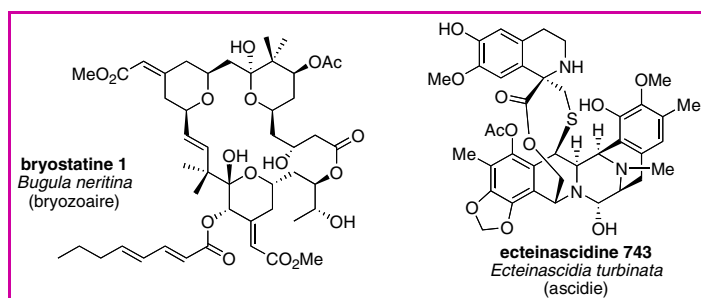


Figure 6.

En attendant de pouvoir produire ces substances de façon économiquement exploitable par synthèse chimique ou par génie génétique, la solution se trouve dans la culture



Photo : Alain Diaz.

de l'organisme qui les produit ou du micro-organisme symbiotique qui est souvent le véritable producteur des substances isolées [19]. C'est particulièrement le cas pour des substances provenant d'invertébrés fixés qui vivent en association symbiotique avec des micro-organismes photosynthétiques ou des bactéries. Dans ce type d'association à bénéfice mutuel, les micro-organismes peuvent être responsables de la biosynthèse des molécules actives, mais la culture hors hôte de ces symbiotes n'est pas toujours réalisable. Les problèmes liés à la disponibilité biologique sont à l'origine de la création d'entreprises spécialisées dans la récolte et l'aquaculture d'invertébrés marins, comme CalBioMarine en Californie et Gulf Specimens Marine Laboratories en Floride. Le pire des cas de figure, enfin, pour lequel la disponibilité biologique est insuffisante pour la réalisation des seuls essais précliniques et où la molécule n'est pas synthétisable, est illustré par l'homohalichondrine B. Ce puissant antitumoral a été isolé d'une éponge rarissime de Nouvelle-Zélande, *Lissodendoryx* sp., dont la biomasse totale, estimée à environ 300 tonnes, est insuffisante pour obtenir les quantités nécessaires pour les essais cliniques [20]. Légèrement moins active mais plus accessible, l'isohomohalichondrine B est en phase I des essais cliniques (figure 7 et tableau I).

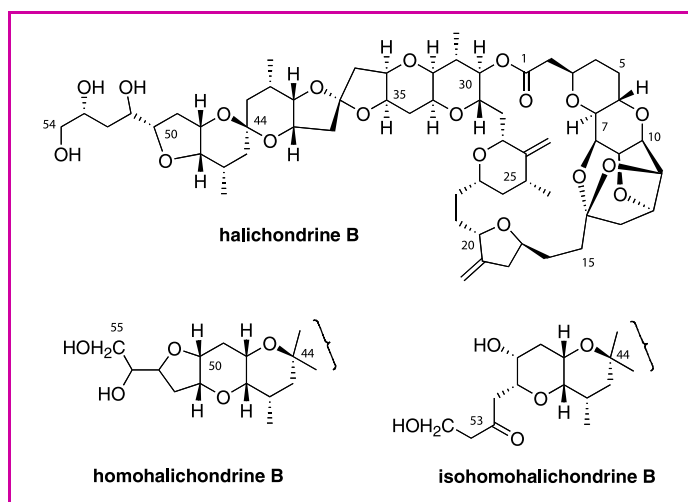


Figure 7.



Photo : Alain Diaz.

La recherche de médicaments d'origine marine : un choix politique

Fondamentalement pluridisciplinaire, la recherche de nouvelles substances actives à partir d'organismes marins implique la mobilisation d'importantes ressources humaines, logistiques et financières, c'est-à-dire un véritable choix politique. Ces recherches motivent un nombre croissant d'équipes de par le monde, et des programmes ambitieux, associant souvent équipes de recherche publiques et privées, sont développés en Allemagne, en Australie, en Espagne⁽¹⁰⁾, aux États-Unis, en Grande-Bretagne, au Japon ou en Norvège.

La France, compte tenu des étendues considérables de son domaine maritime dans toutes les mers du monde, à toutes les latitudes et à toutes les profondeurs⁽¹¹⁾, possède des richesses immenses et un important réseau d'acteurs sur la biodiversité marine. Mais paradoxalement, relativement peu de moyens financiers et humains sont actuellement mobilisés pour l'évaluation et la valorisation de la chimiodiversité marine. La mise en place de programmes fédérateurs associant biologistes, écologues, chimistes et pharmacologues, tels que ceux récemment financés par l'Agence Française de Développement ou par l'Agence Nationale de la Recherche⁽¹²⁾, devrait permettre de redynamiser la recherche de nouveaux archétypes de molécules pharmacologiques dans le milieu marin en France.

Notes

- (1) Des recherches dans ce domaine sont réalisées en France au CEA par l'équipe du professeur André Ménez.
- (2) Toutes les plantes terrestres appartiennent au monde « vert ». Tout animal terrestre est un « ver », un arthropode (insecte, arachnide), un mollusque ou un vertébré (reptile, oiseau, mammifère), et il n'existe aucun équivalent terrestre pour de nombreux phyla marins (ascidies, bryozoaires, cnidaires, échinodermes, éponges...) (voir note 4).
- (3) <http://www.science.fau.edu/drugs.htm>
- (4) Dans les sciences du vivant, la classification est utilisée pour désigner la suite de rangs taxonomiques qui, du règne à l'espèce, forment les étages de la pyramide accueillant les entités, appelées taxons, de la systématique d'un groupe donné. La classification classique propose une hiérarchie codifiée en sept rangs principaux, présentée, dans l'ordre décroissant, de la façon suivante : règne → embranchement ou phylum → classe → ordre → famille → genre → espèce. Le phylum (phylums ou phyla au pluriel) est donc le deuxième niveau de cette classification. Par exemple pour l'éponge commerciale, nous aurons : règne (*Animalia*) →

phylum (*Porifera*) → classe (*Demospongiae*) → ordre (*Dictyoceratida*) → famille (*Spongiidae*) → genre (*Spongia*) → espèce (*officinalis*).

- (5) *In vivo veritas* ! La toxicité *in vivo* du KRN-7000 est de plus très faible puisque les souris ne présentent aucun symptôme particulier après des injections quotidiennes de 2,2 mg/kg pendant 28 jours.
- (6) Pour l'activité cytotoxique, on considère qu'une substance pure est intéressante lorsque sa CI_{50} est inférieure à 5 mM. Attention au vocabulaire : un extrait ou une substance est cytotoxique pour des tests *in vitro* ; la substance devient antitumorale lorsque les tests *in vivo* sont jugés suffisamment positifs, et il ne s'agit d'activité anticancéreuse qu'à partir des essais cliniques en milieu hospitalier.
- (7) Un médicament orphelin est utilisé pour des maladies affectant au plus cinq personnes sur 10 000 (critère de l'Union européenne).
- (8) L'hémisynthèse consiste à synthétiser une substance rare à partir d'un dérivé plus accessible présentant de nombreux points communs avec la molécule recherchée.
- (9) La préparation d'un gramme de bryostatine-1 nécessaire pour les essais cliniques a nécessité 12,6 tonnes du bryozoaire *Bugula neritina* et il faut environ une tonne de l'ascidie *Ecteinascidia turbinata* pour obtenir un gramme d'ectéinascidine-743. La bryostatine-1 est actuellement extraite avec de meilleurs rendements à l'aide de fluides supercritiques.
- (10) Créée en 1986, la société PharmaMar se consacre exclusivement à l'élaboration de nouveaux médicaments à partir d'organismes marins, mais essentiellement ciblés sur le cancer. L'ectéinascidine-743 (Yondelis™), agréé en 2003 par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) comme médicament orphelin pour le cancer de l'ovaire, pourrait devenir le premier anticancéreux d'origine marine.
- (11) La France abrite des richesses naturelles extraordinaires : elle est le seul pays présent dans cinq des vingt-cinq points chauds de la biodiversité (Méditerranée, Caraïbes, Océan Indien, Nouvelle-Calédonie, Polynésie). Son domaine maritime est le deuxième du monde avec 11 millions de km², et comprend environ 10 % des récifs coralliens et 20 % des atolls de la planète. Elle est de plus, avec les États-Unis et le Japon, l'un des trois seuls pays actuellement capables d'intervenir en zone abyssale, disposant avec l'Ifremer (Établissement public à caractère industriel et commercial, EPIC) et la COMEX (Société), de moyens d'intervention à grande profondeur.
- (12) Programme AFB « Biodiversité et substances marines actives », volet Molécules actives, du Coral Reef Initiative in The South Pacific « CRISP », et programme ANR-IFB « CIMAR, Ecolologie Chimique MARine : indicateurs de biodiversité et valorisation », programme par ailleurs labellisé par le pôle de compétitivité Mer PACA.

Références

- [1] Olivera B.M., *Drugs from the Sea*, N. Fusetani (éd.), Karger, Basel, **2000**, p. 74-85.
- [2] Le Gall F., Favreau P., Richard G., Cônes et toxines, *Pour la Science*, **1999**, 261, p. 56.
- [3] Newman D.J., Cragg G.M., Snader K.M., Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002, *J. Nat. Prod.*, **2003**, 66, p. 1022.
- [4] Newman D.J., Cragg G.M., Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials, *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, p. 1216.
- [5] Haefner B., Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates, *Drug Discov. Today*, **2003**, 8, p. 536.
- [6] Donia M., Hamann M.T., Marine natural products and their potential applications as anti-infective agents, *The Lancet infectious diseases*, **2003**, 3, p. 338.
- [7] Proksch P., Edrada-Ebel R.A., Ebel R., Drugs from the sea: opportunities and obstacles, *Mar. Drugs*, **2003**, 1, p. 5.
- [8] Jimeno J., Faircloth G., Fernández Sousa-Faro J.M., Scheuer P., Rinehart K., New marine derived anticancer therapeutics - A journey from the sea to clinical trials, *Mar. Drugs*, **2004**, 2, p. 14.
- [9] Proksch P., Edrada R.A., Ebel R., Drugs from the sea - Current status and microbiological implications, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2002**, 59, p. 125.
- [10] El Sayed K.A., Bartyzel P., Shen X., Perry T.L., Zjawiony J.K., Hamann M.T., Marine natural products as antituberculosis agents, *Tetrahedron*, **2000**, 56, p. 949.
- [11] Kornprobst J.-M., Lahaye M., Les algues, pas seulement dans nos assiettes, *Biofutur*, **1998**, 179, p. 53.
- [12] Banaigs B., Organismes marins et métabolites dits secondaires : de l'écologie chimique à la pharmacologie, *Oceanis*, **2001**, 27, p. 423.
- [13] Tincu J.A., Menzel L.P., Azimov R., Sands J., Hong T., Waring A.J., Taylor S.W., Lehrer R.I., Plicatamide, an antimicrobial octapeptide from *Styela plicata* hemocytes, *J. Biol. Chem.*, **2003**, 278, p. 13546.
- [14] Banaigs B., Galinier R., Lasserre E., Mitta G., Anti-microbial peptide called papillosin, gene coding this peptide, transformed organism and composition containing it, *Patent*, PCT/FR04/00536, 5/03/2004. WO 2004/081024 A2.

- [15] Bourguet-Kondracki M.-L., Kornprobst J.-M., *Marine Biotechnology II*, Y. Le Gal, R. Ulber (eds), Springer, Berlin Heidelberg, **2005**, p. 105-131.
- [16] Natori T., Motoki K., Higa T., Koezuka Y., *Drugs from the Sea*, N. Fusetani (éd.), Karger, Basel, **2000**, p. 86-97.
- [17] Meijer L., Raymond E., Roscovitine and other purines as kinase inhibitors. From starfish oocytes to clinical trials, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, p. 36.

- [18] Knockaert M., Greengard P., Meijer L., Pharmacological inhibitors of cyclin-dependant kinases, *Trends Pharmacol. Sci.*, **2002**, *23*, p. 417.
- [19] Mendola D., *Drugs from the Sea*, N. Fusetani (éd.), Karger, Basel, **2000**, p. 120-133.
- [20] Hart J., Lill R.E., Hickford S.J.H., Blunt J.W., Munro M.G.H., *Drugs from the Sea*, N. Fusetani (éd.), Karger, Basel, **2000**, p. 134-153.

Pour en savoir plus

- Kornprobst J.-M., *Substances naturelles d'origine marine : chimiodiversité – pharmacodiversité – biotechnologies ; invertébrés – vertébrés*, Tec & Doc, Londres, Paris, New York, **2005**, deux volumes, 1 380 pages.
- Le Gal Y., Biodiversité marine et exploitation biotechnologique des océans, *Vertigo*, **2004**, *3*.
www.vertigo.uqam.ca/vol5no3/art6vol5no3/yves_le_gal.html
- Biocoral : www.maitrise-orthop.com/gesto/biocoral.shtml
- Pharmacologie marine : www.aspet.org/public/interest_groups/marine_pharmacology/clin_devel_tbl.html
- Profils biologiques du chien de mer : www.flmnh.ufl.edu/fish/Gallery/Descript/SpinyDogfish/SpinyDogfish.html
- Société PharmaMar : www.pharmamar.com/en/about
- Société Ortho Biotech : www.orthobiotech.com
- Interview d'Évelyne Lopez, directrice de recherche au Laboratoire de physiologie générale et comparée du Muséum National d'Histoire Naturelle à propos de ses études de la nacre : www.infoscience.fr/dossier/biomateriaux/biomateriauxitw.html
- Revue *Drug Discovery Today* : www.drugdiscoverytoday.com
- Revue *Marine Drugs* : www.mdpi.net/marinedrugs



B. Banaigs

Bernard Banaigs est chercheur INSERM au Laboratoire de chimie des biomolécules et de l'environnement de l'Université de Perpignan¹.

Jean-Michel Kornprobst est professeur émérite de l'Institut Substances et Organismes de la Mer (ISOMer) de l'Université de Nantes².



J.-M. Kornprobst

¹ Laboratoire de Chimie des Biomolécules et de l'Environnement, Université de Perpignan, 52 avenue Paul Alduy, 66860 Perpignan Cedex.

Tél. : 04 68 66 20 74. Fax : 04 68 66 22 23.

Courriel : banaigs@univ-perp.fr

² Institut Substances et Organismes de la Mer (ISOMer), Pôle Mer et Littoral, Université de Nantes, 2 rue de la Houssinière, 44322 Nantes Cedex 3.

Tél. : 02 51 12 56 88.

Courriel : jean-michel.kornprobst@univ-nantes.fr

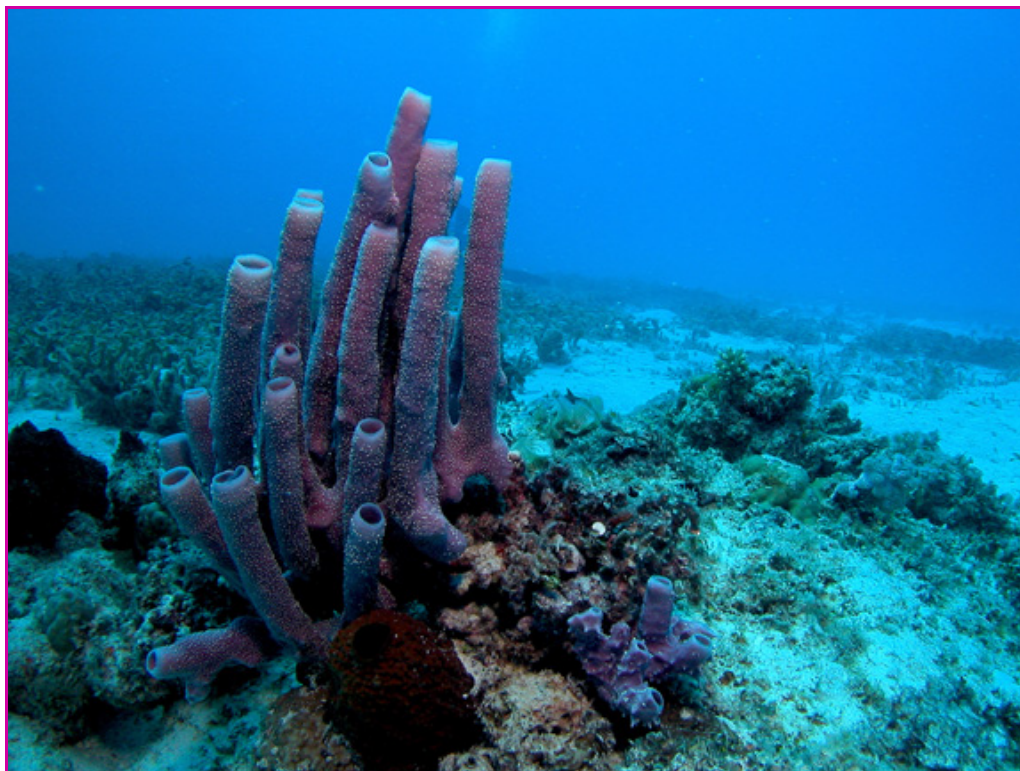


Photo : Alain Diaz.