

Paris, le 26 septembre 2024

LE MILIEU MARIN, UNE SOURCE EN PLEIN ESSOR DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS

Synthèse prospective de la séance sur « Les médicaments de la mer »¹

Le milieu marin constitue un formidable réservoir de biodiversité, au sein duquel l'Homme a pu identifier des substances d'intérêt biologique, dont des médicaments. Face aux défis sanitaires d'aujourd'hui et de demain, l'Académie nationale de Pharmacie ne peut qu'encourager le développement de la recherche durable pour découvrir, développer et produire de nouveaux médicaments à partir d'un milieu marin préservé, en adoptant un ensemble de méthodes modernes, ouvertes au partage des connaissances et respectueuses de l'environnement.

Le milieu marin constitue une ressource évidente et indispensable pour l'espèce humaine. Si les ressources halieutiques viennent spontanément à l'esprit, ou plus récemment l'utilisation du milieu marin comme source d'énergies renouvelables (marées, courant, vent etc.), la mer constitue également un formidable réservoir de biodiversité, au sein duquel l'Homme a pu identifier des substances d'intérêt biologique, dont des médicaments. Cette histoire, assez récente et consubstantielle de développements technologiques clés dans les champs de l'exploration (sous)marine, de la chimie analytique ou encore de l'analyse du génome, nous a été rappelée lors d'une séance thématique dédiée de l'Académie nationale de Pharmacie en 2024. Cette séance² et le résumé de ces échanges ci-après illustrent à la fois :

- l'énorme potentiel en candidats médicaments que peut représenter le milieu marin ;
- l'immensité des connaissances qu'il reste à acquérir ;
- la capacité des espèces à réagir à des perturbations qui, dans un contexte de connaissances parcellaires et d'interdépendance, invite à limiter ces perturbations autant que possible, y compris dans la recherche de médicaments ;
- la formidable aventure scientifique et industrielle que représente la recherche et le développement de médicaments à partir des substances naturelles, impliquant toutes les sciences pharmaceutiques.

¹ Rédaction : Erwan Poupon (Université Paris-Saclay), Charlotte Simmler (CNRS, Université d'Aix-Marseille), Catherine Roullier (Université de Nantes), Philippe Bulet (CNRS, Université de Grenoble-Alpes), Jean-Ulrich Mullot (6^e section de l'Académie).

² V. le lien suivant : <https://www.youtube.com/watch?v=CcxJY97p7VE&t=583s>

❖ Explorer les substances naturelles du milieu marin

La « pharmacoprospection » du milieu marin est une discipline de la chimie des substances naturelles³. La chimie marine, qui étudie les métabolites des organismes marins, a émergé dans les années 1950. Dans les années 2000, les premiers principes actifs d'origine marine sont apparus sur le marché pharmaceutique. Une dizaine de principes actifs sont aujourd'hui commercialisés, parmi lesquels nous citerons trois exemples : le ziconotide⁴ un antalgique d'action centrale, peptide initialement isolé de cônes du Pacifique ; La trabectédine⁵ un antitumoral ciblant l'ADN, initialement isolé d'un tunicier marin ; l'éribuline un anticancéreux dont la structure est inspirée d'une substance naturelle isolée d'éponge⁶. Une trentaine de nouvelles molécules sont également en essais cliniques⁷ dont plus de la moitié concerne le domaine des conjugués anticorps-agent cytotoxiques⁸ mais la lutte contre l'émergence de pathogènes multi-résistants, pour laquelle de nouvelles molécules sont toujours nécessaires, est également un domaine dans lequel des micro-organismes marins constituent un piste prometteuse.

❖ L'écologie chimique marine : observer et comprendre le milieu marin à différentes échelles moléculaires

Ce champ disciplinaire⁹ explore comment des êtres vivants d'écosystèmes souvent uniques, comme les récifs coralliens, les grottes sous-marines, ou de milieux considérés comme « extrêmes » tels que les fentes hydrothermales, interagissent les uns avec les autres et avec leur environnement par la production et l'émission de molécules originales (on parlera alors de « métabolites spécialisés »), servant de médiateurs chimiques. Ce sont ces molécules qui constituent une « chimiodiversité » précieuse et contribuent à la structuration de la biodiversité. Comprendre les fonctions (de défense, de communication, de régulation de biofilms microbiens, anti-appétentes) que ces molécules peuvent avoir au sein des écosystèmes nous éclaire fondamentalement sur leurs potentiels biologiques/pharmacologiques pour entrevoir de pouvoir en faire des médicaments. Depuis les années 1950, les avancées technologiques ont permis de découvrir de nombreuses nouvelles structures chimiques marines parfois d'une incroyable complexité structurale et chaque année, environ 1500 nouvelles molécules sont isolées et décrites¹⁰. Les invertébrés marins, comme les éponges et les coraux, ont été les principales sources de ces substances, mais les micro-organismes marins (bactéries, champignons, eucaryotes unicellulaires tels que par exemple les dinoflagellés) prennent aujourd'hui le dessus. La notion « d'holobionte », qui considère les organismes hôtes et leurs micro-organismes symbiotiques comme un tout, est fondamentale et particulièrement importante dans le milieu marin. Cette notion d'holobionte¹¹ pose la question aux

³ <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/chimie/articles/10.5802/crchim.275/> ; <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.4c00581> ; <https://www.nature.com/articles/s41573-020-00114-z>

⁴ <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Ziconotide>

⁵ <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Trabect%C3%A9dine>

⁶ https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Halichondrine_B

⁷ <https://www.marinepharmacology.org/>

⁸ <https://www.nature.com/articles/d41573-024-00064-w>

⁹ <https://doi.org/10.1002/fee.2113> ; <https://doi.org/10.1039/C8NP00061A>.

¹⁰ Une analyse bibliométrique très fine est publiée chaque année, voir : <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/np/d3np00061c> ; <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/np/d2np00083k> et références citées.

¹¹ <https://doi.org/10.7717/peerj.10911>

chimistes de l'origine biosynthétique « réelle » des molécules isolées : qui de l'hôte et/ou des microsymbiontes produisent ces métabolites spécialisés ? Comprendre comment les molécules sont produites au sein des holobiontes et quels facteurs influencent leur biosynthèse, nous permettra aussi d'établir des moyens pérennes de production de molécules bioactives.

❖ Une chimie à l'heure des « défis globaux »

Les menaces environnementales majeures que subissent les océans bouleversent la manière d'appréhender la chimie marine et amènent des mutations technologiques majeures. Par exemple, la collecte à grande échelle d'échantillons de façon irraisonnée n'est plus, fort heureusement, possible aujourd'hui. Un changement de paradigme dans les méthodes de recherche s'est ainsi amorcé afin d'accéder à la chimiodiversité marine tout minimisant les impacts sur la biodiversité. Grâce aux développements des approches « omiques » et des sciences de la donnée à l'heure des intelligences artificielles¹², un continuum de la connaissance va désormais « des gènes aux métabolites » tout en réduisant considérablement la quantité d'échantillons nécessaire. Ce défi peut être surmonté grâce à des stratégies de recherche interdisciplinaires, à la portée des meilleures équipes, au sein desquelles l'expertise naturaliste pour l'identification taxonomique fiable des organismes est nécessaire¹³. L'avenir mettra aussi en avant le développement de technologies encore plus respectueuses de l'environnement comme l'étude *in situ* de la chimie émise par les organismes marins, possible dès à présent¹⁴. Ces travaux permettent enfin la découverte d'enzymes issues de microorganismes marins, qui pourront trouver des applications en chimie fine¹⁵.

❖ Des défis industriels à concrétiser

Finalement, l'étude des molécules d'origine marine est également un plaidoyer pour les collaborations entre le monde universitaire à partir duquel émerge souvent des petites entreprises de biotechnologie (« biotechs ») et le monde de l'industrie pharmaceutique. Outre les enjeux de recherche et développement rapidement évoqués ci-avant, les problèmes de la production industrielle sont particulièrement importants dans le domaine de la chimie marine et à ce jour, la pharmacochimie et l'ingénierie ont toujours pu relever les défis. L'ère de la biologie synthétique qui s'est ouverte depuis une décennie y contribuera également probablement¹⁶ et, par exemple, des micro-algues véritables « usines biologiques » à faible coût de carbone pourront être utilisées à des fins industrielles.

Avec le deuxième domaine maritime de la planète, couvrant tous les types d'écosystèmes marins, la France mérite une place de premier plan dans ce domaine de recherche dynamique et dominé par des grands pays acteurs de la recherche mondiale. Face aux défis sanitaires d'aujourd'hui et de demain, l'Académie nationale de Pharmacie ne peut qu'encourager le développement de la recherche durable pour découvrir, développer et produire de nouveaux médicaments à partir d'un milieu marin préservé, en adoptant un ensemble de méthodes modernes, ouvertes au partage des connaissances et respectueuses de l'environnement.

¹² <https://www.nature.com/articles/s41573-023-00774-7>.

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2024/np/d4np00008k> et références citées.

¹³ <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2220934120>

¹⁴ <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscentsci.3c00661> ; <https://doi.org/10.1038/s41467-024-49367-x>

¹⁵ <https://link.springer.com/article/10.1007/s10126-023-10222-7>

¹⁶ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0734975021001774?via%3Dihub>