

Les thérapeutiques extraites du milieu marin

Ou comment la connaissance de la nature
peut aider l'Homme à se soigner

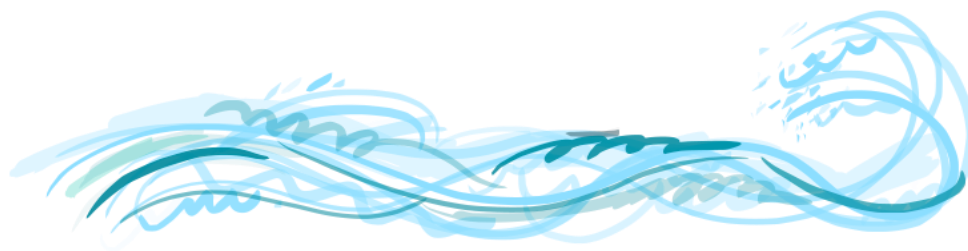


Martine Cabé

Document personnel original

Module 4 de la formation FB3 - Saison 2017/2018

Sommaire



1. Introduction	page 3
2. Historique	page 4
3. Pourquoi orienter les recherches vers le monde marin ?	page 16
4. La nature dangereuse ?	page 22
5. La recherche	page 52
6. Les pistes de recherche et les résultats	page 63
A - Le climat marin	page 64
B - L'eau de mer	page 67
C - Les végétaux	page 75
D - les animaux	page 78
E - Les bactéries	page 104
7. La législation et les aspects économiques	page 105
8. Molécules marines, molécules d'avenir ?	page 106
9. Conclusion	page 108
10. Remerciements	page 108
11. Glossaire (mots marqués d'un *)	page 109
12. Bibliographie	page 110

1. Introduction

Le milieu marin est une **richesse** inestimable pour l'Homme à qui il apporte nourriture, énergie et eau. Il lui offre aussi emplois et voies de communication.

Le milieu marin et ses ressources ont toujours fasciné l'Homme, autrefois pour ses richesses connues et utilisées, ou soupçonnées, aujourd'hui pour son **potentiel** dans différents domaines. Ce potentiel peut être abordé et mis en évidence grâce aux nouvelles technologies.

Si l'Homme connaît et exploite le milieu terrestre depuis près de 3000 ans, il découvre seulement les mers et les océans dans leurs profondeurs depuis les années 1940.

Les plongeurs que nous sommes côtoient les écosystèmes marins de près et nos observations nous font parfois toucher du doigt, et ce parfois à nos dépens de façon douloureuse, les multiples moyens de communication et défense utilisés par les organismes marins.

La **recherche** étudie et développe ces moyens, représentés par des molécules aux propriétés intéressantes, parfois exploitables et utilisables comme « médicaments de la mer ».

Le milieu marin et sa biodiversité représente une formidable « chimiothèque » qui a déjà offert diverses applications, et dans laquelle nous pouvons imaginer trouver des molécules innovantes.

Le travail que je vais proposer ici va concerner le domaine de la **santé**.

Il va me permettre d'aborder les pistes déjà explorées et utilisées, et d'évoquer celles qui se présentent peut être comme les **thérapeutiques** de l'avenir.



Qui dit médecine antique pense aussitôt à Hippocrate de Cos (Ve-IVe siècle avant J.-C.) et à Galien de Pergame (IIe-IIIe siècle après J.-C.). Au premier, on associe le « serment » que les médecins prêtent aujourd'hui encore à la fin de leurs études, alors qu'on présente le second comme le père de la pharmacie.

2. Historique

L'origine de nos **médicaments** actuels se confond avec l'origine de la **connaissance** des plantes-médicaments, c'est-à-dire avec l'origine de la phytothérapie.

Cette thérapie par les plantes est basée, encore actuellement, sur la connaissance empirique, ancestrale, sur l'usage traditionnel, transmis oralement au cours des siècles et des millénaires. Peu à peu, le nombre de **végétaux** utilisés s'est accru, et leur mode d'emploi a été constamment perfectionné grâce aux progrès réalisés par l'expérience et l'intelligence humaine. Les thérapeutiques d'origine **animale** sont apparues plus tardivement.

L'histoire des médicaments implique un long voyage dans le temps. Prenant pour point de départ les civilisations antiques, où remèdes empiriques, philosophie et pratiques incantatoires sont étroitement mêlés, l'histoire nous entraîne après plus de trente siècles vers le jaillissement du médicament, fruit de la chimie et des biotechnologies.

Pendant quelques siècles, savants et philosophes ont régné sur l'art de la **thérapeutique**, inspirant les jardins de Charlemagne, la médecine monastique et l'art des apothicaires.

Le XVIIIe siècle inaugure l'ère des sciences physiques et chimiques qui permettent bientôt les premières **études scientifiques** des remèdes anciens et la purification des substances actives, les préludes du développement scientifique.

Le XIXe siècle, c'est le grand départ, **l'industrialisation du médicament**.

Le malade accède à la guérison, les nouvelles bases du médicament sont posées.

Une grande partie des progrès de la médecine, au XXe siècle, est due à l'émergence de la **chimie de synthèse**.

Au XXIe siècle, les progrès de la connaissance du vivant demeurent un atout majeur pour les médicaments du futur, une source d'optimisme pour le jeune chercheur, un espoir pour le malade.

Débutons donc cette longue histoire par l'évocation de la botanique, pionnière du rapport entre l'homme et la nature pour son intérêt thérapeutique, bien avant qu'il ne s'intéresse à la chimie animale.



Livre des simples médecines. Herbiers enluminés. Récolte du baume. BnF

- **La botanique, naissance et évolution au travers d'observations et de classifications :**

Dans l'Antiquité, les plantes étaient connues et utilisées pour leurs vertus alimentaires, thérapeutiques ou magiques. Elles étaient aussi cultivées pour leur beauté.

Les **Mésopotamiens** et les **Égyptiens** surent introduire dans leur pays des plantes venues d'ailleurs et les Grecs pratiquaient déjà la fécondation artificielle du dattier au Vème siècle avant J.-C., mais tout porte à croire qu'ils ne connaissaient pas le fonctionnement du système végétal.

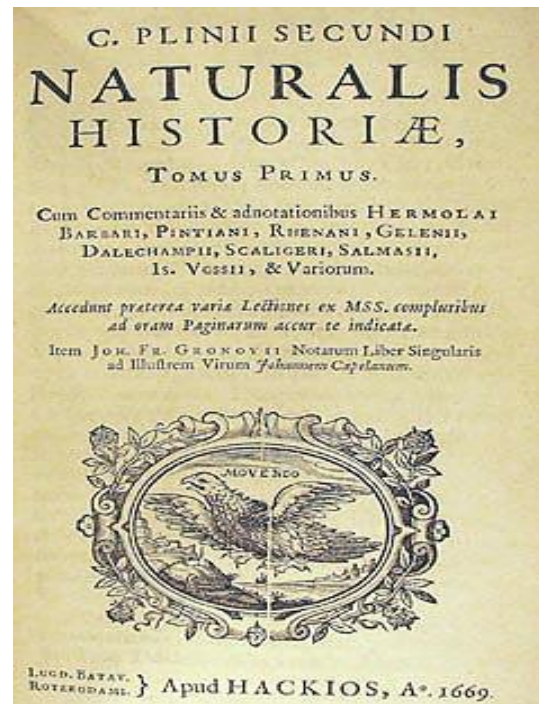
Aristote, dans son classement des êtres vivants, place les plantes au rang inférieur, leur existence n'étant à ses yeux justifiée que par l'utilisation qu'en font les animaux et les hommes.

Théophraste, élève d'Aristote, cite cependant, dans son Histoire des Plantes, des végétaux dédaignés jusque-là : les « plantes des rivières, des marais et des lacs ».

Les ouvrages qui vont servir, pendant près de quinze siècles, d'enseignement et de référence au monde occidental datent du 1er siècle après J.-C. sont le « Traité de matière médicale » du Grec **Dioscoride** et l'« Histoire naturelle » du Romain **Pline l'Ancien**, tous deux copiés, traduits, recopiés, sans subir d'évolution ni d'adaptation notable.



Dioscoride, De materia medica Manuscrit, Italie méridionale, IXème siècle Paris, BnF



Histoire naturelle (77 ap. JC), Pline l'ancien

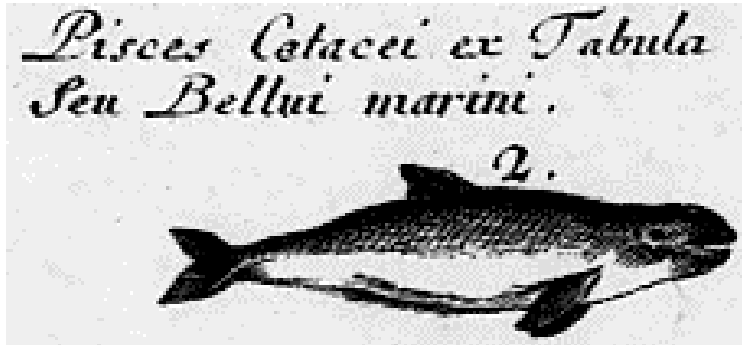
Durant des siècles, au lieu de regarder autour d'eux, les hommes étudient la nature dans les livres anciens (où les plantes décrites ne sont pas forcément celles de leur environnement), tentant d'y trouver les secrets de l'**art thérapeutique**.

- **Une nouvelle approche se dessine à la Renaissance :**

Peu à peu, les écrits cèdent la place à l'observation. Si les textes continuent de se référer aux Anciens, les illustrations sont souvent l'œuvre de véritables artistes et se font de plus en plus riches et précises, copiées non plus dans les livres mais in vivo.

Ainsi les dessins de l'ouvrage d'**Otto Brunfels**, « Herbarum vivæ icones » (1530), comme ceux du traité « De historia stirpium » (1542) de **Leonhart Fuchs**, contribuent largement au progrès de la botanique.

Les navigateurs rapportent de lointaines contrées des spécimens de plantes inconnues jusque-là et des croquis d'animaux qui permettent de rectifier les erreurs des anciennes encyclopédies, pleines de fleurs fantastiques et de monstres fabuleux.



John Ray, ouvrage de classification (extrait d'une planche sur les poissons) Paris, BNF

- **C'est par l'observation que la botanique va évoluer pour devenir une science** avec des idées de classification qui progressent rapidement.

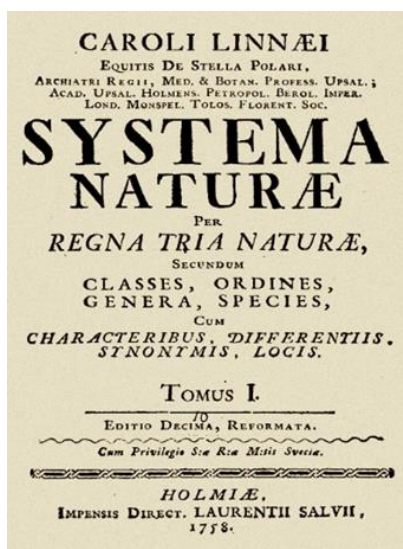
Les espèces sont regroupées par ressemblances et les diverses parties d'une plante analysées et interprétées.

Au XVII^e siècle, les bases de la méthode scientifique sont jetées :

- **John Ray** définit le concept d'**espèce** en le fondant sur la reproduction
- **Rudolf Jakob Camerarius** démontre par expérimentation (1694) l'existence de **deux sexes** chez les plantes
- **Joseph Pitton de Tournefort** propose une nouvelle classification basée sur les caractères de la fleur et groupe les espèces en **genres**.

- **Carl Von Linné**, s'inspirant de Tournefort et de Ray, élabore un système basé sur la sexualité des plantes, prenant pour critères les organes reproducteurs.

Il attribue à chaque espèce végétale et animale un **nom double** (genre et espèce), permettant ainsi de nommer tout spécimen inconnu.



La nomenclature binomiale

Chaque espèce est désignée par deux mots : **Genre** et **Espèce**

- S'écrit en *italique*
- Genre avec Majuscule
- espèce avec minuscule



Linné

Système de la nature, Linné 1735

- C'est Antoine de **Jussieu** qui précisera la notion de **famille** (réunion de genres voisins) en 1789. Les théories évolutionnistes lèveront le voile, au XIXe siècle, sur le mystère de la différenciation des espèces et, malgré les querelles, imposeront une révolution de la pensée scientifique. Bien avant que cette classification, encore utilisée de nos jours, ne soit définie, l'homme a su s'intéresser aux « drogues » contenues dans les végétaux, plus tardivement dans les animaux.

La chronologie suivante va nous permettre de comprendre l'intérêt de l'homme pour la médecine inspirée par la nature (dont le milieu marin) depuis de nombreuses années.

- **Antiquité**
(VIème siècle av. J.-C. - Ve siècle après J.-C.)
2700 ans avant J.-C. :

Premiers écrits **chinois** sur les plantes médicinales. 2000 à 2500 drogues sont déjà décrites (sur les 6000 à 6500 encore actuellement utilisées par la médecine chinoise). La médecine traditionnelle chinoise a toujours utilisé les **algues**.



Prélèvement de plantes par un herboriste chinois

- **1600 ans avant J.-C. :**

Premières traces d'utilisation de drogues d'origine **végétale** pour la préparation des médicaments en **Mésopotamie**, en **Egypte**.

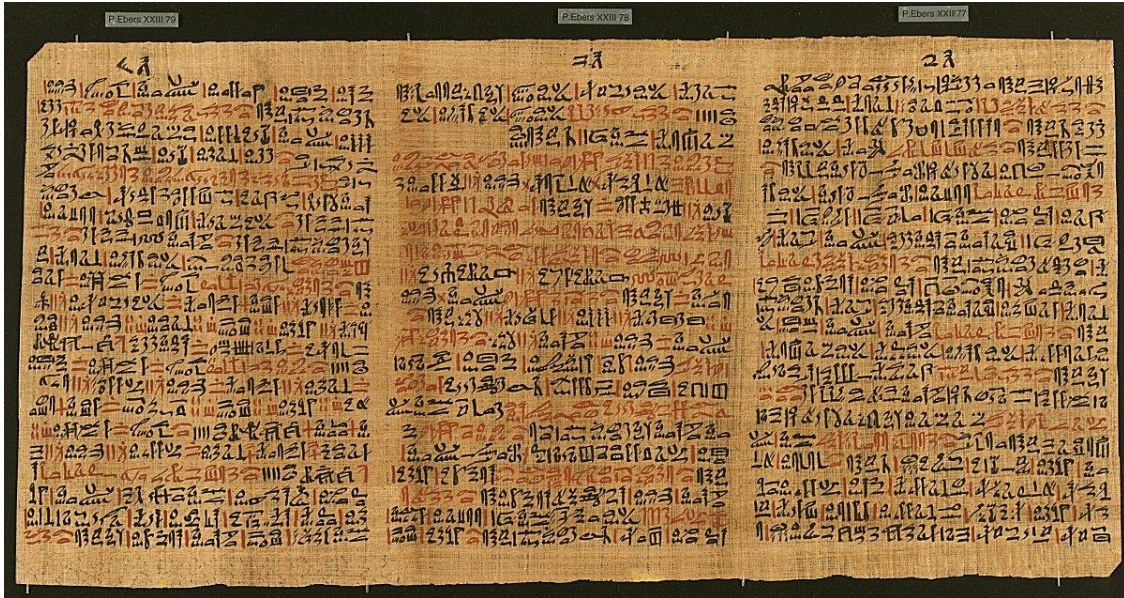
Peseshet, médecin,
fin de la IVe dynastie,
vers 2700 av. JC



Le papyrus **Ebers** (ci-dessous) est l'un des plus anciens traités médicaux (écrit au XVI^e siècle avant notre ère ?).

Découvert par Edwin Smith à Louxor en 1862, il fut acheté ensuite par l'égyptologue allemand Georg Moritz Ebers, à qui il doit son nom et sa traduction.

Il mesure plus de vingt mètres de long sur trente centimètres de large et contient 877 paragraphes, qui décrivent de nombreuses maladies dans plusieurs branches de la médecine (ophtalmologie, gastro-entérologie, gynécologie...) et les prescriptions correspondantes.



Papyrus Ebers, Bibliothèque universitaire de Leipzig

La pharmacopée égyptienne de l'époque faisait appel à plus de 700 substances, tirées pour la plupart du **règne végétal** : safran, myrrhe, aloès, feuilles de ricin, lotus bleu, extrait de lys, suc du pavot, huile de baumier, résine, encens, jusquiame, chanvre, etc.

Parmi les **autres substances** citées, on trouve aussi de la poussière de statue, des carapaces de scarabée, des queues de souris, du poil de chat, des yeux de porc, des orteils de chien, du lait mammaire, de la semence humaine, des yeux d'anguille et des entrailles d'oie.

Les Égyptiens furent les premiers à reconnaître les vertus thérapeutiques de l'**eau de mer**.

- **650 ans avant J.-C. :**

Des écrits sur tablettes d'argile sur lesquelles le roi Assurbanipal avait fait recopier les utilisations traditionnelles des populations sumériennes et babyloniennes mentionnent le séné, la mandragore, la digitale, le pavot...

Un premier témoignage en Crète de l'utilisation des plantes méditerranéennes est évoqué avec la présence de pavots sur des sculptures.

L'opium est la base de la thériaque, produit très utilisé en Grèce contre la douleur. Il sera repris par les pays arabes et l'Inde aux 8e et 10e siècles.

En 480 avant JC, **Euripide** citait « la mer guérit les maladies des hommes » (vers d'Iphigénie).

Hippocrate, Galien, Platon et Aristote conseillaient l'usage en bains chauds d'**eau de mer** pour laver et soigner des plaies mais aussi à des fins préventives.

Hippocrate (460 – 270 av JC), père spirituel de la médecine, recommandait l'**eau de mer** chaude en applications : « l'eau de mer prise en bains est bonne dans les cas de démangeaisons et d'ardeurs de la peau ».

Platon (428 – 348 av JC) après avoir été soigné et guéri avec des bains de mer par les égyptiens, déclarait : « la mer lave tous les maux de l'homme ».

Théophraste (372 - 287 ans avant J.-C.) :

C'est le premier chercheur qui pose les fondements de la botanique, de la médecine et de la pharmacie, et qui décrit la première classification des **plantes médicinales** selon leurs usages dans le " Traité des plantes " (ci-dessous).

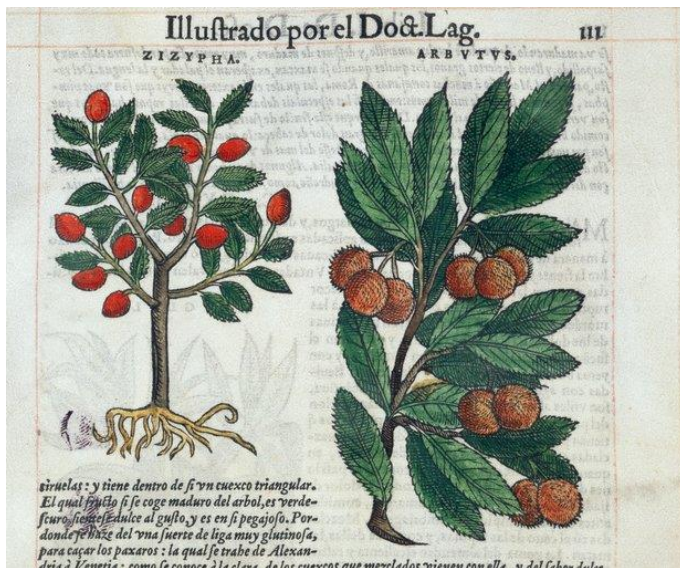


Theophraste, fils de Melantas, né à Erésos (ville de l'île de Lesbos)

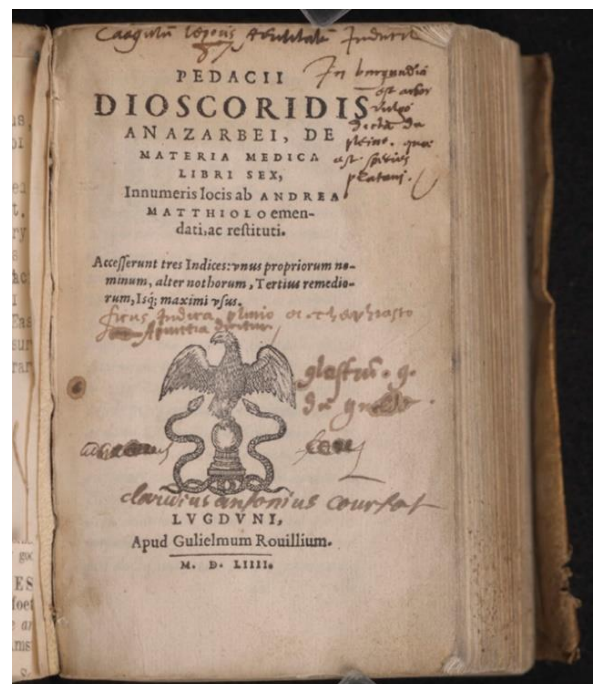


• **Ier siècle après J.-C. :**

Dioscoride, médecin grec et pharmacien des légions romaines, rédige le traité antique " De materia medica " (ci-dessous) sur l'utilisation des **drogues animales et végétales**, qui décrit et illustre environ 800 « drogues ».

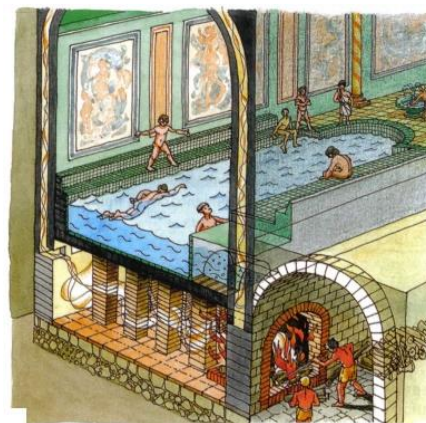


Utilisation du jujubier, " De materia medica "



- **Empire Romain :**

Les médecins, précurseurs des cures thermales, utilisaient l'**eau de mer** pour soigner les affections articulaires.



Bains romains et thermes, une architecture étudiée.

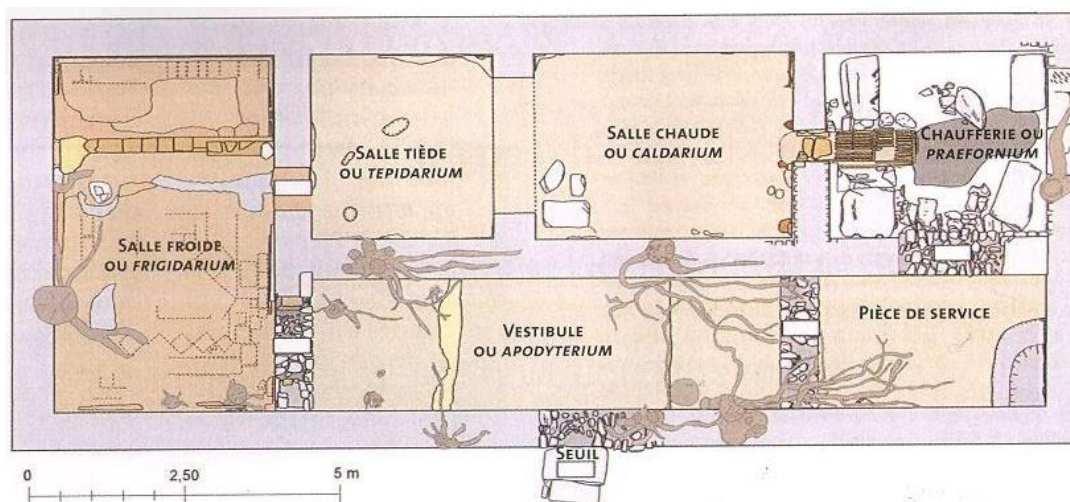
Si les Grecs se sont intéressés très tôt à l'hydrothérapie (on retrouve des vestiges de bains datant de 2 500 ans av. J-C.), les Romains ont été les premiers à placer les bains au centre de la vie sociale.

Véritables cités aquatiques, les ancêtres des thermes étaient organisés en plusieurs pièces, chacune répondant à une fonction bien précise pour le bien-être du corps et de l'esprit.

Les bains romains, à l'image des thermes que nous connaissons, possédaient au minimum trois espaces : le **caldarium** (bain chaud), le **tepidarium** (bain tiède), et le **frigidarium** (bain froid). A cela s'ajoutaient la **paestre**, pièce où l'on pratiquait la lutte ainsi que des exercices en tout genre (aujourd'hui, on parlerait plutôt de salle de fitness), le **sudatorium** (ancien hammam), et le **laconicum** (comparable au sauna) (plan ci-dessous).

Les romains avaient un même rituel (qui influença l'architecture actuelle des thermes) lors de leurs séances. Ils commençaient par faire de l'exercice physique, puis allaient suer dans le laconicum ou le sudatorium, avant d'alterner bains chauds, bains froids et bains tièdes.

Après le bain ils se faisaient frotter avec une brosse nommée «strigil» (espèce d'étrille en corne, en ivoire, en bois ou en métal avec laquelle on frottait assez énergiquement la peau pour bien la nettoyer), puis venaient les massages avec des huiles parfumées.



Les thermes pouvaient offrir diverses variantes, telles que des cascades, des jets d'eau (Tivoli, Villa d'Este), des eaux sulfureuses (thermes de Tivoli).

Néron fit bâtir près du mont Palatin La Domus aurea ou Maison dorée, où se trouvaient des bains alimentés par la mer.

Les Romains inventèrent la **fangothérapie**, les bains de boues à partir de sédiments extraits des fonds marins.

A la belle époque des thermes romains, on utilisait quinze litres d'eau par jour et par personne à Paris contre mille litres à Rome.

Après la chute de l'Empire et avec l'émergence du Christianisme, l'homme entre dans une fausse pudeur, abandonnant ainsi l'hygiène corporelle et les cures thermales.

- **Moyen Age (du Vème au XVème siècle)**

Au Moyen-Âge, la mer est considérée comme le « Royaume du Prince des Vents », le Diable ... Partout, et pas seulement en France, le Moyen-Âge voit s'installer « le dégoût et l'horreur de la mer ».

Entre 1240 et 1248 :

Abu Muhammad Ibn al Baytar, grand botaniste et pharmacologue, rédige le " Traité des simples", ouvrage de référence sur la pharmacopée arabo-persane du XIIIème siècle qui représente une grande avancée dans ce domaine.

Le nombre de drogues décrites, d'origine **végétale, animale ou minérale**, passe de 800 à 1500.

- **Renaissance en Europe (du XVème au XVIIème siècle)**

Cette période voit le développement des échanges commerciaux, l'élargissement de la connaissance des espèces médicinales et un plus grand nombre de descriptions de drogues disponibles.

Au XVIème siècle **Ambroise Paré** (1510 – 1590) met en exergue les propriétés de l'eau de mer pour ses propriétés astringentes, réchauffantes, dessiccantes et anti-infectieuses et prescrit alors des **bains de mer** à ses patients.

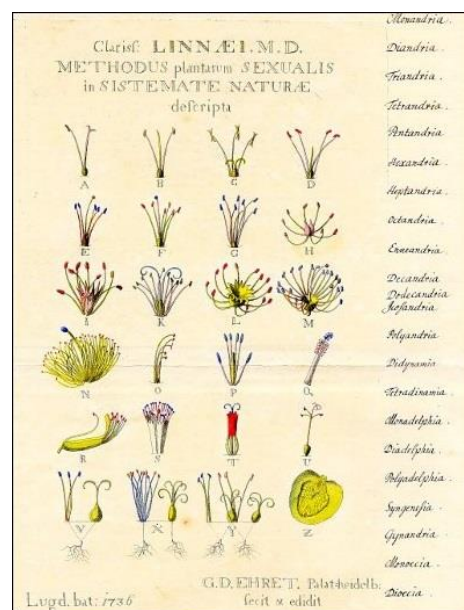


Li Shi-zhen, grand physicien et pharmacologue chinois, publie en 1578 sous la dynastie Ming, l'ouvrage " le Compendium de matière médicale » (Bencao Gangmu). Cette grande encyclopédie de la nature, traitant de la géologie, la zoologie, la botanique et de substances diverses, contient plus de 11000 prescriptions.

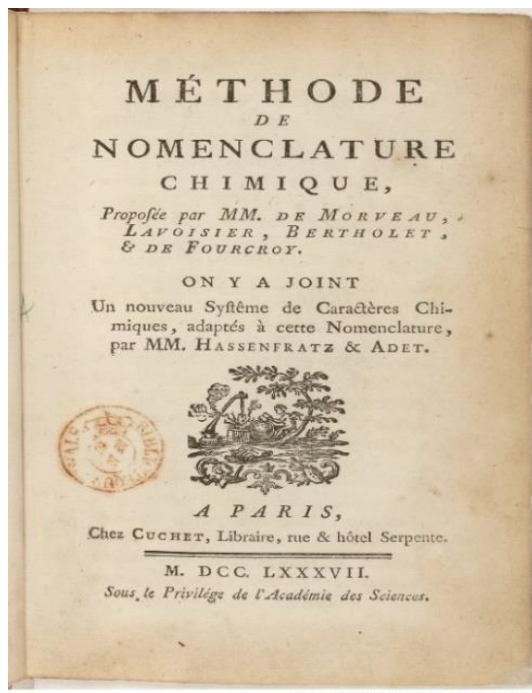
- **Fin du XVIIIème siècle**

La botanique devient une science à part entière.

Carl Von Linné précise et normalise l'identification, la distinction et la **classification** des plantes.



Antoine Laurent Lavoisier, en développant la **chimie**, donne aux pharmaciens la possibilité d'extraire les **principes actifs** issus des plantes et de les définir chimiquement.



Antoine Laurent Lavoisier (1743-1794)

- **XIXème** : toutes les plantes actives sont passées en revue.

1805 :

Extraction du premier **principe actif** issu des plantes.
Une expérience menée sur le pavot à opium (ci-contre) permettra d'isoler la **morphine** (**Friedrich Wilhelm Sertürner**).

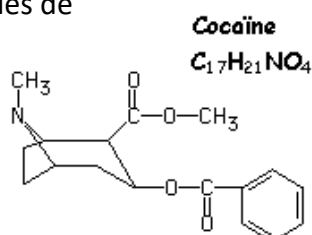


1828 - 1897 :

Le pharmacien français **Joseph Leroux** isole la **salicine** à partir de l'écorce de saule blanc.
Le chimiste napolitain Piria préparera l'acide salicylique en 1838, qui sera synthétisé industriellement entre 1860 et 1874. En 1897, Félix Hoffman mettra au point la synthèse de l'acide acétylsalicylique qui deviendra l'**aspirine**.

1865-1870

Isolement de la **cocaïne**
à partir des feuilles de coca (cocaïer).



- **XXe siècle**

Le rivage étant domaine public, et le plus souvent sous contrôle militaire, l'implantation des établissements de **bains de mer** est soumise à autorisation, généralement à titre provisoire. La plupart du temps, les bâtiments doivent être démontables d'une saison sur l'autre.

Louis-Eugène Bagot, médecin de marine, est un passionné de climatologie. Après un séjour en Somalie et un passage par la Guadeloupe, il s'installe comme médecin généraliste, en 1887 à St-Pol-de-Léon, en Bretagne et crée un cabinet annexe à quelques kilomètres de là, à Roscoff.

En 1899, il cherche un terrain pour créer un « **institut marin** ». C'est à **Roscoff**, pour le cadre, la qualité de l'air et de l'eau qu'il choisit de construire le premier centre de **thalassothérapie**.

Le Docteur Bagot substitue au caractère empirique des soins une thérapeutique rationnelle fondée sur la tonicité du climat et la richesse physico-chimique de l'eau de mer.

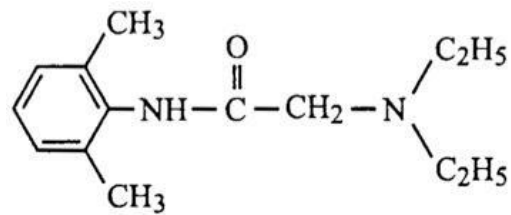
En 1903, il met au point ses méthodes de soin par hydrothérapie des rhumatismes avec de l'eau de mer chauffée, des mouvements dans l'eau, la **kiné balnéothérapie** est née.

1900-1940 :

Ernest Fourneau dissocie les différentes activités de la **cocaïne** (anesthésie et anesthésique local, dont la stovaine. Suivront la novocaïne, la lidocaïne.



Collection Coop. Pharmaceutique Française
Ponthierry, France



Lidocaïne (1944)

1904 :

Le biologiste **René Quinton** établit scientifiquement le rapport organique qui existe entre l'**eau de mer** et le plasma sanguin.

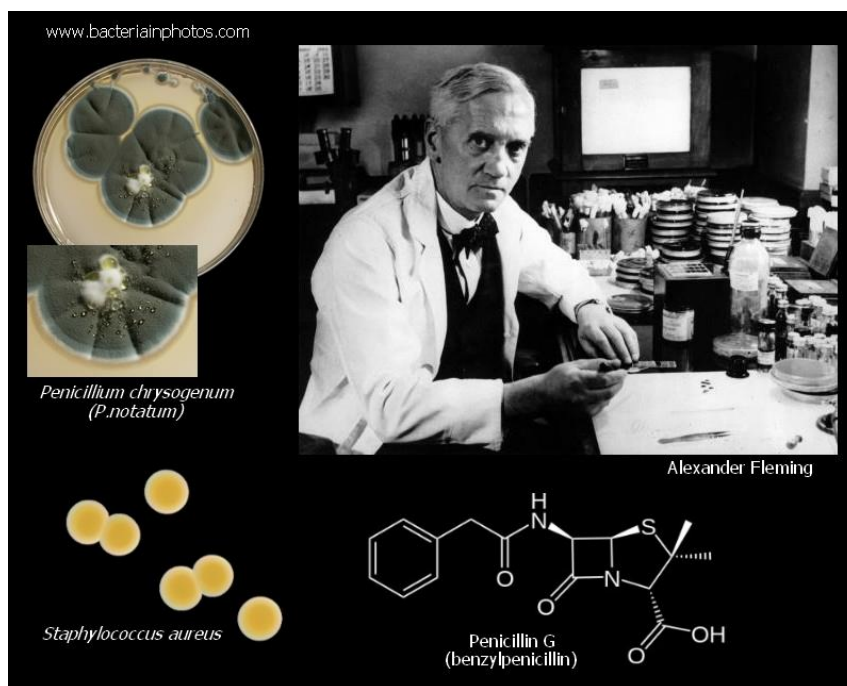
Il publie l'ouvrage scientifique fondateur des vertus thérapeutiques de l'eau de mer, «L'eau de mer en milieu organique», et préconise alors une thérapie nommée « La méthode marine », utilisant l'eau de mer diluée. Il ouvre des dispensaires où des milliers d'enfants atteints de gastro-entérite (fléau de l'époque) sont sauvés.

Après plusieurs années d'efforts, il fait breveter sa méthode et enregistrer son produit sous le nom de « **Plasma de Quinton** ».



1928 :

Découverte du premier antibiotique, la **pénicilline**, issu de la moisissure *penicillium* par l'écossais **Alexander Fleming** (1881-1955).



1959 :

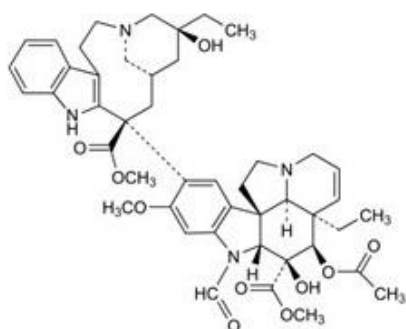
Devant la recrudescence des curistes et des établissements, la société française de **thalassothérapie** est créée en 1959.

1967 :

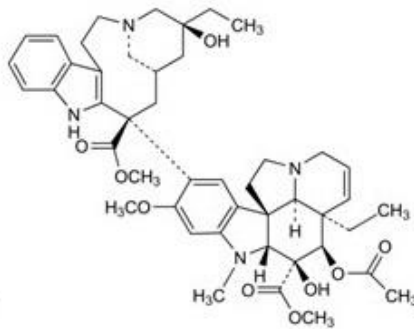
Isolement du **paclitaxel** (à partir de l'if du Pacifique) pour lutter contre le cancer.
Détermination de son mécanisme d'action en 1979 (**Taxol**®).

1979 :

Synthèse de la **vinblastine** et la **vincristine**, (anti néoplasiques)
à partir de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*).



Structure de la vincristine

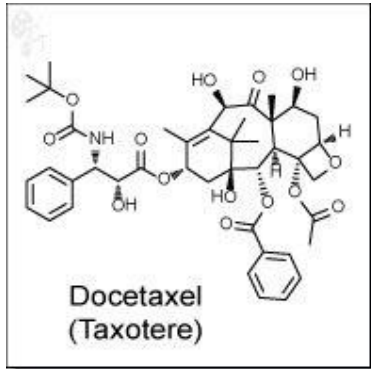


Structure de la vinblastine



1984 - 1991 :

Synthèse du Taxotère® à partir du Taxol®, pour lutter contre le cancer du sein. Application clinique du **Taxol®** aux Etats-Unis en 1988, et du Taxotère® en France, à partir de 1991.



Ligue contre le cancer (Lisca)

Il n'y a pas que l'espèce humaine qui sait se soigner avec les ressources naturelles, les grands singes aussi. Cette transmission est culturelle et les bébés singes apprennent à reconnaître ce qui est bon pour eux ou pas...



3. Pourquoi orienter les recherches vers le monde marin ?

On l'a vu, le monde **végétal** apporte à l'industrie pharmaceutique la matière première pour la fabrication d'une grande partie de ses produits depuis longtemps.

En 2006, près du quart des 508 milliards d'euros du marché pharmaceutique provenait en partie au moins de substances naturelles, selon l'Union internationale pour la conservation de la nature (UICN).

Si le monde **végétal** est utilisé et étudié depuis de longues années, le monde **animal**, en particulier **marin**, reste mal connu des chimistes.

Il semble pourtant s'agir d'un gisement de **métabolites** à haut potentiel thérapeutique.

Le milieu marin apparaît comme le réservoir de ce qui nous manque ou manquera sur terre.

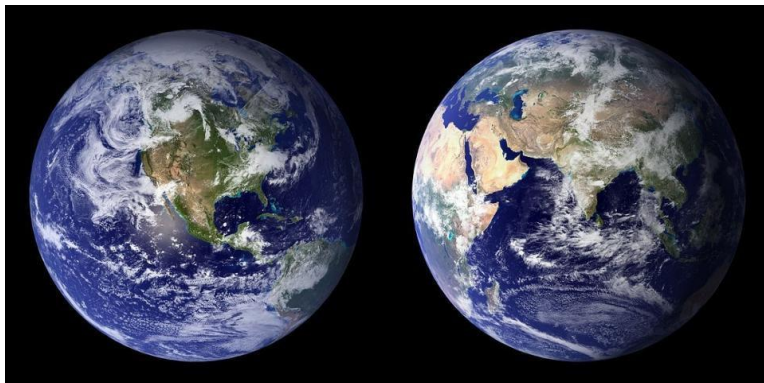
A l'heure où l'alarme est donnée sur l'état des **réserves** et sur les dangers de la surexploitation des fonds marins, il peut paraître paradoxal de s'intéresser aux ressources et usages nouveaux des produits de la mer.

La mer et la chimie, ensemble au service de l'Homme, est un sujet d'actualité au moment où chacun prend la mesure que les **ressources naturelles**, et particulièrement maritimes, sont un bien précieux commun qu'il convient d'exploiter avec discernement, au moment où le rôle essentiel des océans dans le bon fonctionnement de notre planète est mis en évidence, au moment enfin où l'opinion publique est particulièrement sensible aux questions d'environnement et de développement durable, à la préservation de la qualité des eaux maritimes et à la prévention des menaces que peuvent faire peser sur elles le transport ou les rejets côtiers.



Station biologique de Roscoff – Le ponton

Si nous embarquons à bord d'un engin spatial et jetions un œil à notre planète par le hublot, nous constaterions qu'au cours d'une révolution, nous voyons essentiellement du bleu, de l'eau. Mers et océans occupent en effet **70,8%** de la surface du globe.



Futura-Sciences



SlidePlayer

Une grande part de la biodiversité de la terre se situe dans le **milieu marin** avec une représentation de la grande majorité des **phylums** (embranchements) existants.

Sur environ 150.000 substances naturelles décrites aujourd'hui, on estime à 10% seulement celles extraites d'organismes marins.

L'exploration et l'exploitation des ressources chimiques des fonds marins a vu le jour il y a peu de temps.

C'est à partir du XIX^{ème} siècle que des études scientifiques sur le milieu marin se sont développées.

Pendant longtemps, les grands fonds océaniques ont été considérés comme déserts.

Le monde des **abysses** (300 millions de kilomètres carrés), aphotique*, semblait incompatible avec la moindre vie.

En 1844, le naturaliste anglais Edward Forbes, se fiant à ses dragages en mer Egée, affirmait que la vie était impossible au-delà de 600 mètres, mais un élément important allait mettre à mal ses affirmations.

Les années 1850 - 1860 voient l'apparition de pose de **câbles télégraphiques sous-marins**.

Ceci a nécessité une bonne connaissance des reliefs concernés, donc la réalisation de campagnes de sondage et de reconnaissance de la nature des fonds.

En 1860, un câble télégraphique sous-marin reliant la Sardaigne (Cagliari) à l'Algérie, remonté de 2180 mètres de profondeur pour une réparation suite à une rupture des télécommunications, permit de découvrir de nombreux organismes fixés, dont un corail solitaire (madrépore scléactiniaire) et des mollusques bivalves.

Ce câble avait été posé en 1857, trois ans auparavant, par la compagnie méditerranéenne du Télégraphe.

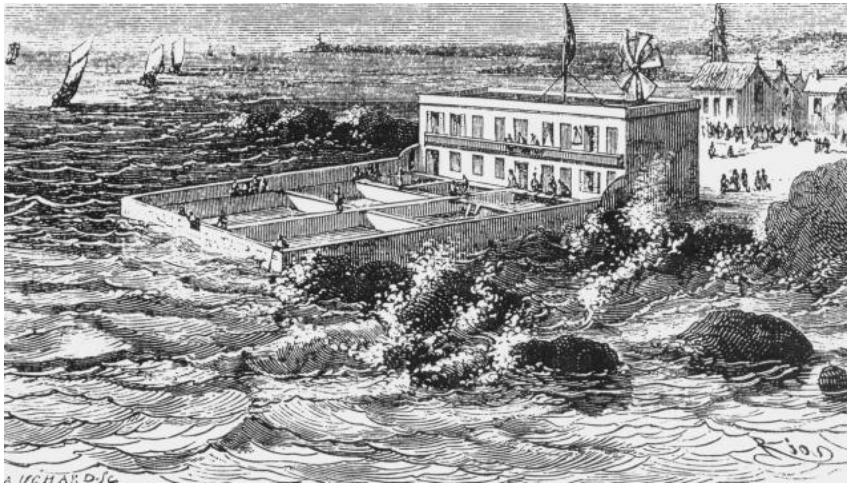
L'étude des organismes récupérés fut réalisée par le médecin et zoologiste français Alphonse Milne-Edwards qui publia la description de deux espèces nouvelles, *Caryophyllia electrica* et *Thalassiotrochus telegraphicus*, et identifia une espèce déjà connue à l'état fossile, *Caryophyllia arcuata*.

Même si ces publications ont fait l'objet de critiques sur la réalité de la profondeur annoncée et des organismes recueillis, elles ont permis d'éveiller l'intérêt pour cette vie en profondeur.

Si ses opérations de sondages et de reconnaissance de la nature des fonds n'avaient pas pour objectif initial la recherche océanographique, l'industrie des télécommunications sous-marines, qui a apporté des renseignements aux géologues marins, a également contribué aux progrès des connaissances sur l'existence de la vie dans les fonds océaniques profonds.

La seconde moitié du XIX^{ème} siècle marque la véritable naissance de l'**océanographie**. Les études marines concernent l'océan et les profondeurs marines et deviennent alors objets d'études intensives.

Le premier **laboratoire de biologie marine** se construisait alors à **Concarneau**.



**STATION MARINE
DE CONCARNEAU**

La station de biologie marine dans une représentation datant de 1865. © Pierre Lemerle

La station a été fondée en 1859 par Victor Coste, professeur au Collège de France, et constitue la plus ancienne station marine du monde toujours en fonctionnement.

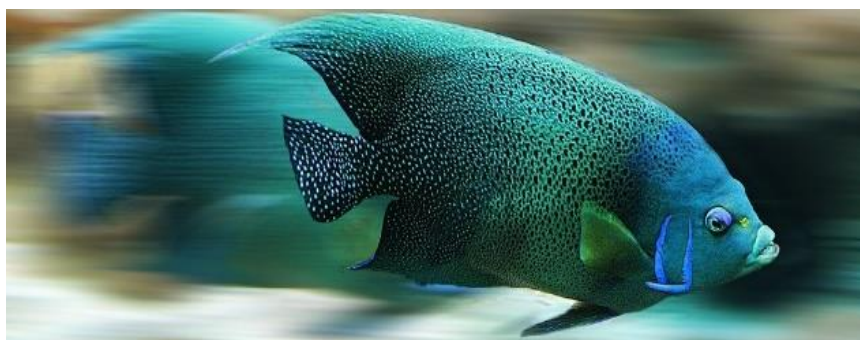
En 1859, la station marine est dédiée à l'élevage des animaux marins.

Elle devient rapidement un centre scientifique et intellectuel très actif. Les techniques d'élevage des poissons plats y ont été mises au point à la fin du XIX^{ème} siècle, et des expériences basées sur l'embryologie expérimentale y ont été réalisées (Chabry, 1887).

En 1950, la biochimie comparée y prendra son essor avec Marcel Florkin et Jean Roche.

La gestion de la station est partagée entre le Muséum national d'histoire naturelle et le Collège de France depuis 1996. Elle comprend aujourd'hui un centre de recherche et d'enseignement en biologie marine et océanologie, et un espace ouvert au public montrant des spécimens vivants dans des aquariums, le « Marinarium » (créé en 1972 à l'initiative de chercheurs de la station).

La deuxième station de ce type a été celle de Naples et la troisième celle de Roscoff.



Pomacanthus semicirculatus

En 1901, au cours d'une expédition scientifique océanographique au Cap-Vert et aux Açores menée par Albert Ier de Monaco, passionné de biologie marine, sur la Princesse-Alice, son yacht-laboratoire, **Paul Portier** (1866-1962, zoologiste et biologiste marin français) et **Charles Richet** (1850-1935, physiologiste français) mettent en évidence le phénomène d'**anaphylaxie**.

Celui-ci est défini comme « état d'un être vivant qui, sensibilisé par l'introduction d'une substance dans son organisme, est susceptible de réagir violemment à l'introduction ultérieure d'une nouvelle dose, même minime, de cette substance ».

Leurs travaux portent sur le venin de la **physalie** (cnidaire hydrozoaire, siphonophore) et leur vaudront un prix Nobel de médecine.

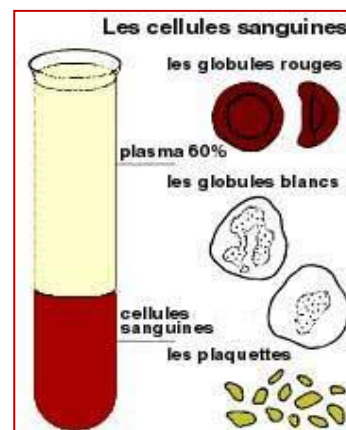


Physalie (*Physalia physalis*) NOAA/OER



Timbre Monaco Y&T 1953

Au début du XXème siècle, les recherches du biologiste **René Quinton** ont démontré les similitudes entre le **plasma humain** et l'**eau de mer**.



En 1950, les travaux du **Pr Werner Bergmann** sur la composition chimique de l'éponge ***Cryptotheca crypta*** (éponge des Caraïbes / démosponge) (aussi appelée *Tectitethya crypta*) ont attiré l'attention du monde scientifique sur les animaux marins.



Image Sven Zea



Des études cliniques et chimiques ont démontré depuis que des organismes marins renfermaient une panoplie de **substances** d'une grande originalité douées de **propriétés biologiques** : antibiotiques, antivirales, antifongiques, antitumorales, antimutagènes ...

La mise au point des techniques d'**exploration marine** (scaphandre autonome, bathyscaphe) a permis le développement de la chimie marine.

Le **scaphandre autonome** est un dispositif individuel qui permet à un plongeur d'évoluer librement en plongée avec une réserve de gaz respirable comprimé. Un scaphandre autonome peut ainsi aussi bien fonctionner avec de l'air qu'avec d'autres mélanges respirables spécialement étudiés à cette fin (nitrox, trimix...) ou avec un recycleur.

Inspiré d'un appareil respiratoire utilisé au fond des mines, le premier scaphandre autonome apparaît au milieu du XIX^{ème} siècle. Il mettra de longues décennies pour se perfectionner et donner naissance en 1943 au scaphandre moderne.



Premiers essais du scaphandre autonome Le Prieur-Fernez (1935). Source Gallica / BNF

Les **bathyscaphes** sont des engins sous-marins d'exploration abyssale.

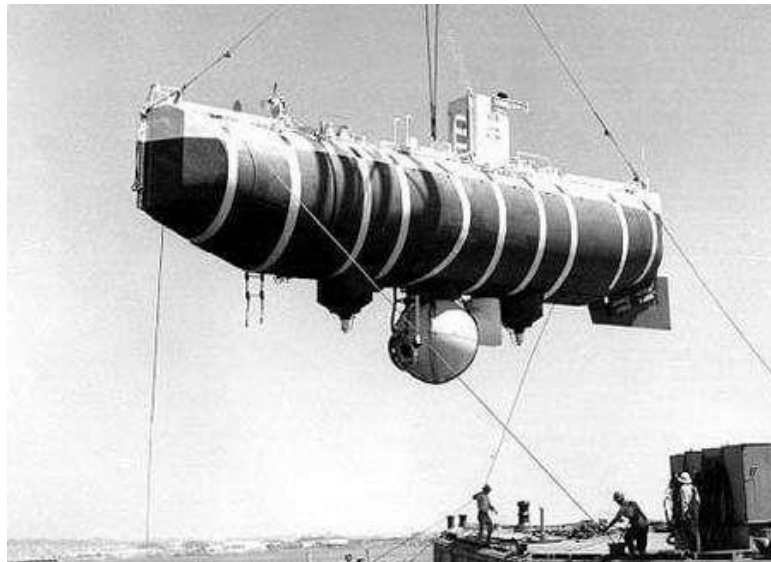
Le mot bathyscaphe, inventé par le professeur Piccard en 1946, vient du grec bathus (profond) et de skaphos (barque). Antérieurement, le professeur Piccard avait utilisé le mot thalassosphère pour nommer son invention.

En service de 1948 à 1982, ils ont été alors les seuls engins capables d'atteindre les plus grandes profondeurs (Le Trieste).

Jusqu'au début des années 2010, seuls des engins télécommandés sont alors capables d'atteindre de tels endroits.

Un bathyscaphe est constitué d'une lourde cabine sphérique en acier, pouvant accueillir deux ou trois passagers, suspendue à un flotteur rempli d'essence légère qui compense le poids de l'ensemble selon le principe d'Archimède.

Le bathyscaphe descend par gravité et remonte en lâchant du lest.



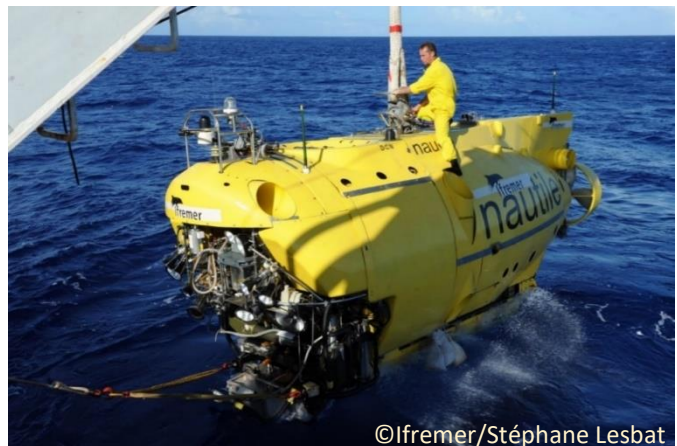
Le Trieste, le premier bathyscaphe à battre l'ultime record de profondeur (-10 916 mètres, dans la fosse des Mariannes, le 23 janvier 1960)

© U.S. Naval Historical Center Photograph

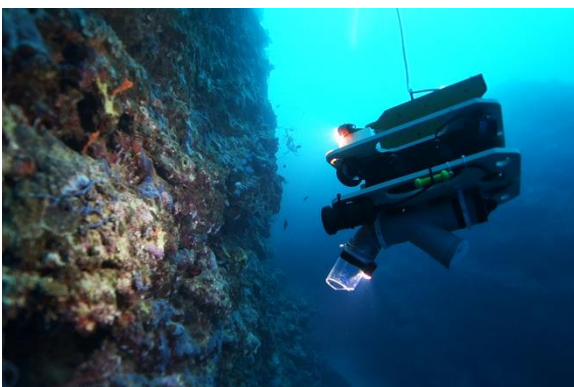
En raison de leur taille et de leur poids, les bathyscaphes ne pouvaient être embarqués et devaient être remorqués par leur navire d'accompagnement.

Ils ont été remplacés par des **submersibles** plus petits et plus maniables (sphère en acier à haute limite élastique ou en alliage de titane et flotteur en composite).

Le Nautilie (ci-contre) est un sous-marin de poche habité de l'Ifremer (Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer) conçu pour l'observation et l'intervention jusqu'à des fonds de 6000 mètres utilisé depuis 1984. Il rend alors accessible 97 % de la superficie des fonds marins et permet le prélèvement d'échantillons marins.



©Ifremer/Stéphane Lesbat



De **nouveaux engins** plus évolués encore, ont vu le jour depuis, toujours plus performants, ce qui va faciliter l'exploration des ressources marines. Flipper (ci-contre), robot-aspirateur des fonds marins, est le dernier-né des recherches du Laboratoire d'informatique, de robotique et microélectronique de Montpellier (LIRMM).

©Bruno GAREL/ Agence française pour la biodiversité, CNRS, Université de Montpellier

4. La nature dangereuse ?

L'idée de se tourner vers le monde marin pour trouver des molécules bio actives est venue de l'observation et de l'étude des organismes qui y vivent.

La mer est un milieu où se déroule une lutte pour la survie des espèces.

Depuis des millions d'années, le milieu marin vit une course aux **armes chimiques** pour vivre et survivre en luttant pour assurer les grandes fonctions vitales.

Les organismes vivent dans un milieu hautement compétitif et nombreux sont ceux qui produisent des substances chimiques. Celles-ci sont dispersées dans l'eau et constituent un élément indispensable dans l'établissement de **relations intra et inter espèces**.

Ces substances ont un rôle dans :

- les moyens d'attaque et de défense entre proies et prédateurs
- les moyens pour aider colonisateurs et colonisés dans la compétition pour l'occupation des surfaces
- les moyens utilisés pour la reproduction.

Ces substances sont essentielles dans un monde où de nombreuses espèces sont benthiques sessiles et dépourvues d'organes de l'ouïe et de la vision.

Elles correspondent à des modes de **communication** et appartiennent à des **classes chimiques** diverses comme les polycétides, terpènes, alcaloïdes, oxylipines, glycolipides, peptides, polysaccharides, lectines, isoprénoïdes...

Les caractéristiques physico chimiques, dites abiotiques, du milieu marin vont conditionner les différences de mode de vie entre les espèces marines, mais également entre espèces marines et espèces terrestres.

Expériences de plongeurs :

Les plongeurs ont la chance d'explorer le monde marin à des profondeurs limitées par leur physiologie, mais ils peuvent déjà observer les **relations intra et inter espèces** qui permettent la réalisation des grandes fonctions vitales et le maintien des espèces dans leurs habitats.

Comme il vient d'être vu, ces relations mettent en jeu des substances que le plongeur peut deviner ou parfois mettre en évidence par des **observations** remarquables, mais aussi parfois par des **expériences** douloureuses.

Citons comme observations remarquables cette éponge aux formes parfois étonnantes qui occupe son territoire sans sembler craindre les concurrents, ce poisson si difficile à distinguer sur la roche et que personne n'approche, ce magnifique cône si rapide lorsqu'il pratique la chasse au harpon, cette magnifique anémone de mer que l'on aime observer la nuit après l'avoir repérée le jour ... beautés mortelles qui intéressent la recherche pour de potentielles applications thérapeutiques utilisables par l'homme.



L'éponge pierre (*Petrosia ficiformis*) synthétise des substances chimiques toxiques (par exemple des polyacétylènes) qui sont récupérées par son prédateur la **doris dalmatienne** (*Peltodoris atromaculata*) qui s'en sert comme moyen de défense.



poisson-pierre commun (*Synanceia verrucosa*)

cône marbré (*Conus marmoreus*)

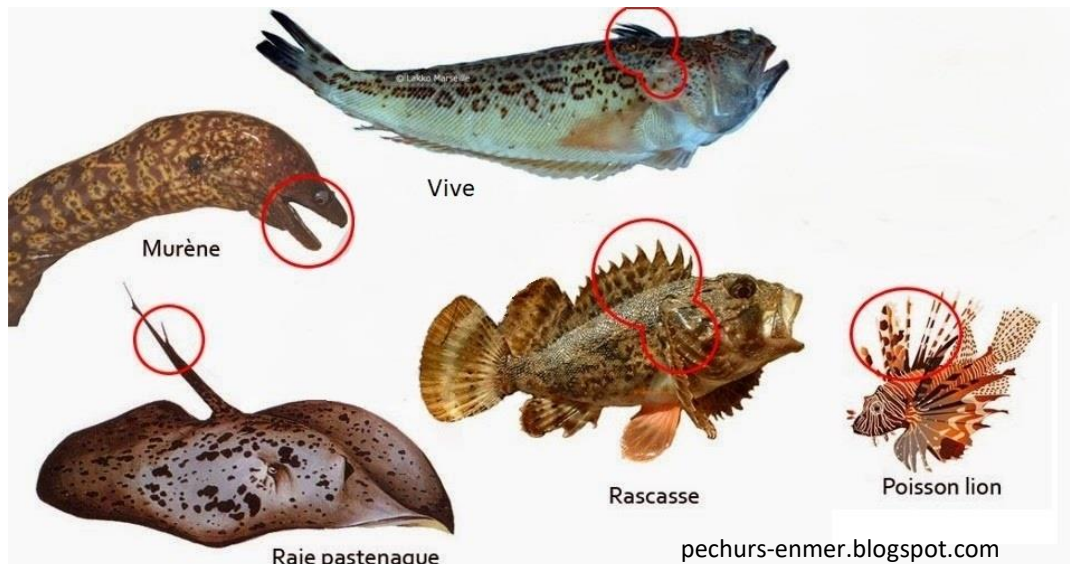


Alicia (*Alicia mirabilis*)

C'est une grande anémone qui vit sur les fonds coralligènes et dans les herbiers de posidonies entre 10 et 40 mètres de profondeur. Elle ne s'épanouit que la nuit. De jour, elle se recroqueville sur elle-même de sorte qu'il ne subsiste qu'un cône brunâtre.

Mais cette observation de **plongeur** peut parfois prendre une tournure douloureuse, voire grave et parfois même mortelle lorsque celui-ci a un profil de « touche à tout » ou lorsqu'il est mal équilibré et crée des impacts avec le milieu avec des zones de son corps non ou mal protégées.

Si certaines espèces, comme les spongiaires ou les urochordés, qui produisent des **substances chimiques** parfois **toxiques** reconnues (toxines), sont en général inoffensives pour l'homme, d'autres ont un potentiel dangereux qui peut être bien marqué.



L'**envenimation***, c'est l'absorption d'une substance venimeuse dans l'organisme par **inoculation***.

On distingue deux types d'inoculation :

- par appareil inoculant (un dard, un crochet venimeux, une morsure...)
- par contact

Les **venins**, armes d'attaque ou de défense, sont des sécrétions toxiques produites par de nombreuses espèces animales grâce à une glande exocrine spécialisée, la glande venimeuse. L'inoculation est volontaire par un mécanisme actif.

Les animaux pourvus d'un tel système sont dits venimeux.

On distingue les venins des **poisons***, substances vénéneuses qui provoquent des blessures, des maladies ou la mort d'organismes par une réaction chimique, à l'échelle moléculaire.

Les venins sont des amalgames de haut poids moléculaire, toxines, amines vasoactives, enzymes protéolytiques ...

Ils créent divers effets : dénaturation des membranes cellulaires ou des mécanismes de transport cellulaire, dégranulation mastocytaire, libération d'histamine, coagulopathies, perturbation de la transmission neuronale, anaphylaxie ...

On distinguera l'envenimation (effets directs du venin) et l'**anaphylaxie*** (réaction allergique par contacts répétés au venin).



Pieuvre à anneaux bleus. Spotmydive

Faisons ici un point sur des espèces que le promeneur de bord de mer et le plongeur doivent connaître et reconnaître afin d'éviter tout accident, et qui traduisent le potentiel chimique du milieu marin, celui qui, nous le verrons plus loin, est à la base de la recherche pour les thérapeutiques actuelles et celles du futur.

A. Les spongiaires

Certaines éponges tropicales sont venimeuses par contact avec la peau.

Cela provoque de sévères démangeaisons, engourdissements, brûlures, œdème et urticaire qui peuvent durer plusieurs jours.

Parmi elles, l'éponge Styx (*Myrmekioderma styx*), l'éponge de Feu (*Tedania ignis*) et l'éponge Pas-touche (*Neofibularia nolitangere*).

éponge styx

(*Myrmekioderma gyroderma*)

Zone : Atlantique tropical Ouest

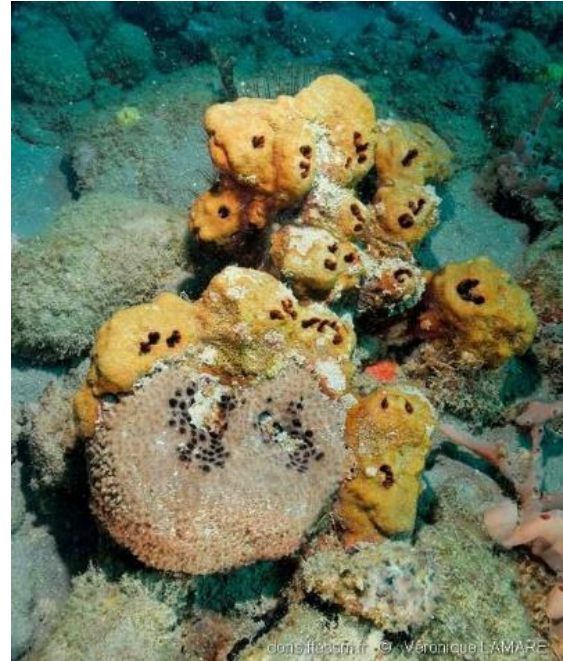
Eponge encroûtante, charnue, de couleur brun-orangé, avec une surface recouverte de sillons sinueux.



doris.fressm.fr © Jean-Michel SUTOUR



éponge de feu (*Tedania ignis*)
 Zone : Atlantique tropical Ouest
 Eponge rouge orangé, molle, avec des lobes coniques et des oscules terminaux



éponge pas-touche (*Neofibularia nolitangere*)
 Zone : Atlantique tropical Ouest
 Massive, brun-rouge à parois épaisses.
 L'intérieur est colonisé par de minuscules vers blancs.

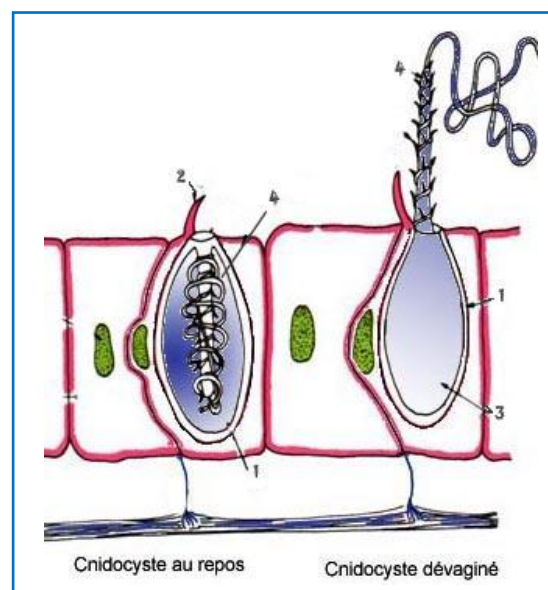
Pas-touche ... le message est clair !

Au **contact avec la peau**, *Neofibularia nolitangere* **provoque** des brûlures qui durent plusieurs jours, des sensations d'engourdissement, jusqu'à des difficultés respiratoires en cas de récurrence, du fait du phénomène d'anaphylaxie qui traduit une sensibilisation à la toxine. Ces symptômes sont dus à des **toxines** actives au contact, et dont la pénétration dans la peau pourrait être facilitée par les micro-écorchures provoquées par les spicules.

B. Les cnidaires

L'ectoderme des cnidaires possède des cellules spécialisées, les **cnidocytes**, très sensibles aux vibrations extérieures.

Ces animaux carnivores pratiquent la technique du harpon, arme ingénieuse, à la fois offensive et défensive, qui est un mélange de fusil sous marin et de seringue hypodermique pour l'injection d'une substance toxique.



www.aquaportail.com

Les substances contenues dans les cnidocytes provoquent la mort quasi immédiate des petits animaux planctoniques et des petits poissons.

Les **venins des méduses** sont des cocktails composés d'amines bioactives (5 hydroxytryptamine, histamine, catécholamines) et de protéases (phospholipase A, ATPase, collagénases, hyaluronidase ...) responsables d'**hémolyse** et de **cytolysse** (destruction des cellules par modification de la perméabilité tissulaire (action détergente sur les lipides membranaires)).

Les **venins d'anémones** sont composés de polypeptides de 30 à 50 acides aminés, doués de nombreuses propriétés **cytotoxiques**, interférant entre autres avec les canaux sodiques neuronaux (neurotoxicité).

D'autres substances sont **cardiotoxiques** et agissent en se fixant à proximité des canaux sodium des cellules, modifiant ainsi les équilibres ioniques essentiels au niveau du cœur.

Plusieurs toxines ont été identifiées mais la plus importante est l'**actinocongistine**, puissant venin contenu dans certaines actinies, semblable au curare.

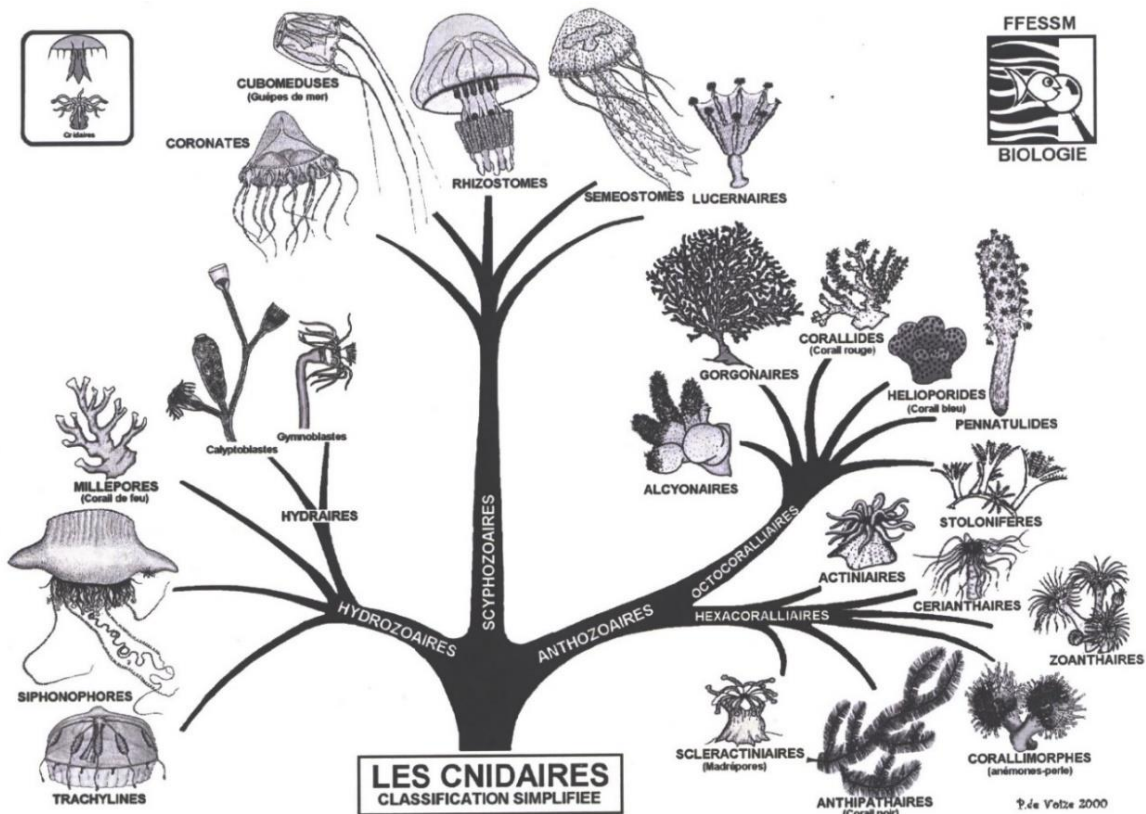
C'est elle qui a permis à Portier et Richet de découvrir l'**anaphylaxie**.

L'actinocongistine provoque une congestion viscérale et des hémorragies.

Ces armes sont de taille différente en fonction des espèces et sont donc plus ou moins meurtrières.

Les cnidaires peuvent infliger des blessures importantes à l'homme.

On ne rappellera jamais assez l'utilité de vêtements adaptés et cette règle de la charte du plongeur responsable : « on ne touche à rien ».



a/ Les Anthozoaires

Ils sont dans leur grande majorité inoffensifs pour l'homme car très peu sont capables d'injecter leur venin à travers la peau.

Quelques exceptions sont à signaler toutefois.

Revenons à **Alicia** (*Alicia mirabilis*) (hexacoralliaire) évoquée plus haut qui apparait recroquevillée de jour, contractée en boule ou en dôme brunâtre recouvert de protubérances blanches, jaunes voire brunes.

Elle se déploie la nuit et se présente sous forme d'un cylindre translucide blanchâtre, porteur des mêmes protubérances et au bout duquel de très nombreux filaments très urticants se balancent au gré des courants.

Elle affectionne les fonds rocheux balayés par les courants.

On l'observe en zone tropicale, des Antilles à la Mer Rouge, dans le Pacifique et en Méditerranée.

Alicia fait partie des **actinies** les plus urticantes et possède les plus violents cnidocytes du groupe.



D'autres anémones des genres *Doflenia*, *Actinodendron*, et *Sagatia* sont également réputées dangereuses (océan indien et pacifique).



anémone-feu en pelote
(*Actinodendron glomerulatum*)

Très toxiques, les grappes de cnidocytes de ces anémones provoquent comme Alicia des piqûres douloureuses et de graves brûlures.

Sans avoir la même virulence, le venin des cnidocytes des **anthozoaires Méditerranéens** peut se révéler très désagréable, voire dangereux, pour un plongeur qui s'amuserait à envoyer de l'air avec son embout de détendeur dans une anémone verte ou autre pour y déloger une crevette ou un crabe, avant de le remettre en bouche.



crevette symbiotique (*Periclimenes sagittifer*) dans une anémone verte (*Anemonia viridis*)



réaction allergique après le contact

b/ Les hydrozoaires

1 - Les hydraires

Ce sont de petits cnidaires qui ressemblent à des plumes.

Ils sont peu à légèrement urticants, mais peuvent toutefois laisser un souvenir cuisant à un plongeur qui saisirait à pleine main une zone où vivent des colonies.

Il y a quelques exceptions virulentes toutefois, dont l'**hydraire-buisson noir** (*Macrorhynchia clarki*) qui cause des brûlures intenses.

Observé en Atlantique tropical Est et Ouest, l'hydraire buisson noir forme de grandes colonies en buisson avec des tiges, branches et rameaux de couleur noire.



2 – Le corail de feu branchu (*Millepora alcicornis*)



Présent en Atlantique Ouest tropical, il présente des colonies solides ramifiées, parfois buissonnantes de couleur « tabac blond ».

L'extrémité des ramifications est toujours blanche. En surface on peut voir des petits polypes filamenteux englobés dans un squelette calcaire arborescent qui peut s'étendre sur plusieurs mètres.

Les « poils » du corail de feu sont des **polypes** sensoriels très urticants dont le contact entraîne des brûlures et une réaction urticante compliquée parfois localement de lésions nécrotiques.



Egypte / www.plongeur.com

3 – Les siphonophores

3-1 La physalie (*Physalia physalis*)

La physalie, aussi appelée galère portugaise ou vessie de mer, est un cnidaire qui vit dans les mers tropicales et subtropicales près de l'équateur, mais il est déjà arrivé d'en voir quelques-unes échouées sur des plages en Europe, en raison du réchauffement des eaux.

De couleur violacée, elle vit à la surface de l'eau avec un flotteur allongé (15 à 20 centimètres) rempli de gaz.

Ses **tentacules** très longs, pouvant atteindre 50 mètres, sont situés sous le flotteur et ont la particularité de posséder des milliers de harpons microscopiques permettant d'injecter leur **venin**. Ils sont fragiles et se rompent facilement, pouvant flotter au gré des vagues loin du flotteur, devenant alors peu visibles.

La galère portugaise est très venimeuse et peut potentiellement tuer un homme.

Même morte, elle reste dangereuse pendant environ deux mois.

Elle peut être confondue avec un sac plastique qui flotte, ou un petit ballon de plage luisant au soleil.



En cas de **contact avec une physalie**, on peut constater :

- Des **signes dermatologiques** : Le contact avec une physalie provoque une douleur à type de brûlure intense immédiate, des zébrures de la peau et des démangeaisons. Des vésicules peuvent se former et les lésions laissent parfois des cicatrices pigmentées (traces brunes).

Il est important de retirer les tentacules qui sont très adhérents à la peau, sans les écraser :

- appliquer avec précaution de la mousse à raser sur la surface atteinte (ou à défaut du sable sec car le sable humide est trop lourd et écrase les débris de tentacules) pour piéger les tentacules.
- enlever la mousse avec un carton rigide voire avec le dos d'une carte plastique en remontant vers le haut du membre.
- rincer à l'eau de mer (ou avec du chlorure de sodium) de préférence tiède (le vinaigre est déconseillé), puis appliquer du froid (vessie de glace dans un linge protecteur, appliquée sur les lésions).

Toute application de pommade, crème ou gel est déconseillée.

- D'**autres signes** peuvent apparaître :
 - . malaise, vertiges, maux de tête, pâleur, anxiété, larmoiement et écoulement nasal, fièvre (signe de gravité)
 - . nausées, vomissements, maux de ventre
 - . douleur thoracique, accélération du pouls
 - . gêne respiratoire
 - . démangeaisons
 - . douleurs articulaires et musculaires
 - . allergie grave (phénomène d'anaphylaxie)

Remarques :

1. Il est important de ne pas exposer un sauveteur qui interviendrait dans l'eau. Il est donc conseillé de porter une combinaison et des gants, et de ne pas immerger la tête.
2. Les harpons microscopiques traversent les gants chirurgicaux, ceux-ci ne sont donc pas protecteurs.
3. Toute victime d'envenimation par physalie présentant des signes généraux et/ou une douleur importante doit être surveillée au centre de secours et un appel au SAMU / Centre 15 est préconisé sans délai.

3-2 La forskalia, grand siphonophore (*Forskalia edwardsi*).

C'est une colonie de centaines de **polypes** dont chacun occupe une fonction distincte. La structure coloniale est fuselée, évoquant une corde, d'une longueur pouvant atteindre jusqu'à plus de 10 mètres de long (plus couramment de 1 à 2 mètres). La partie supérieure de la colonie est surmontée d'un pneumatophore translucide qui aide la colonie à flotter. La forskalia est pourvue de **filaments urticants**. C'est une espèce planctonique relativement courante qui évolue dans tous les océans et mers du monde, notamment la Méditerranée où elle est très répandue. Vers la fin du printemps, on la rencontre le plus souvent le long des côtes. Elle vit en pleine eau ou proche de la surface.

C'est une espèce très urticante, bien que non mortelle comme la physalie.



doris.ffessm.fr © Alain-Pierre SITTLER

4 – La trachyline ou méduse adhésive (*Gonionemus vertens*)

Rencontrée en Pacifique Nord, Atlantique Nord, Méditerranée.

Elle a une ombrelle d'environ 25 millimètres ayant l'allure d'un verre de montre, plat, ou presque hémisphérique, et 60 à 80 longs tentacules, munis à mi-longueur d'un bouton adhésif.

On l'observe fréquemment fixée sur des algues (laminaires) ou des phanérogames (posidonies).

C'est entre les mois de juin et d'août que les probabilités de l'observer sont les plus grandes.

Il n'est pas rare de voir des groupes de plusieurs individus.

Gonionemus vertens est réputée pour être très venimeuse.

Son **venin** provoque une action locale, et peut entraîner des troubles neuropsychiques. Il semblerait toutefois que sa toxicité maximale soit essentiellement dans sa région d'origine : le Pacifique nord-ouest.



Sur une laminaire

c/ Les scyphozoaires ou vraies méduses (acalèphes)

Les **méduses** sont à l'origine de piqûres souvent inoffensives mais parfois très douloureuses. Malgré des dispositifs anti-méduse comme les filets de protection mis en place, nous ne sommes pas à l'abri de leurs "brûlants" tentacules...

Les méduses présentes sur les côtes françaises sont urticantes à des degrés divers, souvent faiblement. D'autres, plus lointaines pour nous, représentent de véritables dangers mortels.

1 - La pélagie (*Pelagia noctiluca*)

Elle a une forme de champignon bleu et rose, avec une ombrelle de 17 cm de diamètre maximum, et huit tentacules blanchâtres très urticants de parfois 40 cm de long.

On la reconnaît à ses nombreuses taches roses et mauves sur l'ombrelle et les bras buccaux. C'est une méduse cosmopolite, la plus présente en Méditerranée.



Sa **piqûre** peut être très douloureuse chez certains sujets et la réaction anaphylactique (allergie) qui fait suite à de précédentes piqûres (une seule ou plusieurs) peut être importante.



2 - La méduse rayonnée (*Chrysaora hysoscella*)

Caractérisée par des bandes brunes radiales et festons semi-circulaires bruns de son ombrelle. Observable en Méditerranée, mer du Nord, Atlantique, Baltique.

Sous l'ombrelle se tiennent de jeunes poissons (sérioles, chinchards) apparemment immunisés contre le **venin** des tentacules.

Son prédateur principal est la tortue.

Le **contact** avec les tentacules provoque rapidement une sensation de brûlure, des démangeaisons, et laisse des stries sur la peau. La zone de contact peut présenter de petites vésicules et un œdème local. Les lésions disparaissent en quelques heures.



3 – La cyanée de Lamarck (*Cyanea lamarckii*)

Elle est observée en Atlantique, mer du Nord et Manche.

Elle est reconnaissable à son ombrelle de 15 à 30 cm de diamètre environ, de couleur bleue bien marquée. Ses quatre bras oraux longs et très ondulés sont souvent cachés par des tentacules très nombreux et fins, disposés sur le bord de l'ombrelle et pouvant mesurer jusqu'à 25 fois son diamètre.



Les tortues marines peuvent se nourrir de cyanées sans être importunées par ses cellules urticantes.

Pour approcher cette méduse qui peut être redoutable, il est plus prudent de le faire par le dessus. Il faut en effet toujours craindre ses **tentacules urticants** aussi fins et aussi peu visibles que des cheveux.

Conduite à tenir en cas de piqûre de méduse :

- Repérer les symptômes :

Ils varient souvent d'une personne à une autre. Cependant, les démangeaisons, l'œdème, la sensation de brûlure ou encore de décharge électrique sont les signes fréquents ressentis après une piqûre de méduse.

Certaines personnes peuvent également subir une réaction allergique à différents degrés.

- Ce qu'il faut faire :

. Rincer immédiatement la zone touchée avec de l'eau salée, chaude si possible, ou du sérum physiologique. Éviter absolument l'eau douce qui ferait éclater les cellules urticantes.

Attention, si le visage est piqué, rincer immédiatement les yeux avec du sérum physiologique et consulter un médecin en urgence.

. Retirer les filaments (porteurs des cnidocytes) restants et piéger les fragments de méduses restés sur la peau : avec une pince à épiler, avec du sable ou de la mousse à raser (à retirer avec un carton rigide ou une carte plastique).

Rincer avec de l'eau de mer chaude pendant environ 30 minutes.

Appliquer ensuite un antiseptique puis une crème corticoïde et laisser sécher à l'air libre.

Consulter un médecin si les signes cliniques s'aggravent.

- Ce qu'il ne faut pas faire :

- . bouger la partie du corps qui a été piquée
- . rincer à l'eau douce
- . frotter
- . inciser ou chercher à faire saigner la plaie
- . sucer la blessure pour aspirer le venin
- . poser un garrot
- . mettre de l'alcool
- . uriner sur la plaie
- . mettre du vinaigre : si ceci est efficace contre certaines piqûres de méduses (comme *Pelagia noctiluca*), son utilisation peut être dangereuse dans certains cas.
- . approcher une méduse sans vie : même morte, la méduse reste urticante pendant plusieurs semaines.

d/ Les cuboméduses

- Si certaines, comme la Carybdée marsupiale (*Carybdea marsupialis*) que l'on peut rencontrer entre autres sur les côtes françaises, sont inoffensives (même si le contact est parfois douloureux), d'autres, comme les espèces de l'Indo-Pacifique sont redoutablement dangereuses.
- La **cuboméduse d'Australie** (*Chironex fleckeri*), aussi appelée « piqueur marin », « guêpe de mer », « méduse boîte » ou encore « main de la mort » qui vit dans les eaux du littoral australien et du sud-est asiatique est la plus venimeuse connue à ce jour. Elle est transparente, et ses tentacules très fins et difficilement visibles mesurent plusieurs mètres de long.



Panneau indiquant la présence de cuboméduses dans les eaux, en Australie (Queensland) ©CC BY-SA 3.0

Ses piqûres sont extrêmement douloureuses et son venin est capable de tuer un humain en quelques minutes.

La **piqûre** est si douloureuse qu'il n'est pas rare que les victimes perdent connaissance et se noient. Un contact prolongé avec une cuboméduse peut ainsi facilement conduire à un arrêt cardiaque en quelques minutes.

Son **venin** ne tue pas en suscitant une réaction allergique, à la différence d'autres cnidaires, mais en passant directement dans les circulations sanguine et lymphatique et en paralysant les muscles respiratoires et cardiaques.

Le venin contient des toxines qui s'attaquent en même temps à la peau, au système nerveux et au cœur, et en cas de décès, le muscle cardiaque (myocarde) reste contracté.

Un tentacule contient des millions de cnidocytes, le venin pénètre donc sur une très large surface. Quelques microgrammes du venin peuvent suffire à tuer une victime.

Chez l'humain, la gravité va dépendre de la taille de la méduse, de l'ampleur du contact mais aussi de facteurs individuels comme la taille, l'âge et la sensibilité de la victime.

Toute piqûre nécessite une intervention médicale rapide.

Un **sérum antivenimeux** très efficace existe, mais il n'agit qu'en quinze minutes alors que le venin peut tuer en cinq minutes.

Les personnes qui survivent ont généralement des douleurs pendant plusieurs semaines et présentent des marques importantes au niveau de la zone de contact avec les tentacules.



Parmi les **autres cuboméduses** les plus dangereuses, il faut citer aussi les méduses *Chironex yamaguchii*, *Ikurandji*, *Malo kingi* et *Carukia barnesi*.

Bien que minuscules (à peine quelques centimètres), elles sont extrêmement venimeuses.

C. Les annélides

Le **ver de feu** (*Hermodice carunculata*) est un ver annelé, mobile, aplati et allongé, ressemblant à un mille-pattes, d'une longueur maximale de 30 cm et de couleur variable, rouge, vert, jaune ou blanchâtre. On le rencontre en Méditerranée orientale et en Atlantique tropical.

Il est formé d'une centaine de segments identiques, les métamères, qui portent des parapodes utilisés pour la locomotion.



Il est orné, sur les deux côtés de chaque segment, de bouquets de **soies** blanches, rigides et protractiles (qui peuvent être étirées) qu'il hérissé lorsqu'il est dérangé.

Il s'agit, pour le ver, d'un moyen de défense efficace.

Les soies sont fragiles et cassent facilement au contact. Elles pénètrent dans la peau et provoquent alors une irritation douloureuse (brûlure) et de l'urticaire qui dure plusieurs heures.



Photo Space Blogs

La prise en charge d'une piqûre par les soies nécessite plusieurs étapes :

- retirer les soies de la peau : Il faut surtout faire attention à ne pas les enfoncer plus encore ou les casser, on peut en retirer un certain nombre, mais il en reste en général.

Plusieurs techniques existent, avec du scotch ou avec de la cire (dépilatoire, bougie).

- inhiber le venin : celui-ci est thermolabile et se détruit avec la chaleur.

La cire de bougie chaude a donc un double intérêt.

- désinfecter

Le vinaigre blanc est utile en cas de soies profondes ou cassées quand scotch ou cire sont inefficaces. Il sera plus efficace en le chauffant ou en le mélangeant à de l'eau chaude.

D – Les mollusques

1 – Le cône marbré (*Conus marmoreus*)

Les conidés ou cônes sont des gastéropodes prosobranches, toxoglosses (langues à venin), porteurs d'un appareil venimeux muni de harpons.

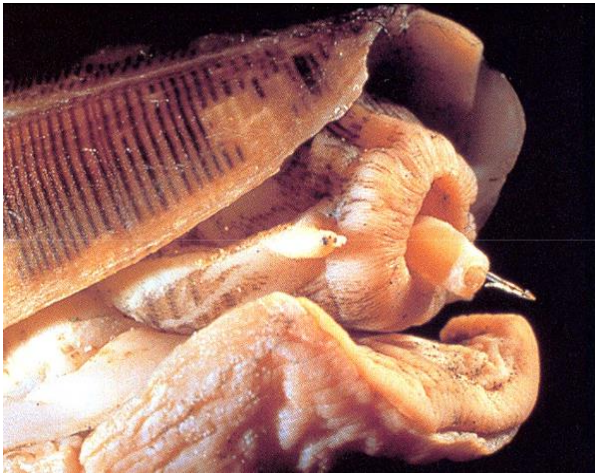
L'envenimation se fait par **piqûre**.

Les cônes, qui sont considérés par les conchyliologues (collectionneurs de coquillages) comme les plus beaux coquillages au monde, sont cause d'une envenimation parfois mortelle, toujours redoutable.

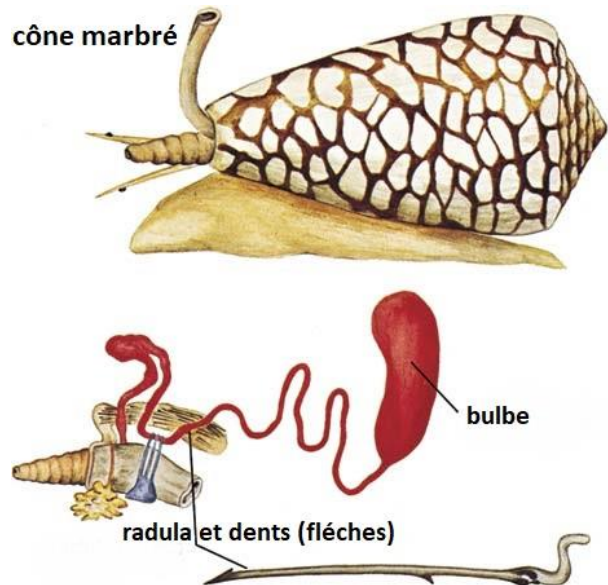
On décrit une coquille avec un apex (ou base), une pointe et une ouverture (ou péristome) qui s'étend de la base à la pointe. L'animal sorti de sa coquille présente un ensemble « pied-tête » avec à l'extrémité céphalique un siphon, une trompe et de chaque côté deux tentacules qui portent les yeux.



© Sébastien Dutertre



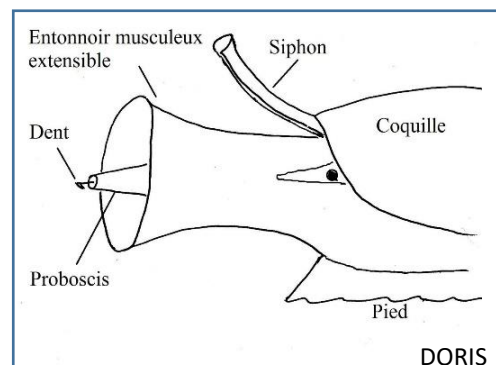
©Clay Brice



L'**appareil venimeux** se compose d'une volumineuse glande (bulbe), la glande de Leiblin, relié au pharynx par un canal, de la radula contenue dans une gaine à deux branches disposées en L avec dans chaque branche des dents en forme de harpon mesurant entre 0,5 et 10 mm suivant le cône.

Lorsque le cône chasse, une dent est engagée dans la trompe (le proboscis, contractile et très mobile qui projette les fléchettes). Celle-ci se projette en avant pour implanter dans la proie la dent qu'elle abrite et éjecter le venin.

Le proboscis est situé à l'intérieur d'une sorte d'entonnoir musculueux très extensible, le rhynchodaeum.





©David Mullins

Les **venins** des cônes sont composés de petits peptides, les **conotoxines** dont on a dénombré plus de 50.000 variétés. Composés de 9 à 29 acides aminés, leur activité biologique est extrêmement diversifiée. Ils agissent au niveau des canaux ioniques et des récepteurs présents dans le système neuromusculaire.

Le venin des cônes est **neurotoxique et thermostable** (résiste à la chaleur).

Il est apparenté au curare, et il a la propriété de paralyser les proies dans lesquelles la fléchette s'est fichée.

Les tests de toxicité chez l'animal ont montré que beaucoup de cônes étaient venimeux, même si tous ne sont pas dangereux pour l'homme, compte tenu d'un appareil inoculateur trop petit ne pouvant injecter qu'une dose trop faible de venin.

Les cônes sont classés en trois groupes selon leur régime alimentaire :

- les piscivores (poissons) : ce sont les plus dangereux (ex: *Conus geographus*)
- les malacophages (mollusques) : les gros spécimens sont dangereux (ex: cône marbré (*Conus marmoreus*), cône textile (*Conus textile*)).
- les vermivores (vers) : leur venin n'est pas toxique pour les mammifères.

Les signes d'envenimation sont locaux et régionaux.

Quelques minutes après une piqure de cône, le sujet ressent une douleur vive au point d'injection, avec un œdème souvent volumineux, un engourdissement puis des paralysies des muscles squelettiques et des muscles respiratoires qui sont parfois responsables du décès.

Le traitement est symptomatique : traitement des signes neurologiques et respiratoires (intubation, ventilation). Il n'y a pas de sérum spécifique.

L'étude de ce venin, qui contient une protéine, la **conotoxine**, neurotoxique puissant, est d'un grand intérêt pour les neurobiologistes. Elle sera évoquée plus loin.

2 – La pieuvre (ou poulpe) à anneaux bleus (*Hapalochlaena maculosa*)

C'est un céphalopode de la famille des octopodidés. On la trouve notamment sur les côtes de l'Australie, où elle est réputée pour son venin extrêmement dangereux.



L'**appareil venimeux** est composé de glandes salivaires entourant l'orifice buccal et de mandibules ou bec, la bouche étant située au centre de huit tentacules ou bras.

L'envenimation se fait par **morsure**, lorsque la pieuvre est manipulée.

Dans la plupart des cas, cela va très vite car la personne ne sent pas la morsure mais peut juste voir une petite entaille dans la peau.

Le **venin**, d'origine salivaire, contient une **neurotoxine** qui agit en une quinzaine de minutes en bloquant les canaux sodiques des nerfs, entraînant progressivement des sensations anormales dans la bouche et la tête, des vomissements, des troubles de la vue et la parole, une difficulté à déglutir, puis une paralysie indolore, pouvant mener à la mort par défaillance respiratoire.

Cette neurotoxine, initialement appelée « maculotoxine » ou « céphalotoxine », a depuis été identifiée comme la **tétrodotoxine**, isolée pour la première fois en 1909 et présente chez certains poissons, les tétrodons, dont le fugu (*Takifugu rubripes*).



En cas de morsure, le traitement recommandé est l'immobilisation (bandage modérément serré), désinfection, glaçage, et surtout l'évacuation en urgence vers un centre médical, la victime pouvant présenter à tout moment un arrêt respiratoire terminal. Il n'y a pas de sérum.

3 – Le dragon bleu (*Glaucus atlanticus*)

C'est un nudibranche, mollusque gastéropode opisthobranché sans coquille.

Élégant par ses formes et ses couleurs, mêlant le blanc et le gris perle à différents tons de bleu, le dragon bleu, qui atteint 3 à 6 cm, vit dans toutes les eaux tempérées ou tropicales. Il flotte à la surface des eaux, la face ventrale tournée vers la surface.

Il se nourrit principalement de **physalies** dont il tire son pouvoir urticant, y compris pour l'homme. Il stocke ses cnidocytes dans de petits sacs qui se trouvent au sommet de ses cérates pour s'en servir contre ses attaquants. Il peut causer des **piqûres** très douloureuses, voire dangereuses, à ceux qui tentent de le manipuler.



E – Les échinodermes

S'ils paraissent le plus souvent protégés par les piquants qui leur donnent leur nom, ils recèlent parfois des poisons très violents.

Voici deux exemples représentatifs de ce danger chimique, s'ajoutant au danger physique.

1 - La couronne d'épines (*Acanthaster planci*)

Présente dans l'océan Indien, la mer Rouge et l'océan Pacifique, cette étoile en couronne mangeuse de corail d'une taille de l'ordre de 35 cm possède 9 à 23 bras. Son dos et ses bras sont recouverts d'**épines** acérées et venimeuses.



Acanthaster planci et détails de ses piquants

Acanthaster planci est venimeuse et provoque des troubles qui peuvent être graves pour l'homme en cas de **piqûre** par les épines, enduites d'une sécrétion toxique.

Son **venin** est constitué de saponines, de substance type histamine, de phospholipase A (enzyme attaquant les membranes cellulaires) et de plancinine (anticoagulant puissant).



Les **troubles** observés vont d'une violente douleur capable de provoquer une syncope à un œdème, des vomissements, de la fièvre, une paralysie.

Des cas de chocs anaphylactiques ont aussi été recensés.

Cette **envenimation par piqure** nécessite le transfert vers un hôpital dans les plus brefs délais. Des surinfections graves sont fréquentes et justifie une antibiothérapie systématique.

2 - L'oursin fleur (*Toxopneustes pileolus*)

On le rencontre dans l'Indo-Pacifique tropical ouest et central.
De forme hémisphérique légèrement aplatie avec des piquants masqués par des pédicellaires discoïdaux, il ressemble à un tapis de fleurs et se recouvre souvent de débris.
Cet oursin régulier peut atteindre quinze centimètres de diamètre.



Toxopneustes pileolus est un oursin venimeux qui peut infliger des **piqûres** très douloureuses voire mortelles pour l'Homme. Contrairement à la plupart des oursins venimeux, les glandes à venin ne se trouvent pas au niveau des piquants, mais au niveau des pédicellaires discoïdes (3 glandes à venin par pédicellaire, une par mâchoire) et se déchargent lors d'un simple contact.

Après la piquûre, la corolle se détache et reste collée à l'épiderme de la victime.



Le venin **provoque** des troubles de l'équilibre et des manifestations respiratoires et musculaires.
C'est l'oursin le plus venimeux au monde.
Le risque de blessure est majoré par sa capacité à se dissimuler sous sa couverture de débris.

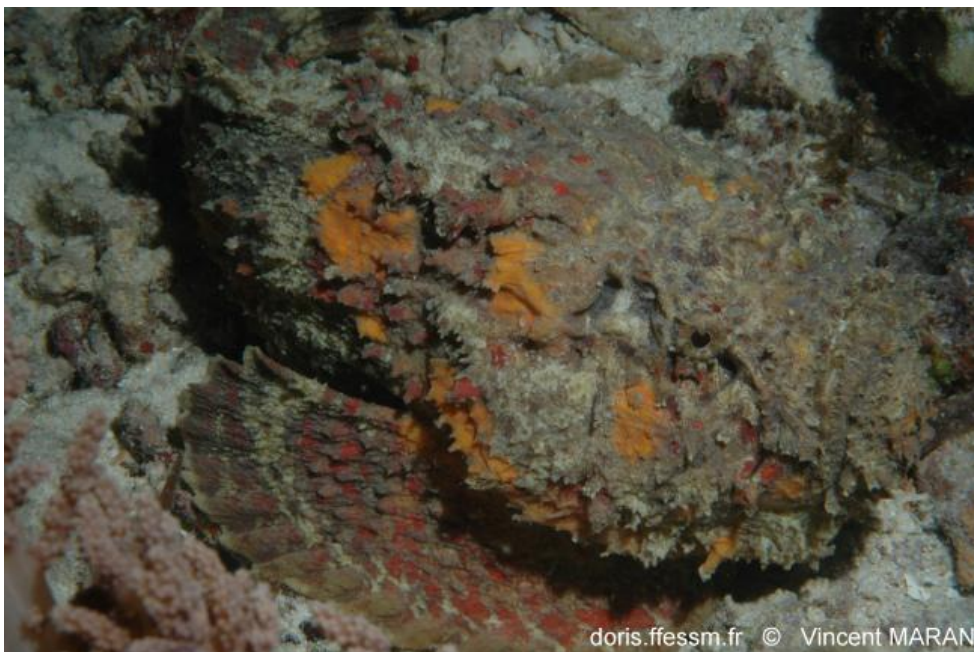
F – Les poissons

Leurs venins sont plus ou moins virulents, mais redoutables car souvent présents chez des animaux doués pour le mimétisme ou le camouflage.

1 - Le poisson pierre (*Synanceia verrucosa*)

Rencontré dans l'Indo-Pacifique.

Son corps est massif, flasque, boursoufflé, verruqueux. La nageoire dorsale est remplacée par des bourrelets munis d'épines venimeuses. Ses nageoires pectorales sont très développées.



Le poisson pierre appartient à l'ordre des scorpéniformes (poissons scorpions).

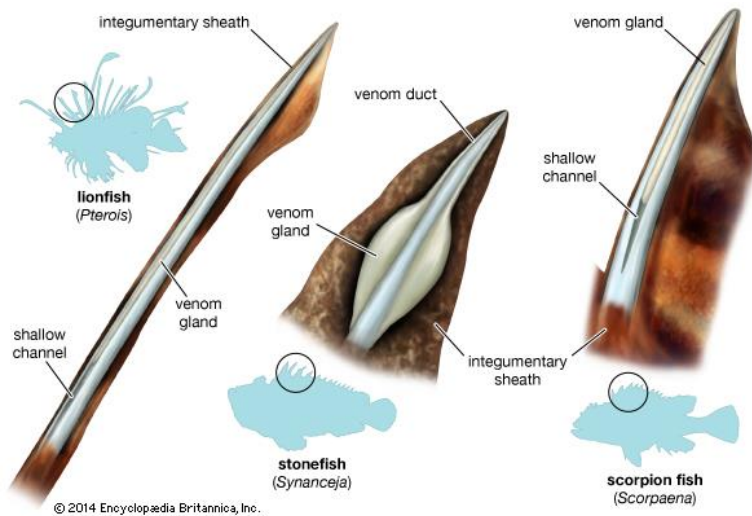
C'est une espèce cryptique qui préfère se dissimuler sous les rochers ou les surplombs, mais il peut également s'enfouir dans le sable.

Ses capacités de camouflage par homochromie et homomorphie, et son immobilité le font se fondre parfaitement dans son environnement et il n'est pas toujours facile de l'apercevoir.

C'est l'espèce de poisson la plus venimeuse du monde et il est la cause de nombreux accidents toujours sérieux, parfois mortels.

Son **venin** est un puissant neurotoxique qui paralyse les muscles et s'attaque au système nerveux. Le poisson-pierre est doté au sommet de son corps de treize courtes épines dorsales reliées à des glandes à venin, qu'il peut dresser très rapidement pour piquer un éventuel agresseur et injecter ses toxines extrêmement puissantes.

Ses épines dorsales sont si fortes qu'elles peuvent transpercer la semelle d'une chaussure de tennis.



Épine dorsale et glande à venin du poisson pierre (au centre),
et d'autres poissons venimeux (poisson lion et poisson scorpion)

L'**inoculation de son venin**, dont la nature chimique semble proche de celui du cobra, entraîne une douleur violente et instantanée qui peut durer quelques heures à deux jours. Elle s'étend à tout le membre touché pouvant entraîner une syncope et un risque de noyade. Puis on peut observer l'apparition d'un œdème important avec marbrures ou cyanose, et d'un engourdissement, tandis que la plaie présente une coloration bleutée ou noirâtre. Au niveau musculaire, la nécrose hémorragique est fréquente



Wikimedia Commons

Des **signes généraux** (nausées, vertiges, hypotension, vomissements, sueurs, délire et fièvre, angoisse, paralysies musculaires, voire des signes de choc, d'arythmie, une détresse respiratoire ou un œdème pulmonaire, au maximum un arrêt cardiaque) peuvent être observés et nécessitent de consulter un médecin le plus rapidement possible.

Dans plus de la moitié des cas, l'envenimation est peu grave. Cependant, des complications tardives peuvent survenir (douleurs chroniques, œdème récurrent du membre...). Quelques cas mortels sont décrits.

Pour traiter la blessure, on ne fait pas d'incision. Bandages et garrots serrés sont déconseillés. En première intention, il est préconisé de nettoyer la plaie sur les lieux mêmes de l'accident avec de l'eau de mer dans un premier temps puis secondairement à l'aide de solutions antiseptiques. L'utilisation d'une pompe anti-venin durant 2 à 3 minutes pour enlever une partie du venin est discutée mais ne peut pas aggraver le tableau, donc reste envisageable. Par contre, il est déconseillé d'effectuer une succion à la bouche.

Ce venin étant thermolabile (il est détruit à environ 50°C), il est conseillé, pour diminuer la douleur et la charge toxique, d'immerger la partie piquée dans de l'eau chaude (45 ou 50 degrés maximum durant 30 à 45 minutes). La température de l'eau doit être évaluée correctement pour éviter une brûlure secondaire.

Pour contrer la douleur, les antalgiques de palier 2 (paracétamol) et les anti inflammatoires ont souvent une efficacité limitée. Les dérivés morphiniques (palier 3) sont souvent nécessaires devant l'intensité des symptômes.

Des sédatifs peuvent être utilisés.

Des injections intra-lésionnelles d'anesthésiques locaux (lidocaïne sans adrénaline) renouvelées à la demande peuvent être proposées.

Les antibiotiques sont utilisés soit à titre curatif soit en préventif.

Le venin reste ensuite au moins un mois dans le corps, ce qui laisse persister une gêne plus ou moins importante.

- **Sérothérapie spécifique anti-stone Fish**

Un sérum spécifique (fabriqué en Australie par le Laboratoire CSL (Commonwealth Serum Laboratory)) pourra être injecté dans et aux alentours de la plaie sous la peau.

C'est un sérum hyper immun (Immuno globulines G) de cheval fabriqué à partir du venin d'une espèce de poisson-pierre : *Synanceia trachinis*.

Chaque ampoule contient 2000 UI de sérum antivenimeux, 1000 UI neutralisant 10 mg de venin.
1 épine délivre 5 à 10 mg de venin.

L'usage du sérum est destiné aux envenimations imputables aux poissons pierre avec manifestations systémiques ou œdème et douleur ne répondant pas aux mesures de premiers soins. Son utilisation pour d'autres espèces n'est pas recommandée.



2 – La grande vive (*Trachinus draco*)

Elle appartient à la famille des trachinidés.

On la trouve sur des fonds sablonneux ou vaseux côtiers, à faible profondeur en été.

Les nageoires dorsales sont au nombre de deux, la première à l'avant est triangulaire, courte et noire avec cinq à sept rayons épineux à l'extrémité, la deuxième est longue à rayons mous.

Généralement enfouie, elle ne laisse apparaître que les aiguillons venimeux de son épine dorsale antérieure et le sommet de sa tête, sur lesquels on peut accidentellement poser le pied ou la main.

Grande chasseuse de petits mollusques, de petits poissons et de jeunes crustacés, la vive est un poisson côtier qui s'échoue volontiers à marée basse sur les grèves de l'Atlantique, de la mer du Nord, de la Baltique et de la Méditerranée.

La composition du **venin** est complexe. On retrouve de l'histamine, de la 5-hydroxytryptamine, de l'épinéphrine et de nombreux peptides. Une grosse protéine, appelée dracotoxine exerce des actions hémolytiques et dépolarisantes (action inhibitrice au niveau de la synapse neuromusculaire qui assure la transmission du message nerveux du neurone à la fibre musculaire).

Quand la main ou le pied s'enfonce sur le poisson, la nageoire se redresse et favorise la **piqûre** qui provoque (par action du venin actif sur le système nerveux et circulatoire) :

- . une douleur intense et croissante qui peut entraîner une perte de connaissance et un risque de noyade
- . un œdème parfois hémorragique
- . des manifestations systémiques telles que de malaise, céphalée, fièvre, vomissement, vertige, paralysie voire réaction allergique de type anaphylactique.

Une piqûre de vive doit être traitée le plus rapidement possible, car les symptômes et la douleur peuvent se prolonger et empirer.

Gestes d'urgence après une piqûre de vive :

- donner un antalgique et éventuellement un antihistaminique pour soulager les symptômes.
- le venin est thermolabile (détruit par la chaleur entre 40 et 50°C).

Pour le neutraliser, il faut rapidement appliquer sur la région atteinte une source de chaleur (sans brûler) pendant au minimum 15 minutes : application de compresses chaudes, bain prolongé dans une eau chaude de maximum 45 °C, air chaud du sèche-cheveux...

Si les symptômes restent très importants plus de deux heures après l'accident ou si la plaie s'infecte, l'intervention d'un médecin est nécessaire.

En cas d'infection, une antibiothérapie est conseillée.

Même morte, la vive reste un poisson dangereux. Il ne faut pas la manipuler à mains nues.



3 - la raie : poisson cartilagineux à dard.

Les raies armées ou raies à aiguillon barbelé sont les raies pastenagues et les raies aigles, dont la queue porte sur sa face dorsale un **dard** venimeux.

La raie pastenague commune (*Disyatis pastinaca*) porte au milieu de la queue un dard d'une vingtaine de centimètres, denticulé et très difficile à retirer. Sa piqûre peut être mortelle.

Elle vit dans des fonds sableux, de la surface à 60 m de profondeur, en Méditerranée et en Atlantique oriental jusqu'au nord des îles britanniques.

La raie à taches bleues (*Taeniura lymna*), autre raie pastenague, se rencontre de la mer Rouge à l'océan Pacifique entre 20 et 25 m de profondeur.

La **piqûre** des raies intéresse le plus souvent les membres inférieurs.

Le **venin** est composé essentiellement de sérotonine, de 5'-nucléotidase et de phosphodiesterases (enzymes qui rompent les liaisons de molécules). L'atteinte venimeuse est doublée d'une atteinte traumatique, surtout lors du retrait du dard et le risque de surinfection est majeur.

Les **signes** cliniques sont loco-régionaux (douleur intense, syncopale, œdème, nécrose, hémorragies, surinfections), et généraux (hypotension artérielle, troubles du rythme cardiaque, troubles de la conscience).

Le venin des raies étant thermolabile, la région piquée doit être mise immédiatement dans de l'eau chaude à 45°C minimum pendant au moins 30 mn.

Il faut y associer antalgiques, anesthésiques locaux (lidocaïne), morphine.

Il ne faut pas mettre de garrot, ne pas aspirer, ne pas tenter d'enlever le dard.



<http://toxinesanimales.blogspot.fr>

4 - La murène : poisson osseux mordeur

Les murénidés vivent cachés dans les anfractuosités des rochers ou des récifs coralliens.

Contrairement aux idées reçues, elles ne possèdent pas de glandes à venin.

Leur bouche est armée de dents en crochet et leurs **morsures** entraînent de profondes blessures qui permettent le passage du venin contenu dans la salive.

Leur **toxine** à action hémolytique est thermostable.

Elle n'entraîne pas de signes généraux d'envenimation, mais des complications immédiates (hémorragies) ou ultérieures (septiques).

Le traitement est symptomatique (parage chirurgical de la plaie, désinfection, antibiotiques, antalgiques, vérification vaccin anti tétanique).

La murène géante, murène javanaise, (*Gymnothorax javanicus*) (ci-dessous), la plus commune de l'océan Indopacifique, est particulièrement dangereuse.



Certaines murènes (*Gymnothorax flavimarginatus*, *G. javanicus* et *G. meleagris*) peuvent être **vénéneuses** si elles sont consommées, notamment sous forme de soupe car le poison est soluble dans l'eau.

L'empoisonnement se traduit par des picotements et un engourdissement des lèvres, de la langue, des mains et des pieds. Puis surviennent des nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, difficultés à avaler, suées, crampes musculaires et difficultés respiratoires. Environ 10% des personnes empoisonnées décèdent.

G. Les serpents marins

Les serpents marins ou hydrophidés appartiennent à la famille des **élapidés**.

Ils vivent dans l'océan Indo-Pacifique, sur les côtes d'Australie, d'Afrique de l'est et d'Asie du sud-est ainsi que sur celles de la Nouvelle-Calédonie et de la Polynésie.

Ce sont pour la plupart des espèces pacifiques qui évitent l'homme et sont rarement à l'origine d'envenimation. Ils sont hautement venimeux.

Quelques espèces sont par contre agressives et peuvent attaquer les plongeurs.

Le serpent de mer des mangroves (*Enhydrina schistosa*) se rencontre dans le golfe Persique et l'océan Indo-Pacifique. C'est le serpent marin le plus agressif donc le plus dangereux.

Quinze gouttes de venin de vipère ou trois gouttes de venin de cobra tuent un homme adulte, mais une seule goutte de venin de ce serpent peut tuer cinq hommes de soixante-dix kilogrammes.

Le cobra de mer ou tricot rayé jaune (*Laticauda colubrina*) est facilement reconnaissable avec son corps blanc et trente à cinquante anneaux noirs, sa tête jaunâtre et sa queue aplatie.



Les **neurotoxines** des venins sont plus puissantes que celles des serpents terrestres, de 2 à 10 fois celles du cobra. Elles agissent par blocage de la transmission neuromusculaire post-synaptique. Le venin contient en outre de nombreux enzymes (phospholipase, acétylcholinestérase, hyaluronidase ...) responsables d'hémolyse, de myonécrose, d'atteinte tubulaire rénale.

Les **morsures** de serpents de mer causent un syndrome cobraïque avec neurotoxicité prédominante.

Les **signes** locaux sont frustrés (morsure peu douloureuse, lésions punctiformes, débris de crochets).

Les signes d'envenimation surviennent trente à soixante minutes après la morsure associant myalgies (douleurs musculaires), raideur des membres, raideur cervicale, trismus (contraction constante et involontaire des muscles des mâchoires).

La paralysie des muscles squelettiques se poursuit de façon ascendante à partir de la zone mordue.

Le décès peut survenir par hyperkaliémie, insuffisance rénale et arrêt respiratoire par lyse des muscles respiratoires.

Le traitement sur place consiste en une compression modérée du membre en amont par bande élastique.

A l'hôpital, le traitement est symptomatique et étiologique : **sérum anti venin** si à disposition (CSL Sea Snake anti venom réalisé en Australie à partir du venin d'*Enhydrina schistosa*).

5. La recherche

1 – Développement d'un médicament



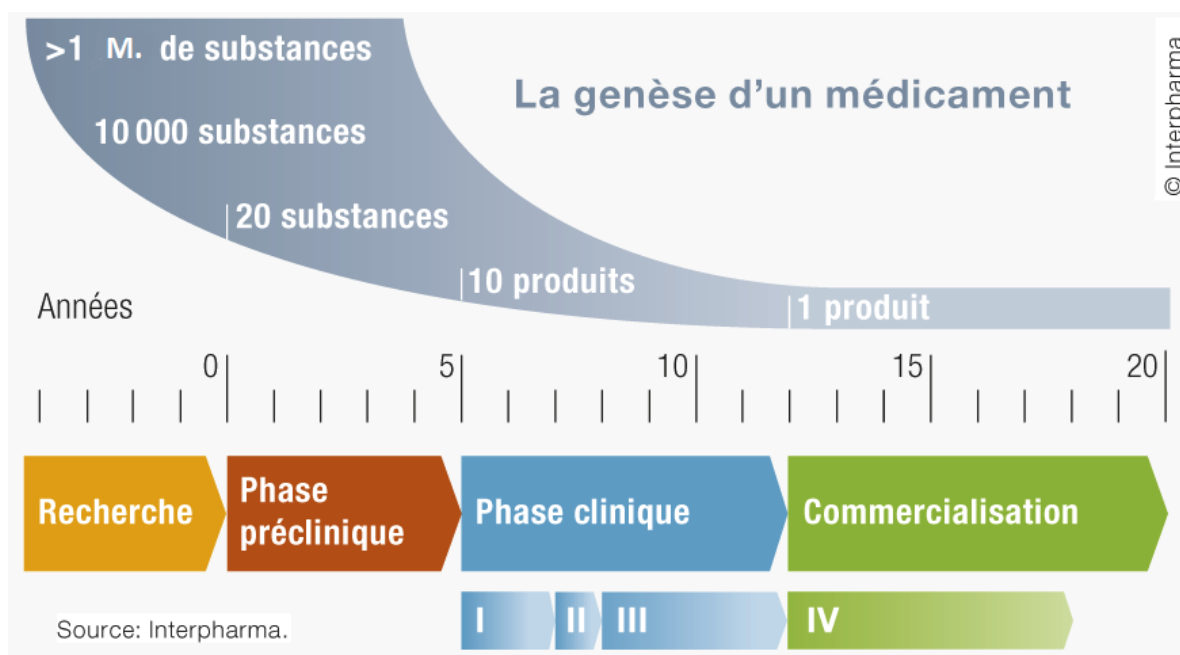
Comme nous venons de le voir avec quelques espèces réputées dangereuses, les organismes marins détiennent un potentiel chimique puissant. Ils ont à leur disposition des substances utilisables en tant que telles (venins ou substances diverses) pour leur défense à l'égard de prédateurs potentiels. Les chercheurs s'intéressent à ces **substances « brutes »**, en particulier pour élaborer des traitements « anti dotes » spécifiques pour les venins d'animaux à potentiel létal (poisson-pierre, serpent, cuboméduse), mais la recherche s'attache aussi à explorer les **substances « cachées »** dans les tissus ou les métabolismes des végétaux et des animaux marins.

Les **principes actifs** des composés doivent être isolés pour en comprendre leurs modes d'action. Ceci passe par l'isolement et l'élimination des molécules ayant des propriétés cytotoxiques indésirables sans perdre celles recherchées par la pharmacologie.

Cette séparation s'avère souvent complexe et l'exploitation de la molécule peut devenir impossible.

Enfin, il faut pouvoir **synthétiser** ces molécules, ce qui abaisse le coût de leur production et limite l'exploitation des réserves marines.

Nous pouvons résumer cette démarche ainsi :



1 - Isolement de la molécule

2 - Recherche pré clinique :

- . test in vitro (par exemple sur cultures cellulaires)
- . puis in vivo (sur des animaux) : démonstration de l'efficacité et de l'innocuité.

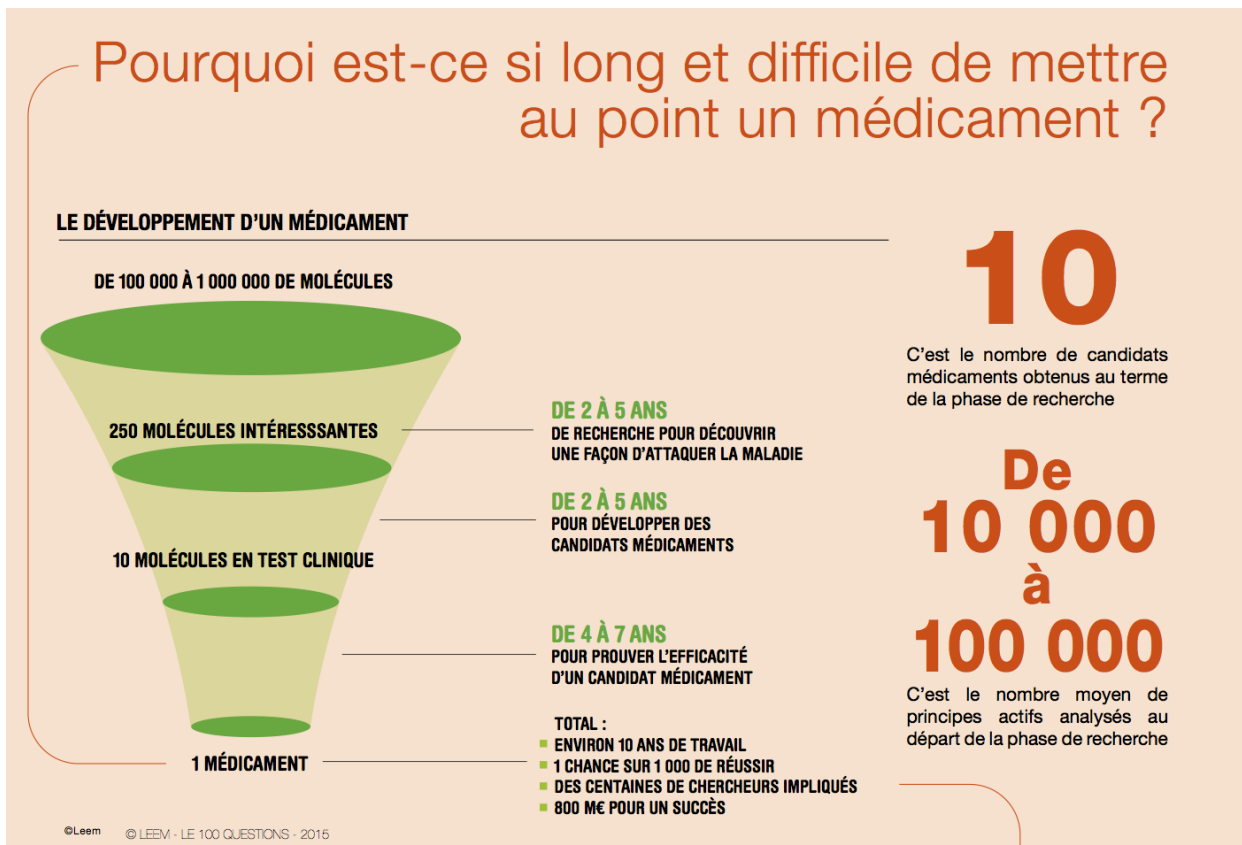
3 - Recherche clinique : 4 phases

- **phase 1** : étudie la pharmacocinétique du produit sur des volontaires sains à doses progressives.
- **phase 2** : réalisée sur des patients malades. Détermine les doses et les voies d'administration les plus adaptées.
- **phase 3** : concerne un plus grand nombre de malades à traiter.
Vise à confirmer l'efficacité et la sécurité du médicament à grande échelle.
Cette phase aboutit à une autorisation de mise sur le marché (AMM).
- **phase 4** : menée sur une population plus large ou un sous-groupe spécifique, ou dans une autre indication.

Aujourd'hui, la conception d'un médicament jusqu'à son autorisation de mise sur le marché (AMM) prend au minimum dix ans.

Comment peut-on expliquer un si long délai ? De nombreux facteurs y participent :

- investissement financier énorme
- isolement, sélection des molécules, établissement d'un potentiel thérapeutique innovant
- recherche, développement
- preuves d'efficacité et d'innocuité



Au-delà de cette durée, il est important de définir ce que l'on entend par « médicament » et comment une molécule va acquérir le statut de thérapeutique.

La suite de ce chapitre va être consacrée à la définition de ce qui va caractériser un médicament (sa propre définition, sa composition, ses voies d'administration, sa pharmacodynamie, sa toxicité, la notion de posologie) et qui va devoir être pris en compte par les chercheurs pour isoler des molécules thérapeutiques efficaces et utilisables à partir de composés extraits du milieu marin.

2 - Définition et composition du médicament

✚ **La définition du médicament** est précisée par l'article L511 du code de la santé publique :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical, ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ».

Chaque médicament fait l'objet d'une **dénomination**.

On peut distinguer :

- la dénomination **scientifique ou chimique** répondant à la nomenclature internationale mais souvent trop compliquée pour être utilisée en pratique quotidienne (ex : Acide acétyl salicylique)
- la dénomination **commune internationale** (DCI) attribuant à chaque principe actif un nom simple et utilisable dans tous les pays (proposition de l'OMS) (ex : Aspirine).
- la dénomination **commerciale** ou spéciale (spécialité pharmaceutique), c'est le nom de marque déposée par le fabricant (ex : Aspégic®).

✚ **La composition du médicament comprend le principe actif (PA) et l'excipient**

- **Le principe actif** : c'est la substance active douée de propriété pharmacologique et à la base de l'effet thérapeutique.
- **L'excipient** : c'est un composant sans action pharmacologique mais nécessaire à la fabrication, à l'administration ou à la conservation du médicament.

a/ Origine végétale

L'utilisation des plantes en thérapeutique (phytothérapie) est très ancienne et connaît actuellement un regain d'intérêt auprès du public soucieux de traitements « naturels ». On utilise soit la plante entière, soit les produits d'extraction qu'elles fournissent.

- Plante entière ou parties de plantes, généralement utilisées sous forme d'infusions :

- . menthe, tilleul (feuille) : sédative
- . bourdaine (écorce) : laxatif
- . eucalyptus (feuille) : antiseptique
- . réglisse (racine) : diurétique

- Produits d'extraction de plantes : diverses méthodes permettent de les isoler puis les purifier. Ce sont des préparations extractives (teintures, extraits, hydrolats, alcoolats...), des produits d'expression (suc obtenu par pression d'un végétal frais), de l'essence liquide.

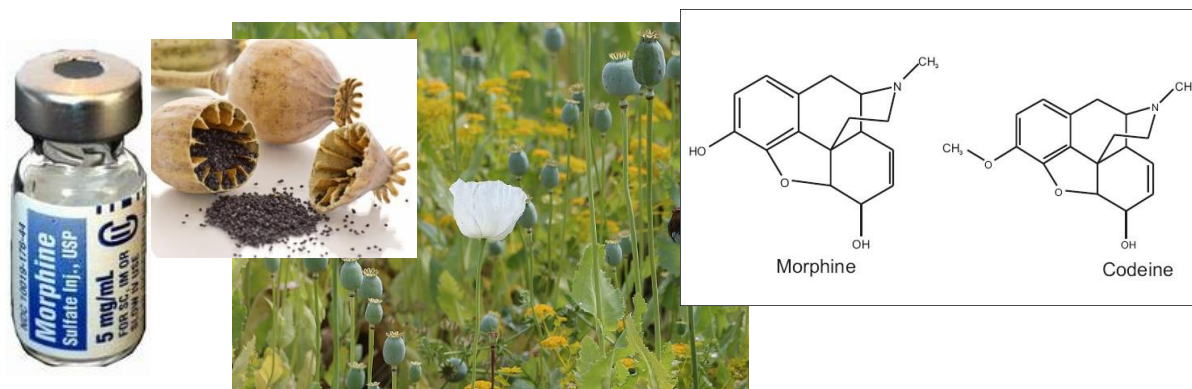
Une « drogue », dans la phytothérapie, est la matière première active pour la préparation des médicaments. Elle est conservée dans un droguier, d'où son nom.

En voici quelques exemples :



Morphine

Isolée de l'opium (extraite de la capsule du pavot à opium (*Papaver somniferum*)) en 1804, cette molécule complexe en est le principal alcaloïde. Sa nature chimique et son usage pharmaceutique (dans le traitement de la douleur sous forme de sels solubles de morphine (sulfate, chlorhydrate) furent établis dans les années suivantes par l'Allemand Friedrich Wilhelm Sertürner, révolutionnant totalement la médecine moderne.



Papaver somniferum

Tout comme la morphine, la codéine est une substance extraite du pavot à opium. La codéine agit directement sur le système nerveux central (fonction analgésique). Bien que moins efficace que la morphine, la codéine est aussi moins toxique et dangereuse pour l'organisme humain.

b/ Origine animale

L'**opothérapie** (du grec opós « suc » et therapeía « cure ») est le traitement des maladies par des cellules d'origine animale provenant de tissus, d'organes, ou de leurs extraits, par exemple d'hormones sécrétées par les glandes endocrines ou d'enzymes sécrétées par des glandes exocrines.

Cette thérapie ancienne est utilisée pour traiter des insuffisances physiologiques.

Cette thérapeutique est aussi ancienne que la phytothérapie. Elle s'est développée assez largement au XX^e siècle grâce à la technologie de conservation par le froid, mais la mise en évidence de risques de transmission de virus a entraîné sa régression.



Exemples de produits opothérapiques qui sont encore utilisés actuellement :

1/ Organes, glandes ou tissus humains ou animaux : en régression mis à part le sang et ses éléments.

- foie pour traiter les anémies
- moelle osseuse pour les asthénies
- testicule de taureau pour l'insuffisance masculine
- poudres d'organes
- plasma humain desséché, sérum thérapeutique
- sang humain frais total (produit non traité)

2/ Constituants actifs purs obtenus par extraction et purification.

- l'insuline : hormone antidiabétique extraite du pancréas de porc pour les diabètes de type 1 (insulinodépendants).
- l'héparine, molécule anticoagulante extraite du poumon de bœuf ou d'intestin de porc (Europe).
- l'extrait hypophysaire utilisée pour les problèmes de nanisme où manque l'hormone somatotrope (hormone de croissance) a tout d'abord eu une origine humaine et bovine. Après les cas de maladies de Creutzfeldt-Jakob survenus dans les années 1980, il est biosynthétisé par génie génétique.
- la cortine, extraite des glandes surrénales, a des propriétés anti-inflammatoires. Elle est substituée depuis 1939 par un produit de synthèse, la cortisone.

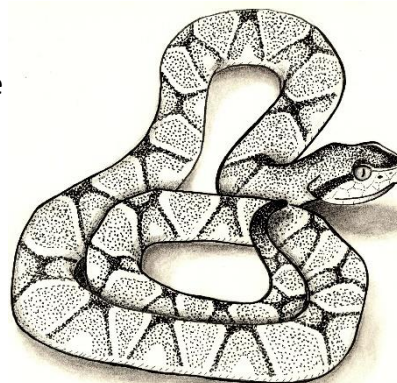
Autres :

- les **venins de serpent** : ils ont une action rapide sur le système nerveux et sanguin.

Le jararacussu (*Bothrops jararaca*) (vipère du Brésil) possède dans son venin du captopril (bradykinine) qui a une activité anti hypertensive (cette molécule est commercialisée dans cette indication).

- les **venins de batraciens** (grenouille du genre *Phyllomedusa*) contiennent des dermaseptines, peptides dont on a démontré l'effet létal sur les filaments fongiques impliqués dans les infections opportunistes graves accompagnant le syndrome de l'immunodéficience (SIDA) et les thérapies immunosuppressives.

- les **sangsues** (*Hirudo officinalis*) permettent d'obtenir de l'hirudine (sécrétée par les glandes salivaires) et de la lépirudine (inhibiteur direct de la thrombine mis au point par recombinaison génétique à partir de l'hirudine (Refludan®, commercialisé en 1998) qui ont une action sur la coagulation sanguine.



Brazilian Pit viper (*Bothrops jararaca*)

c/ Origine microbiologique

Ce sont des produits élaborés par les micro-organismes cultivés : levures, bactéries, virus.

Il s'agit essentiellement de :

- **vaccins** obtenus à partir de bactéries ou de virus atténués ou tués, conférant après injection une immunité contre les infections correspondantes (grippe : virus types *Influenza*, coqueluche : bactérie *Bordetella pertussis* ...)

- certains **antibiotiques** comme la pénicilline découverte par Fleming en 1929 pour le genre *Penicillium* (*Penicillium notatum* ou *Penicillium chrysogenum*), champignon filamenteux, de type moisissure et la streptomycine isolée en 1943 à partir de la bactérie *Streptomyces griseus* par Albert Schatz et utilisée dans le traitement de la tuberculose.

d/ Origine minérale

Cet emploi très ancien et actuellement limité.

Ce sont souvent des produits minéraux naturels employés comme **principes actifs** ou **excipients** de médicaments (eau, talc, argiles, bicarbonate de sodium, sulfate de magnésium ...).

En voici quelques utilisations :

- . bicarbonate de sodium : correcteur de pH pour l'acidité gastrique
- . silicate d'aluminium et de magnésium : pansement gastro-intestinal
- . sulfates de sodium et de magnésium : purgatifs
- . oxyde de zinc et sulfate de cuivre : antiseptiques
- . chlorure de zinc : anti-inflammatoire (acné)

e/ Origine synthétique

C'est la principale source de production des **médicaments modernes**. Ce sont généralement des molécules complexes obtenues par des méthodes de **synthèse** de chimie organique.

Synthèse d'un analogue structural

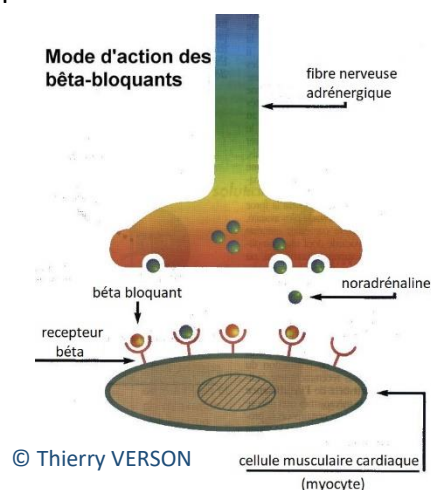
Le produit synthétisé ne contient que la partie active de la molécule modèle.

. Exemple : l'antispasmodique de synthèse analogue de l'atropine a une action sélective et moins d'effets secondaires.

Synthèse d'un agent bloquant un récepteur spécifique

Le produit se fixe sur un récepteur cellulaire R à la place d'une substance S, inhibant ainsi l'apparition d'un effet négatif dû à S.

. Exemple : traitement de l'hypertension artérielle (HTA) par des bêtabloquants comme le propranolol qui se fixe sur des récepteurs beta-adrénergiques à la place de substances sympathomimétiques (adrénaline).



Synthèse d'un inhibiteur enzymatique

La substance réagit avec l'enzyme nécessaire à la transformation d'une substance A en B responsable d'un effet physiologique.

Exemple : le captopril (dérivé du venin du serpent *Bothrops jararacussu*, autrefois utilisé par les Indiens comme poison de leurs flèches) est un traitement de l'HTA par le biais d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I en angiotensine II (vasopressive).

L'absence d'angiotensine II se traduit par une disparition d'effet vasopressif, ce qui diminue la résistance périphérique et la rétention du sodium, donc abaisse la tension artérielle.

Dans certains cas, il est possible de transformer des molécules déjà connues d'origine naturelle ou synthétique pour aboutir à de nouvelles molécules (hémisynthèse).

Cette transformation a pour but d'améliorer les performances thérapeutiques par :

- augmentation de l'absorption par l'organisme
- diminution des effets secondaires néfastes
- modification de la lipophilie pour favoriser le passage transmembranaire
- modification d'une interaction chimique avec un agent pathogène

Exemple : les pénicillines ont toutes un noyau beta-lactame. On effectue des modifications chimiques autour de ce noyau, ce qui donne des pénicillines plus efficaces.

f/ Origine biotechnologique

Ce sont des produits élaborés pour l'essentiel par des techniques de **génie génétique**.

Le but est d'isoler des cellules vivantes et de leur faire **produire des substances** d'intérêt thérapeutique, qu'elles ne synthétiseraient pas en temps normal (par exemple : insuline humaine, hormone de croissance, interféron ...).

g/ Cas particulier des molécules d'origine marine

Elles sont plus difficiles d'accès, et d'intérêt plus récent, mais peut être promises à un grand avenir.

Voici quelques exemples qui seront développés ou complétés plus loin parmi d'autres.

- . iode: antiseptique (Bétadine®), apport en iode (carences)
- . algues : milieu de culture (boite de Pétri), action digestive, hémostatique
- . poissons : huile de foie de poisson (vitamines A cicatrisante et D anti ostéoporotique), ichtyol (topique cutané utilisés dans l'eczéma et le psoriasis), antalgique (tétrodotoxine)
- . corail (madrépore): substitut osseux
- . crustacés : fils de suture (chitosane (chitine désacétylée))
- . bactéries : compléments nutritionnels (spiruline), anti cancéreux
- . spongiaires : anti viraux, anti cancéreux (nucléosides et dérivés)
- . mollusques : antalgique, anticancéreux.

4 - les voies d'administration des médicaments

1- La voie orale

Elle est la plus couramment utilisée et consiste en l'administration du médicament par la bouche qui, après passage dans l'estomac, atteint l'intestin grêle où se situent les zones de résorption. Cette voie possède des avantages, elle est facile, économique, rapide, répétable. Mais elle a aussi des inconvénients : risque d'irritation digestive, risque d'altération des principes actifs (acidité gastrique), inutilisable en cas de vomissements ou de coma, nécessite la coopération du malade (goût parfois désagréable, patient affaibli), possibles interférences avec l'alimentation.

2- La voie parentérale (ou transcutanée)

Elle consiste en l'administration du médicament par effraction à travers la peau.

En fonction du site d'injection, on distingue :

- La voie intradermique (ID) : administration immédiatement sous la surface de la peau (à la limite de l'épiderme et du derme)
- La voie sous cutanée (SC) : administration sous la peau
- La voie intramusculaire (IM) : administration dans le tissu musculaire profond
- La voie intraveineuse (IV) : administration dans les veines superficielles selon diverses modalités : IV directe ou perfusion intraveineuse, utilisée pour l'administration de volumes importants.

3- La voie cutanée

Elle consiste en l'application des médicaments sur la peau, soit pour une action locale, soit pour une action générale après pénétration à travers les différentes couches cellulaires et diffusion par la circulation sanguine.

4- La voie trans muqueuse

Elle consiste en l'administration du médicament sur ou au travers d'une muqueuse (voies sub linguale, ORL, oculaire, pulmonaire ...). Elle permet une action locale ou une action générale s'il existe une pénétration du principe actif au travers de la muqueuse et diffusion vers un autre tissu ou organe.

5 – Les formes galéniques

Elles désignent les formes individuelles sous lesquelles sont mis les principes actifs et les excipients pour constituer un médicament . Elles correspondent à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient : comprimés, gélules, sachets, solutions buvables, suspensions injectables ...

- **Le principe actif** : c'est la substance active douée de propriété pharmacologique et à la base de l'effet thérapeutique.

- **Les excipients** : (ou adjuvants, véhicules) sont des composants sans action pharmacologique mais nécessaires à la fabrication, à l'administration ou à la conservation du médicament.

Ex : solvant (préparation injectable), diluant, lubrifiant, liant (comprimé).

- **Le récipient** : Il est destiné à contenir le médicament et à le protéger de l'environnement extérieur (ex : gélule).



6 - Le devenir des médicaments dans l'organisme (pharmacocinétique)

Entre l'administration d'un médicament et son action sur le récepteur de l'organe cible permettant d'obtenir la réponse pharmacologique recherchée, survient un certain nombre d'évènements.

La pharmacocinétique d'un médicament se déroule en 4 étapes :

- **la résorption**

C'est le passage d'un médicament dans la circulation générale (à partir de son lieu d'administration).

Elle dépend de nombreux facteurs (la voie d'administration, le degré d'ionisation, la liposolubilité du principe actif...).

Notion de biodisponibilité :

La biodisponibilité d'un médicament est la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle atteint.

- **la distribution**

Le médicament résorbé se trouve dans le secteur plasmatique sous deux formes :

. une forme libre (active), diffusible vers les tissus et responsable de l'action pharmacologique.

. une forme liée (inactive) surtout aux protéines plasmatiques (Albumine), non diffusible, constituant une réserve de principe actif libérée progressivement.

Dans le sang, ces deux formes sont en équilibre et la liaison est réversible.

La diffusion dépend de l'importance de la vascularisation du tissu considéré. Les médicaments atteindront facilement les tissus richement vascularisés (cœur, foie, reins,) alors que d'autres, qui le sont beaucoup moins (os, phanères, dents), seront difficilement atteints par les médicaments.

- la biotransformation ou métabolisme

Les médicaments transformés par l'organisme sont appelés métabolites.

Ces métabolites correspondent à des transformations chimiques (oxydation, réduction, hydrolyse) des principes actifs ou à des réactions de conjugaison (glucuroconjugaison) dont le but est d'aboutir à des composés plus hydrosolubles qui seront plus facilement éliminés par l'organisme.

Les métabolites peuvent être inactifs, dépourvus d'action, ou dits bio précurseurs. Le métabolisme aboutit alors à un métabolite actif dont l'activité est similaire, voire même supérieure à celle du produit administré.

Les biotransformations sont réalisées grâce à des processus enzymatiques. Le foie, en raison de vascularisation et de sa richesse en enzymes microsomaux, joue un rôle primordial.

- L'élimination

L'élimination ou excrétion correspond à l'ensemble des processus par lesquels le principe actif disparaît de l'organisme. Elle est assurée par diverses voies, dont la plus importante est la voie urinaire (les autres voies étant la voie biliaire et la voie pulmonaire). Notion de demi-vie : encore appelée demi-durée d'élimination ou $T_{1/2}$, est le temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la concentration d'un médicament dans le sang.

7 - la pharmacodynamie

- L'activité des médicaments

Après leur administration, les médicaments se distribuent dans l'organisme et interagissent avec des structures moléculaires (récepteurs) dont ils modifient le fonctionnement.

En fonction de leur **mécanisme d'action**, on distingue deux types de médicaments :

- ceux qui agissent sur des récepteurs cellulaires, capables de les reconnaître de façon plus ou moins spécifique (Médicament dont la structure est proche d'une hormone ou d'un neuro-médiateur)

- ceux qui ne nécessitent pas pour agir d'être reconnus par des récepteurs. C'est leur propriété physico-chimique qui rend compte de leurs effets. Leur structure est le plus souvent différente des substances chimiques produites par l'organisme.

- La toxicité des médicaments

C'est l'ensemble des manifestations toxiques **indésirables** consécutives à l'administration d'un médicament.

Il existe deux types de toxicité :

. la toxicité **aiguë** : elle se manifeste rapidement voire immédiatement après une prise unique ou à court terme après plusieurs prises rapprochées.

. la toxicité **chronique** : elle se manifeste à retardement après administration répétée et prolongée d'un médicament.

Notion de risque médicamenteux

Le risque **tératogène**, c'est le risque de malformations chez le fœtus après administration de certains médicaments lors des trois premiers mois de grossesse.

Le risque **mutagène**, c'est le risque de modification de caractères génétiques sous l'influence des médicaments.

Le risque **cancérigène** concerne certains médicaments qui peuvent favoriser l'apparition ou accélérer le développement d'un cancer.

Effets indésirables – Effets secondaires

Ce sont des effets non souhaités qui se développent plus ou moins rapidement parallèlement à l'effet pharmacologique recherché.

On distingue deux types d'effets non recherchés :

. les **effets secondaires** : le plus souvent connus, observés et prévisibles.

. les **effets indésirables** : toxiques, souvent inattendus, imprévisibles et semblent être liés à l'état du patient et à ses caractéristiques physiopathologiques.

L'observation, l'analyse et la recherche des effets secondaires ou indésirables sont du domaine de la pharmacovigilance.

Les interactions médicamenteuses

Dans certains cas, lorsqu'un médicament est administré simultanément avec un autre médicament (ou avec certains aliments), il peut se produire des effets pharmacologiques ou toxiques différents de ceux qu'il exerce seul.

- La notion de posologie

La **posologie** est l'étude des **doses** auxquelles doivent être administrés les médicaments.

Elle est spécifique d'un médicament et est fonction de plusieurs paramètres (principe actif, pathologie, voie d'administration, âge, poids du patient ...)

Elle est définie grâce aux études réalisées tant chez l'animal que chez l'homme et est nécessaire à la demande d'autorisation de mise sur le marché.



6. Pistes de recherche vers le milieu marin et résultats

Depuis quelques années, le dépôt de nouveaux brevets dans le domaine de la santé diminue. Le milieu marin présente 36 grandes lignées du règne animal alors qu'on en dénombre seulement 17 sur terre. Ces faits expliquent que les chercheurs se tournent vers les mers et les océans encore peu explorés mais d'une grande richesse.

Tous les composants du milieu marin font l'objet de recherches à visée thérapeutique :

- le climat marin
- l'eau de mer et les sels marins
- les végétaux (en particulier les algues)
- les animaux (éponges, coraux, ascidies...)
- les bactéries

Les recherches s'exercent de la surface des océans jusqu'aux dorsales situées parfois à plusieurs kilomètres de profondeur, au niveau de sources hydrothermales qui représentent un milieu original atypique où la vie marine foisonne.



Récif corallien

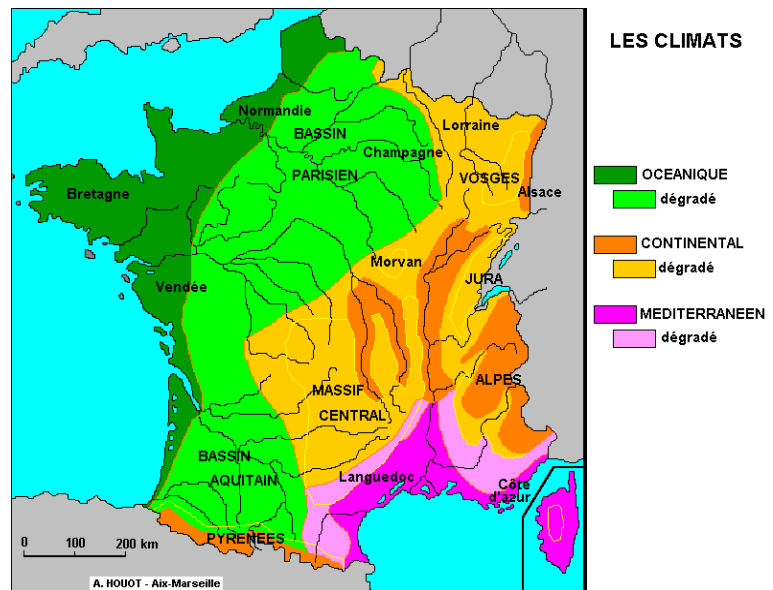
Sources hydrothermales (sulfures)



Les résultats

A- Le climat marin

a/ Ses atouts



- Pression atmosphérique : 1013 hPa au niveau de la mer (forte PO₂)
- Température : stable
- Degré d'hygrométrie : élevé et stable, l'air est chargé de fines gouttes d'eau provenant de la mer
- Ensoleillement : rayonnement direct du fait de la pureté de l'air et indirect par réverbération sur le sable et sur la mer (réflexion)
- Ionisation : richesse en ions négatifs (action neutralisante sur les micropolluants en suspension dans l'air). Dans l'air marin on en trouve jusqu'à 2000 par cm² alors qu'en ville il y en a à peine 50. Il véhicule les substances chimiques contenues dans l'eau de mer sous forme d'aérosols.
- Qualité : air pauvre en particules vectrices d'allergie (pollens et graminées) et en microbes. La quantité de poussière en suspension est de 7 à 70 fois moins importante qu'en ville, la teneur en anhydride sulfureux de 10 à 50 fois moindre et d'oxyde de carbone de 5 à 200 fois moindre.

b/ Principaux effets du climat marin sur l'organisme humain

- Poumons : diminution de la fréquence respiratoire, augmentation de la ventilation pulmonaire
- Cœur et sang : diminution de la fréquence cardiaque, amélioration de la contractilité cardiaque et de la circulation sanguine
- Thyroïde : augmentation de son fonctionnement (rôle de l'iode)
- Métabolisme de base : augmentation
- Muscles : amélioration de la force musculaire
- Cutané : accélération du renouvellement des couches cutanées
- Equilibre phosphocalcique : augmentation de la fixation du calcium (synthèse de la vitamine D sous l'effet des rayons du soleil).

c/ Spécificités des littoraux

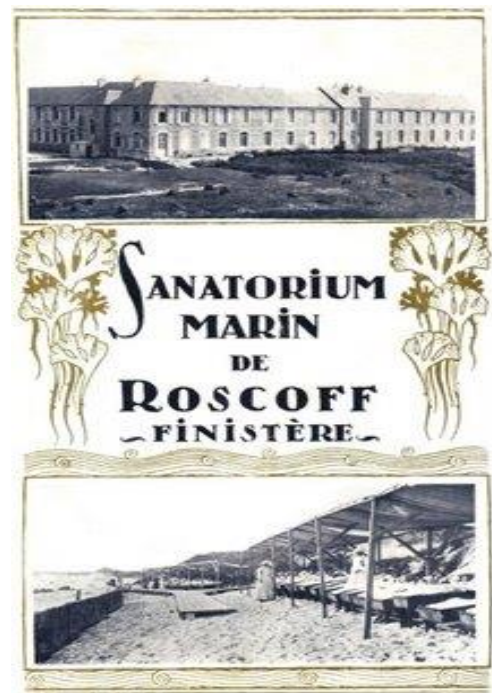
- **La Manche et la mer du nord :**
 - riche en ions négatifs, en iode et oligo éléments
 - températures plutôt froides
 - vents d'ouest dominants assez forts
 - hygrométrie élevée
 - fortes marées
 - climat vivifiant et **stimulant** (organes)
- **L'Atlantique :**
 - plus tempéré
 - riche en ions négatifs et en iode
 - **climat tonifiant** (énergie)
- **La Méditerranée :**
 - quasi absence de marées
 - air plus chaud, ensoleillement important
 - climat **sédatif**



d/ Applications thérapeutiques

Un centre **héliomarin** est un établissement médical de cure, situé à proximité de la mer. On y utilise simultanément l'action thérapeutique des rayons du **soleil** et de l'**air marin**.

Les premiers centres furent créés à la fin du XIXe siècle pour soigner les patients atteints de tuberculose.



Les centres héliomarins ont vu leur activité se diversifier notamment avec la **rééducation fonctionnelle** qui ouvre de nouvelles indications pour les victimes d'accidents de la route, d'accidents domestiques, après la chirurgie orthopédique (prothèses), dans les pathologies rhumatismales dégénératives (arthrose) ou inflammatoire. Les cures héliomarines sont également indiquées pour des **pathologies** neurologiques, cardiaques, ORL, pneumologiques (mucoviscidose).



Centre hélio-marin de Berck (Pas de Calais)

Elles mettent en œuvre des **équipes pluridisciplinaires** :

- médecins
- infirmiers
- kinésithérapeutes
- ergothérapeutes
- orthophonistes
- psychomotriciens



Les centres de rééducation fonctionnelle en milieu marin sont des cliniques ou hôpitaux agréés par les organismes sociaux.

B - L'eau de mer

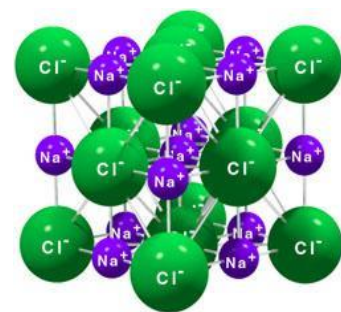
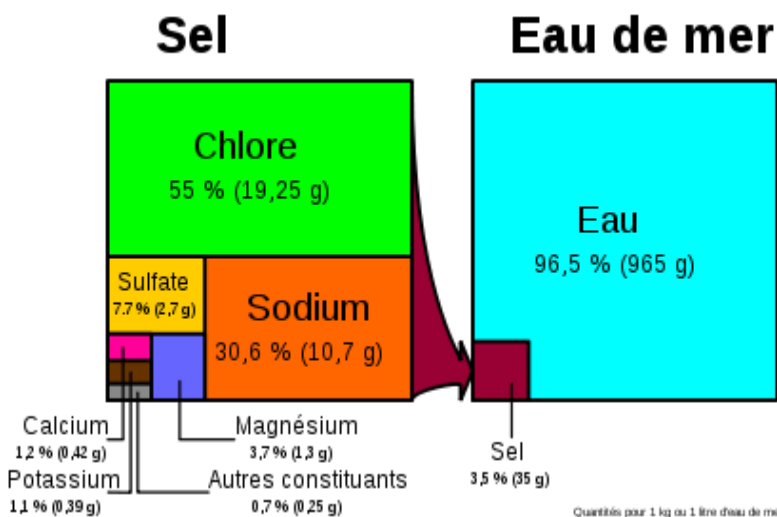
Les océans couvrent 530 millions de km², soit les 7/10ème de la surface du globe, sur une profondeur moyenne de 3500 mètres.



a/ Composition

L'eau de mer est remarquable par la constance de sa composition :

- 96,5% d'eau pure
- le reste se répartit entre les **sels** (surtout Na Cl : en moyenne 35 g/l) et d'autres éléments chimiques.



Na Cl (chlorure de sodium)

©CC BY-SA 2.5

Les sels dissous varient d'un endroit à un autre suivant le relief, l'environnement ou le climat mais les proportions entre les différents éléments restent constantes.

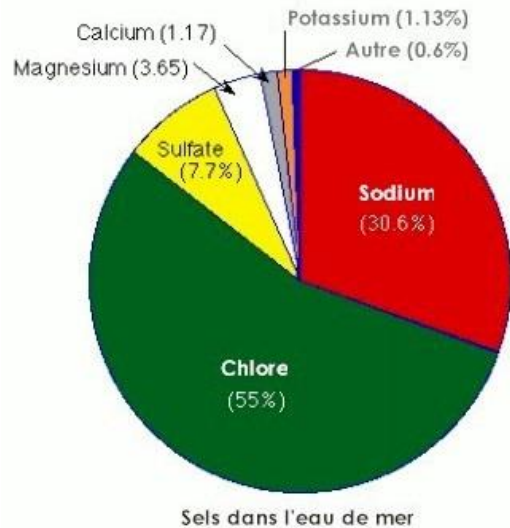
Soixante éléments ont été isolés (le plus abondant est le chlore) et de nombreux oligoéléments (zinc, cuivre, fer...) sont présents dans l'eau de mer.

Leur masse totale est très faible mais ils sont biologiquement très importants, et ils participent aux équilibres chimiques et à la vie du milieu marin.

L'eau de mer contient également des substances organiques issues des organismes planctoniques.

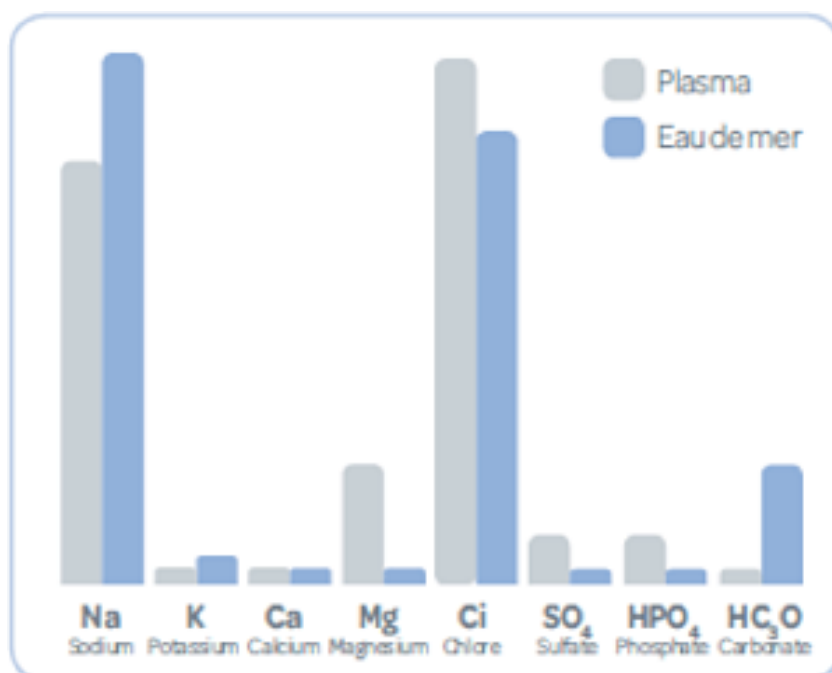
principaux constituants de l'eau de mer (d'après DEGENS, 1989)

	ion	g/L
Sodium	Na ⁺	10,56
Magnésium	Mg ²⁺	1,27
Calcium	Ca ²⁺	0,40
Potassium	K ⁺	0,38
Strontium	Sr ²⁺	0,013
Chlorure	Cl ⁻	18,98
Sulfate	SO ₄ ²⁻	2,65
Hydrogénocarbonate	HCO ₃ ⁻	0,14
Bromure	Br ⁻	0,065
Fluorure	F ⁻	0,001



b/ Intérêt thérapeutique de l'eau de mer

L'intérêt thérapeutique de l'eau de mer provient de son **analogie chimique avec le plasma humain**.



On l'utilise isotonique ou hypertonique, selon deux voies :

1. VOIE INTERNE :

- **Voie générale interne** (per os, la voie injectable n'est plus utilisée) utilisée dans les états d'asthénie (Plasmarine®, Marinol®).
- **Voie locale interne** (spray nasal et auriculaire) utilisée pour :
 - . L'hygiène nasale (quotidienne ou pour désobstruer lors d'infections) ou après une chirurgie nasale (effet eutrophique) : Physiomer®, Sterimar®.
 - . L'hygiène du conduit auditif externe (empêche la formation de bouchons de cérumen : Audispray®).

2. VOIE EXTERNE:

Le docteur Joseph La Bonnardière, médecin de Crémieu, a inventé le mot **thalassothérapie** en 1865, à partir de deux mots grecs pour signifier « soigner par la mer ».

Ce traitement, appelé **hydrothérapie**, est obligatoirement pratiqué en bord de mer et utilise uniquement de l'**eau de mer**.

En 1894, Boulogne-sur-Mer réunit 150 médecins au premier congrès international des bains de mer et d'hydrologie.

En 1899, Louis-Eugène Bagot ouvre un institut de thalassothérapie à Roscoff, en Bretagne, sur les côtes de la Manche.

La thalassothérapie : définition et indications.

Définition

La thalassothérapie (du grec thalassa, mer et thérapia, cure) peut se définir comme étant l'utilisation combinée, sous surveillance médicale, dans un but préventif ou curatif, des bienfaits du milieu marin.

C'est l'utilisation de l'eau de mer (chauffée à environ 32°, et utilisée en bains, jets, douches...) en association avec le climat marin, les algues, les sables et autres substances extraites de la mer (boue).

Une cure dure de huit jours (simple remise en forme, cure de relaxation) à plusieurs semaines dans des indications médicales de rééducation.

Modalités

Une cure de thalassothérapie est utilisée pour :

- l'effet relaxant de la chaleur et l'absence de pesanteur en piscine
- la rééducation fonctionnelle post traumatique ou post chirurgicale
- la prise en charge des séquelles neuro musculaires de certaines pathologies, les affections rhumatismales, les maladies métaboliques,...

Les **soins** en thalassothérapie incluent des aérosols, des bains hydromassants, des douches sous-marines ou à jets, des modelages, des massages ou de la kinésithérapie en rééducation fonctionnelle.

Aérosols

- Aérosols sous masque avec pulvérisation de très fines gouttelettes d'eau de mer (nébulisation) pendant une durée de dix minutes.

. Indications :

- prévention et traitement des affections ORL (rhinopharyngite, sinusite)
- effet trophique sur la muqueuse ORL (fragilisée par des affections chroniques et/ou récidivantes).



Jets d'eau ou hydromassage (soin d'une durée de dix à quinze minutes)

- douche à jet : un jet diffus et puissant masse l'ensemble du corps distant de trois mètres. Soin stimulant.
- douche sous-marine : des exercices sont effectués devant un jet sous-marin localisé sur la région à traiter. Soin décontracturant et tonifiant.
- bain bouillonnant, hydromassant. Soin antalgique, relaxant.

Enveloppement d'algues ou algothérapie

C'est l'utilisation **externe** d'algues avec l'enveloppement de tout ou partie du corps.

Connu pour ses qualités thérapeutiques ainsi que ses effets relaxants, l'enveloppement d'algues est un des soins majeurs de la thalassothérapie.

Les algues utilisées sont essentiellement des **laminaires** (*Laminaria digitata* en poudre), algues riches en oligoéléments (calcium, potassium, magnésium, fer, fluor...).

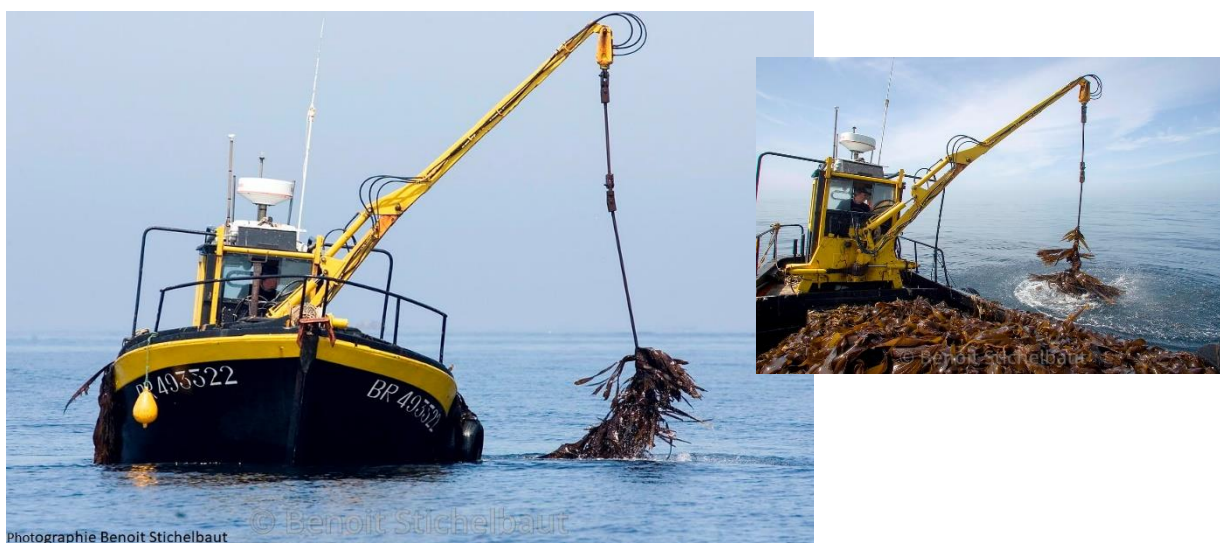


Laminaria digitata (laminaires digitées) est une algue brune de grande taille, de 1 à 3 mètres, située dans l'infralittoral. Sa couleur varie du vert olive au brun foncé.

On la trouve en Méditerranée, Atlantique, Manche et mer du Nord, Atlantique Nord-Ouest, Atlantique Nord-Est (du Spitzberg au sud de la Bretagne). Elle est présente également dans l'estuaire moyen et le golfe du Saint Laurent.



La récolte est saisonnière, autorisée six mois par an (mai à octobre) avec un bateau goémonier muni d'un bras articulé hydraulique terminé par un crochet.



Chargement de laminaires à bord d'un goémonier

Les algues sont appliquées sous forme de crème chaude pour un **enveloppement** complet du corps qui est ensuite enroulé dans une pellicule plastique recouverte d'une couverture chauffante pendant environ vingt-cinq minutes. Puis, un rinçage drainant est effectué à l'eau de mer chaude.

Intérêts : relaxation, drainage et relâchement musculaire.

Application de boues marines ou fangothérapie

Accumulées sur une épaisseur de quelques millimètres, des particules terrestres et marines naturelles se mélangent et forment une vase marine ayant une odeur acide facilement reconnaissable.

Les boues sont issues de ces sédiments.

Des sites particuliers sont choisis pour collecter cette boue marine comme la baie de Bourgneuf et les îles Chausey, en France.

Ces boues présentent une **composition** riche en sels minéraux et en oligo éléments :

Calcium 33%
Magnésium 3,5%
Silicium 3,5%
Chlore 0,57%
Azote organique 0,40%
Sodium 0,3%
Fer 0,3%
Phosphore 0,06%
Iode 0,0080%
Zinc 0,0075%
Cuivre 0,0040%



Véritables concentrés ioniques issus de la faune et de la flore marine désintégrées, les boues agissent par leur plasticité, leur pouvoir de rétention et la chaleur.

Elles sont **employées** en application, essentiellement sur les articulations, pour leurs actions antalgique et antirhumatisme.

Ce soin peut être pratiqué dans un but préventif ou curatif d'amélioration de la mobilité articulaire.

Il est indiqué dans le cadre de douleurs articulaires (arthrose, arthrite), mais peut également être utilisé dans les suites d'une intervention chirurgicale orthopédique.

Pour favoriser l'absorption des oligo-éléments et soulager les douleurs, la boue peut être appliquée tiède ou chaude (entre 34° et 40°C).

Les zones enduites de boue peuvent être recouvertes d'une couverture chauffante pendant quinze à trente minutes afin d'optimiser l'action sédative au niveau articulaire.

La chaleur va favoriser la pénétration des actifs marins et en séchant, la boue se contracte et facilite l'élimination des toxines contenues dans le corps.

Les boues que l'on prélève dans les fonds marins se font de plus en plus compliquées à trouver. Une substance, le **péloïde**, dont la texture imite parfaitement celle de la boue marine naturelle, est issue d'un extrait marin végéto-minéral que l'on fait mûrir dans un bain d'eau de mer avec des algues. Il remplace souvent les boues naturelles.

Cette thérapie est aujourd'hui utilisée aussi en ostéopathie animale.



Ostéopathie équine : application de boues chaudes à visée antalgique et myorelaxante

Rééducation en piscine

Elle utilise la **chaleur** et la **portance** de l'eau de mer.

Elle est réalisée par un **kinésithérapeute** lors de séances d'environ trente minutes.

Elle a un intérêt dans l'amélioration de l'amplitude articulaire, le renforcement musculaire, l'action antalgique.

Pourquoi utiliser de l'eau de mer chauffée à 33° ?

L'intérêt principal est sans aucun doute celui découvert par Archimède : « Tout corps plongé dans un fluide déplace un volume égal à son volume et reçoit une poussée verticale de bas en haut égale au poids du fluide déplacé ».

En pratique, cela signifie que nous nous sentons plus léger dans l'eau. Les mouvements sont donc plus faciles à réaliser, et surtout réalisables dans de plus grandes amplitudes.

Plus la surface immergée est importante et le mouvement rapide, plus la résistance hydrodynamique augmente.

Un corps immergé dans l'eau de mer perd les 2/3 de sa masse, ce qui facilite la mobilisation active des muscles atrophés.

La chaleur permet aussi la dilatation des vaisseaux sanguins, elle diminue ainsi la pression artérielle et augmente l'irrigation sanguine de la peau et des muscles.

La température constante de 33°C est idéale pour faciliter le relâchement des muscles contracturés et atténuer ainsi certaines douleurs articulaires et musculaires.



Centre de Rééducation Fonctionnelle - Mer Air Soleil - Collioure (66)

L'eau de mer chaude peut être utilisée de deux façons :

- En piscine : pour les patients atteints de troubles neurologiques de toutes formes et de maladies musculaires génétiques.
Elle s'adresse aussi aux malades porteurs de pathologies et traumatologies ostéo-articulaires, opérées ou non, qui nécessitent la réalisation de mouvements de grandes amplitudes et de la nage sur dos.
- En bains : les bains bouillonnants pour les patients à handicap neurologique durent quinze minutes et permettent une prise en charge individualisée utilisant l'effet thermique de l'eau en immersion (bain chaud, bain froid).



©hydroworx

Les centres de Thalassothérapie doivent adhérer à une **charte qualité** et respecter l'ensemble de ses engagements :

- **un site privilégié dans un environnement préservé** mais uniquement en extrême bordure du littoral
- **l'utilisation d'une eau de mer naturelle** et chauffée à température de confort qui permet la recharge de l'organisme par passage des minéraux et oligo-éléments à travers la peau. Sa conservation n'excédera pas plus de 24 heures.
- **une surveillance médicale**. Une consultation médicale d'entrée de cure est réalisée pour répondre à une indication thérapeutique préventive ou curative.
- **une équipe de professionnels qualifiés et attentifs** : les soins doivent être prodigués et encadrés par un personnel compétent, formé aux différentes techniques de soins : médecins, kinésithérapeutes, hydrothérapeutes, diététiciens, ergothérapeutes ...
- **une garantie d'hygiène et de sécurité optimales** : les centres de thalassothérapie sont soumis à des contraintes réglementaires très rigoureuses et sont contrôlés régulièrement (qualité de l'eau de mer et des produits marins utilisés).
- **des installations conformes et entretenues** : les centres disposent d'équipements révisés en permanence pour satisfaire aux normes et optimiser l'utilisation de l'eau de mer.

C - Les végétaux

Les algues sont utilisées depuis longtemps à l'état **macroscopique**, comme nous l'avons vu précédemment avec la thalassothérapie.

L'eau de mer est un milieu extraordinairement riche et complexe.

Baignant dans cet élément, les algues marines sont des végétaux aquatiques au potentiel non encore pleinement exploité par l'homme.

Des **extraits** d'algues sont préconisés en phytothérapie pour corriger les déséquilibres nutritionnels.

De nombreuses spécialités pharmaceutiques (gélules, sirops) intègrent dans leur formulation des colloïdes algaux comme **excipient**.

L'usage des algues en tant que **principe actif** est plus restreint.

En France, une quarantaine de médicaments renferme des principes actifs issus d'algues.

Parmi les végétaux, les **micro algues** occupent une place particulière.

De très nombreuses espèces sont réparties sur la surface du globe et participent à 90% de la biomasse marine. Elles ont colonisé tous les milieux, des glaces polaires aux zones désertiques et aux sources d'eaux chaudes, et ont trouvé l'adaptation nécessaire à une survie dans des environnements extrêmes. Elles jouent un rôle majeur dans la régulation du climat en utilisant le CO₂ pour la photosynthèse pour fabriquer de la matière organique (autotrophie).

Les Côtes de Bretagne Occidentale sont caractérisées par une grande biodiversité et une importante biomasse de ces végétaux marins. Cette richesse a permis la création d'une filière économique d'exploitation de cette ressource végétale marine, prometteuse dans des domaines d'applications variés dont la santé.

Le potentiel de valorisation de cette biomasse en « chimie verte » est énorme.

Molécules extraites d'algues :

1. Excipients (prélevés dans la fronde d'algues rouges)

Agars : polymères de galactose.

Les agars sont utilisés comme excipients de nombreuses préparations, comme gélifiants pour les pommades et les suppositoires et dans certaines préparations liquides (sirops).

En bactériologie, les agars sont très utilisés pour la préparation des milieux de culture.

Carraghénanes : polysaccharides*.

Les carraghénanes ont des propriétés gélifiantes, texturantes et épaississantes et sont utilisés comme stabilisateurs d'émulsions (pommades, dentifrice).

2. Propriété cicatrisante :

Les **alginates** sont des polysaccharides formés de deux monomères, l'acide mannuronique et l'acide guluronique.

Ils sont extraits de plusieurs **algues brunes** : *Macrocystis*, *Laminaria (digitata, hyperborea)* et représentent les principes actifs algaux les plus utilisés.

Ils favorisent la cicatrisation tout en prévenant l'infection.



On les trouve sous deux formes :

- **alginate de sodium** (propriétés anti inflammatoires utilisées en gastro entérologie (Gaviscon®))

- **alginate de calcium** (propriété hémostatique et cicatrisante (Coalgan®) obtenue avec la laminaire rugueuse (*Laminaria Hyperborea*) qui libère ses ions calcium dans la plaie et stoppe le saignement.



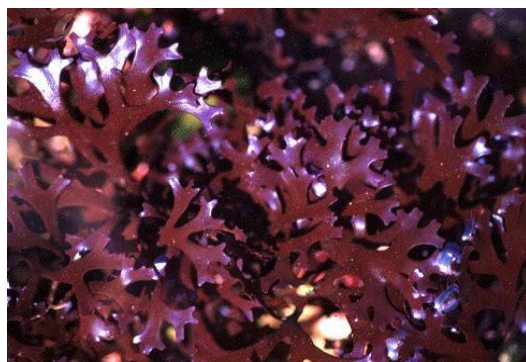
3. Action sur la sphère digestive

Elle est obtenue avec :

- des **algues brunes** : *Fucus vesiculosus*, *Laminaria digitata*

- des **algues rouges** : *Chondrus crispus*, *Gracilaria verrucosa*

Ces algues ont des **fibres** riches en mucilages solubles non assimilables favorisant le transit intestinal. C'est la fronde des algues qui est utilisée.



Chondrus crispus



Gracilaria verrucosa

Φ Les algues, médicaments de demain ?

Les médicaments à base d'algues sont assez peu nombreux aujourd'hui, et les espoirs de la recherche sont immenses.

De nombreuses **molécules** ont été identifiées avec des activités diverses : anticoagulante, antibactérienne, antitumorale, antivirale, cytostatique, immunitaire, hypocholestérolémiante.

Les **fucanes** sont des polysaccharides sulfatés présents dans les algues brunes (*Fucus serratus*, *Fucus vesiculosus*, *Ascophyllum nodosum*).

Ils présentent une structure analogue à des molécules connues (héparine, chondroïtine sulfate) ayant actuellement de nombreuses applications médicales.

Les recherches sur ces molécules sont menées en collaboration par divers organismes (Ifremer, CNRS, CEVA).



Echantillonnage d'algues



D - Les animaux

La **recherche** s'intéresse surtout aux animaux **fixés ou peu mobiles** qui, pour se protéger des prédateurs ou colonisateurs, utilisent diverses **substances** chimiques.

La recherche de nouvelles molécules pharmacologiquement intéressantes s'oriente donc en fonction de ce que l'on peut **observer in situ**, donc au sein de l'environnement marin lui-même. Un organisme dont la coquille semble « propre » peut faire évoquer la synthèse de molécules chimiques de défense.

On peut faire le parallèle avec le milieu terrestre où la nature a fourni des pistes de recherche vers de nouvelles molécules, donc de médicaments, par l'observation des comportements d'animaux envers des végétaux toxiques.

On ne peut observer les écosystèmes marins que depuis peu de temps, ce qui explique que ce type de recherche en soit encore à ses balbutiements.

En plus de quarante ans d'investigations et de recherche, plus de 24.000 molécules ont été décrites, moins de dix médicaments ont été commercialisés, et une vingtaine de molécules sont en phases d'essais cliniques et pré cliniques.

Les molécules identifiées concernent essentiellement l'oncologie, mais également la neurologie et la virologie.

Les études sont longues mais le potentiel que renferme le règne animal justifie la poursuite des recherches. Nous ne sommes qu'à l'aube de l'exploration de ce fantastique milieu naturel.

Les **éponges** sont devenues le centre de nombreuses études après que l'on ait découvert, en 1959, que certaines produisaient des substances antimicrobiennes actives.

Les recherches ont rapidement révélé que d'**autres animaux**, comme les tuniciers, les ascidies, les échinodermes, les bryozoaires, les coraux et les mollusques, produisaient des substances similaires.

Les biologistes et les chimistes du monde entier se sont mis à chercher des produits naturels d'origine marine, ce qui a conduit à un essor de la bioprospection (la recherche d'organismes aquatiques pour la recherche et le développement de nouveaux produits thérapeutiques).

La découverte, dans les années 1980, de plusieurs composés d'origine marine ayant la capacité **d'inhiber la croissance des cultures cellulaires** a suscité l'intérêt de l'industrie pharmaceutique.

PharmaMar, une filiale biopharmaceutique espagnole du groupe Zeltia, a été fondée en 1986 dans le but de faire des recherches sur les ressources marines afin de trouver de nouveaux principes actifs susceptibles d'avoir une application dans le traitement du **cancer**.

D'autres sociétés pharmaceutiques, comme Novartis, Aventis, Eli Lilly, Inflazyme Abbott, Wyeth et Taiho Pharmaceuticals Co., ont des produits thérapeutiques d'origine marine en cours de développement.

Le National Cancer Institute (NCI), créé en 1937 aux États-Unis, inaugure en 1955 le CCNSC (Cancer Chemotherapy National Service Center) afin de coordonner les travaux de recherche d'équipes académiques et de l'industrie pharmaceutique sur les produits naturels destinés à la lutte contre le cancer.

Plus de 2 000 000 d'espèces marines restent encore à explorer. Jusqu'à présent, moins de 0,5 % des organismes marins ont été étudiés en termes de recherche de substances potentiellement thérapeutiques.

1 - Les éponges (spongiaires)



Les spongiaires sont des animaux marins non mobiles qui vivent fixés sur le substrat. Leur répartition couvre l'ensemble des océans du globe. Si elles sont particulièrement présentes et étudiées en milieu tropical, elles se développent aussi en milieu tempéré depuis les faibles profondeurs jusqu'à plus de 2000 mètres de fond.

Les plus vieux fossiles d'éponges marines trouvés sont datés de plus de 760 millions d'années, indiquant que les éponges ont survécu aux grandes extinctions du Cambrien et du Crétacé, aux périodes de glaciation et autres variations climatiques.

Comment des animaux aussi vulnérables en apparence ont-ils pu traverser les âges ?

La réponse réside dans leur **chimie** : au cours de leur longue évolution, les éponges ont acquis au sein de leurs tissus un arsenal de composés organiques appelés **métabolites spécialisés** qui présentent une toxicité plus ou moins marquée.

Nous savons maintenant que ces métabolites sont utilisés par l'éponge pour **lutter** contre les infections et/ou l'invasion de bactéries et champignons dans leurs tissus.

Les mécanismes derrière la biosynthèse de ces métabolites sont encore à ce jour mal connus, mais il semblerait que les **bactéries symbiontes** de l'éponge y participent activement.

Ainsi, chaque espèce d'éponge développe une formidable armoire à pharmacie qui lui est propre. À ce jour, ce sont plus de 6 500 métabolites spécialisés qui ont été caractérisés parmi les 8 000 espèces recensées.

Ces cinquante dernières années, cette pharmacie marine a été largement étudiée pour des applications humaines. Cette science des produits marins a conduit à la découverte de nombreuses molécules originales et complexes jusqu'alors jamais rencontrées dans le monde terrestre. La plupart de ces **molécules bioactives** sont testées contre des maladies humaines afin de déterminer leur efficacité potentielle en tant que médicament.

À ce jour, quelques composés issus d'éponges marines ont été validés comme antiviraux et anti-cancéreux, et font l'objet d'une commercialisation.

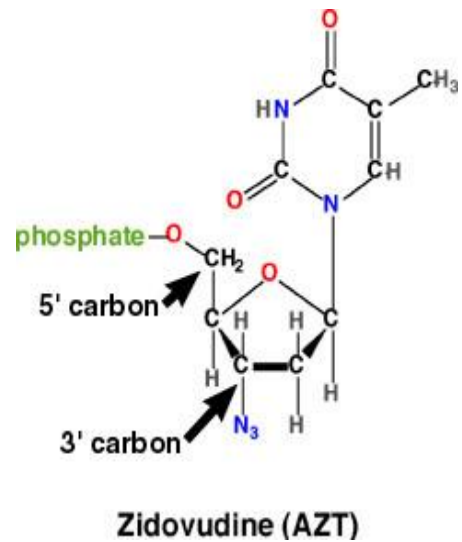
Une quinzaine d'autres molécules candidates font actuellement l'objet de tests cliniques.

La première découverte d'une substance active dans les éponges remonte aux années 1950, avec l'isolation de la spongo-uridine et de la spongo-thymidine d'une éponge des Caraïbes (*Cryptotheca crypta*) aux propriétés antivirales.

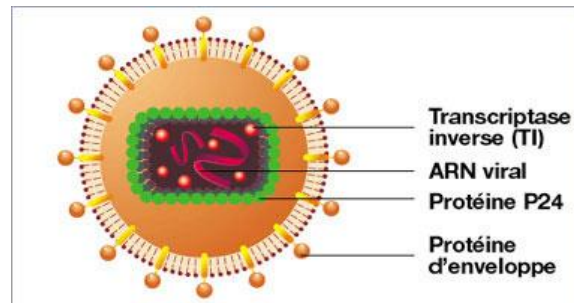
❑ Eponge des Caraïbes *Cryptotheca crypta*

✚ L'**Azidothymidine**® (AZT) (zidovudine) a été extraite en 1964 de l'éponge des Caraïbes *Cryptotheca crypta*.

C'est la première molécule utilisée contre le virus VIH (SIDA). Le brevet a été déposé en 1985. Elle est aujourd'hui synthétisée chimiquement et utilisée seule (Retrovir®) ou en association (Combivir® et Trizivir®).

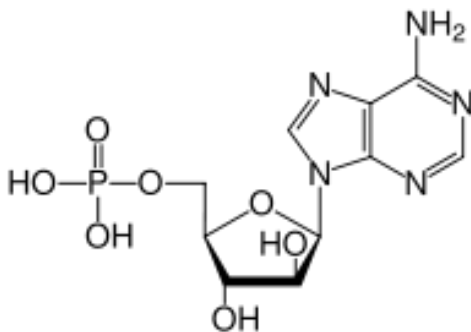


Virus du SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) ou VIH (virus de l'immunodéficience humaine)

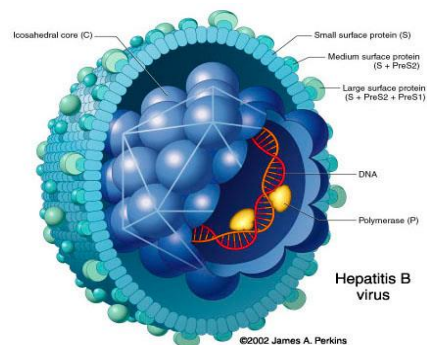


✚ Autres molécules extraites de cette éponge avec mise sur le marché (dérivés/hémisynthèse)

- **anti viraux** : vidarabine (Ara-A) active contre herpès, zona, varicelle et hépatite B (ViraMP®)



Vidarabine (Ara-A)

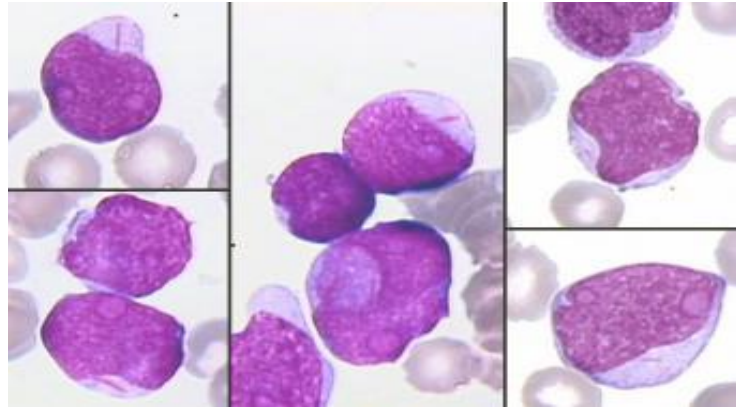


virus de l'hépatite B

- **anticancéreux** : cytarabine (Ara-C) utilisée pour le traitement de leucémies (Aracytine®, Cytarbel®).



cytarabine (Ara- C)



Lymphoblastes

❑ *Halichondria*

Plusieurs espèces d'éponges, dont *Halichondria okadai*, sont sources d'halichondrine B. Celle-ci n'est probablement pas produite par les éponges elles-mêmes, mais par des microorganismes vivant en association **symbiotique** avec elles.



Historique de la recherche :

En 1979, G.R. Pettit récolte une éponge, *Axinella sp.*, à l'ouest des îles Caroline et y détecte une puissante **activité antitumorale**.

Une nouvelle récolte de 220 kg d'éponges est effectuée en 1985, mais ce n'est qu'en 1991 que sont réalisées la purification et l'identification des deux composés actifs (homohalichondrine B et halichondrine B), présents à très faibles concentrations.

En 1986, D. Uemura et Y. Hirata avaient déjà isolé 12,5 mg de plusieurs composés cytotoxiques similaires qu'ils avaient nommés halichondrines, à partir de 600 kg de *Halichondria okadai*. Ils identifièrent d'abord la norhalichondrine A, puis sept nouvelles halichondrines, dont l'halichondrine B, composé le plus actif de la série.

En 1987, G.R. Pettit récolte 250 kg de *Phakellia carteri* et isole de nouvelles halichondrines qu'il nomme halistatines.

En 1987, J.W. Blunt, M.H.G. Munro et leurs collègues identifient des halichondrines dans deux espèces d'éponges de Nouvelle-Zélande, *Raspalia agminata* et *Lissodendoryx sp.*

De nouvelles extractions sont effectuées afin d'identifier les composés responsables de leur activité biologique : on y détecte l'halichondrine B, l'homohalichondrine B et un nouveau composé, l'isohomohalichondrine B. Une récolte de 200 kg de *Lissodendoryx sp.* permettra la purification de 43 mg d'halichondrine B, 45 mg d'homohalichondrine B et 57 mg d'isohomohalichondrine B.

Une première **synthèse totale** d'halichondrine B et de norhalichondrine B sera réalisée en 1992 par Y. Kishi. Cependant, aucune des approches tentées ne permettra d'obtenir des halichondrines en quantités suffisantes pour les essais cliniques. Une tentative d'aquaculture en Nouvelle Zélande de l'éponge productrice d'halichondrines sera vite abandonnée en raison d'un rendement trop faible et d'un coût trop important.

L'halichondrine B est un puissant inhibiteur mitotique qui bloque la cellule en phase G2/M du cycle cellulaire par une action sur la tubuline, et interrompt la formation du fuseau mitotique par la déstabilisation des microtubules.

L'apoptose des cellules cancéreuses est induite par un blocage mitotique prolongé et irréversible. Malgré son activité in vitro et in vivo (xénogreffes chez l'animal) sur des cancers chimio résistants humains, le développement de l'halichondrine B a été arrêté en raison des difficultés d'approvisionnement.

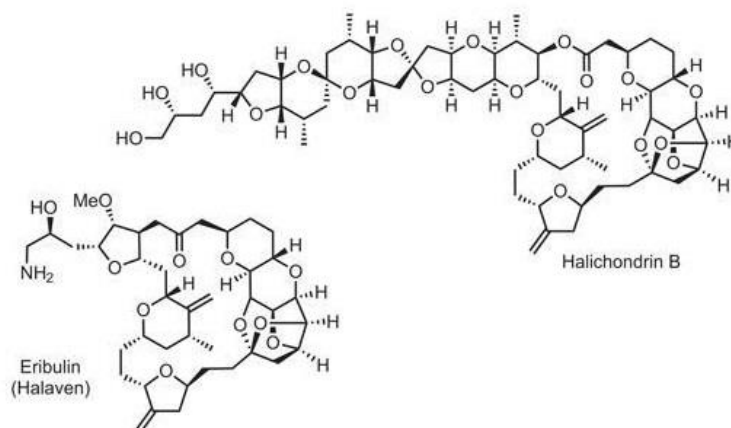
Entre-temps, la société pharmaceutique Eisai Inc. a développé de nombreux dérivés synthétiques du produit naturel marin l'halichondrine B, actifs aux structures simplifiées (analogues préparés par synthèse totale), et leur disponibilité ouvre la voie à un développement clinique.

Le dérivé optimisé E7389 (mésilate d'éribuline (DCI), est un analogue entièrement synthétique utilisé par voie intra veineuse) est actif dans de nombreux modèles de tumeurs humaines greffées chez l'animal, et présente une meilleure affinité envers la tubuline que l'halichondrine B. Comme l'halichondrine B, l'éribuline inhibe la polymérisation des microtubules, conduisant à l'apoptose de la cellule après un blocage prolongé de la mitose.

Les résultats encourageants des études précliniques et des études de phase I (2005-2007) ont permis à l'**éribuline** d'être testée en clinique, dans des essais de phases II (2008) et III (2010) en Europe, au Japon et aux États-Unis. Les derniers essais de phase III ont démontré que ce composé était un excellent agent thérapeutique pour le **cancer du sein**.

En plus de ses mécanismes cytotoxiques et antimitotiques, des études précliniques dans des modèles de cancer du sein humain ont montré que l'éribuline exerce également des effets complexes sur la biologie des cellules cancéreuses survivantes et des tumeurs résiduelles non liées à ses effets antimitotiques.

Le 15 novembre 2010, le mésylate d'éribuline (nommé Halaven®) a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement du cancer du sein métastatique.



Il a reçu l'AMM européenne le 17 mars 2011 dans la même indication.

Il est fabriqué par le laboratoire Eisai et a fait l'objet d'un avis d'efficacité rendu par la commission évaluation économique et de santé publique le 21 juillet 2015.

Halaven® a désormais l'AMM, dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez les patients dont la maladie a progressé après au moins un protocole de chimiothérapie pour le traitement du stade avancé.

□ *Spongia sp.*

Une récolte de 400 kg de *Spongia sp.*, une éponge de la famille des spongiidés (démospone) faite aux Maldives en 1988, permet de purifier 13,8 mg d'un nouveau composé, la **spongistatine 1**, très actif sur les lignées de cellules tumorales.

D'autres composés très similaires seront découverts simultanément, mais de manière indépendante, les althohyrtines issues de *Hyrtios altum*, et les cinachyrolides issues de *Cinachyra sp.* La structure de huit autres spongistatines sera mise en évidence entre 1993 et 1994.

La configuration absolue de la spongistatine 1 sera confirmée en 1998 par Y. Kishi après synthèse totale. En 2005, le nombre d'étapes de la synthèse totale de la spongistatine 1 est réduit de 65 à 46, et, en 2008, le protocole de synthèse totale permet d'atteindre le gramme.

La spongistatine 1 est un composé présentant une très intéressante activité anticancéreuse par inhibition de la polymérisation de la tubuline (une protéine se polymérisant en microtubules lors de la multiplication cellulaire (mitose)).

La spongistatine 1 est le composé le plus actif de la famille sur le panel des 60 lignées cellulaires cancéreuses humaines du NCI et sur les cellules chimio résistantes. À de faibles concentrations, elle a montré des effets anti tumoraux in vitro sur des cellules de mélanome humain et in vivo sur des xénogreffes de tumeurs ovariennes, sans toxicité apparente.

Le très faible rendement d'extraction et la synthèse très complexe ne permettent pas d'envisager actuellement de développements cliniques.

L'optimisation de la synthèse totale de la spongistatine 1 devrait lui permettre de continuer son parcours.

❑ Spongiaires, autres pistes :

- Eponge encroûtante orange-rouge *Crambe crambe* | (Schmidt, 1862)

Reconnaissable à son aspect en plaque mince recouvrante de couleur orange à rouge-orangé.

Sa surface est marquée par les canaux exhalants arrivant aux gros oscules.



Elle est observée en Méditerranée, mais aussi en Atlantique, Manche et mer du Nord.

Cette éponge secrète des **métabolites** et elle est **toxique** pour certains animaux qui la mangent. *Crambe crambe* biosynthétise des composés de la famille des **alcaloïdes**, solubles dans l'eau et à forte activité biologique : les crambescines et les crambescidines.

Grâce à des mesures chimiques précises, la présence d'un halo de crambescines et crambescidines autour de l'éponge dans son milieu naturel a été mise en évidence. Ce halo est généré par l'expulsion constante de petites cellules d'éponges – les cellules sphéruleuses – qui contiennent chacune une vingtaine de vésicules renfermant jusqu'à 136 000 molécules toxiques. Ces cellules sont expulsées de l'éponge par ses oscules puis les vésicules sont libérées dans l'eau de mer, ce qui conduit à la solubilisation d'une partie des composés toxiques autour de l'éponge. Ainsi, un halo chimique jouant le rôle de bouclier est continuellement réapprovisionné par l'éponge elle-même.

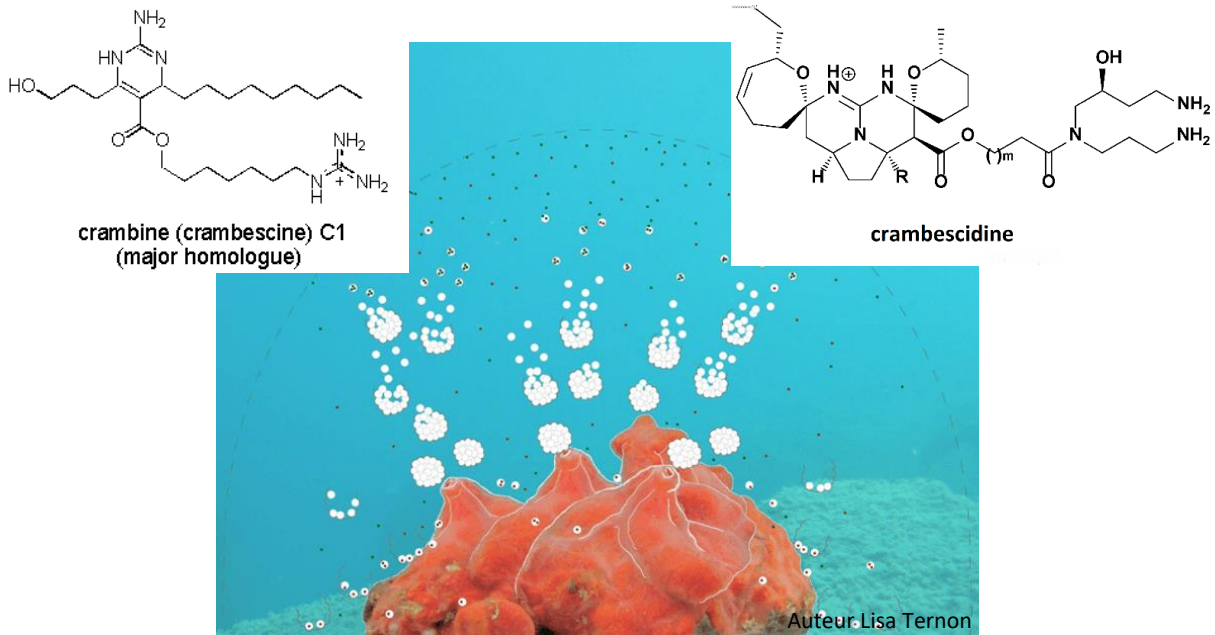
Les chercheurs pensent que ce bouclier chimique permet à l'éponge de signaler sa présence dans un **but de protection**. En effet, les éponges marines sont soumises à plusieurs dangers du fait de leur immobilité. Elles ne peuvent fuir les prédateurs, ne peuvent stopper les organismes envahissants et doivent lutter pour maintenir et conquérir un espace vital.

Au cours de leur vie, les éponges encroûtantes tendent notamment à s'étaler sur le substrat sur lequel elles sont fixées. En signalant leur présence à l'aide de composés toxiques, elles dissuadent la fixation d'autres organismes sur ce même substrat.

Pour illustrer ce mécanisme, la toxicité des composés que *Crambe crambe* utilise pour former son bouclier chimique a été **testée** sur le stade embryonnaire d'ascidies de méditerranée, organismes qui rivalisent pour les mêmes substrats.

Ces tests d'écotoxicité révèlent que les crambescidines sont tératogènes et cytotoxiques pour les larves d'ascidies, empêchant toute fixation de ces dernières sur le substrat autour de l'éponge. L'éponge *Crambe crambe* déploie une grande énergie dans ce mécanisme de signalement chimique si l'on considère le fait que les alcaloïdes expulsés sont des molécules très réactives dans l'eau de mer et qu'elles se transformeront en quelques heures.

Une excrétion continue de ces métabolites spécialisés est donc nécessaire pour maintenir un bouclier chimique suffisamment actif pour assurer leur protection.



Crambe crambe est étudiée par des groupes pharmaceutiques qui la stressent mécaniquement pour en extraire des substances chimiques à potentiel thérapeutique (rendement individuel : 500 mg de composé pur par an).

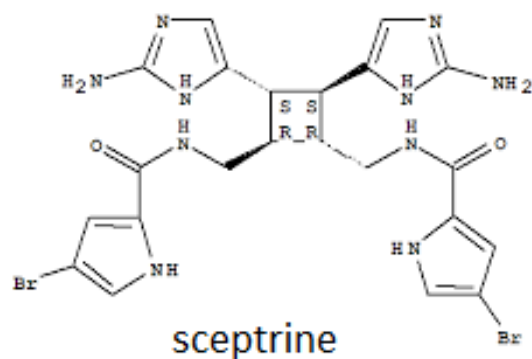
Ce composé renferme plusieurs familles de molécules, l'une aurait une action **anticancéreuse**, une autre une action **antifongique**.

- *Agelas* et éponge pierre (*Petrosia ficiformis*)

Elles renferment des substances chimiques aux propriétés **antibiotiques, antivirale et antitumorale**.

La **sceptrine** est une molécule récoltée sur des éponges *Agelas sceptrum*.

C'est un **alcaloïde** qui montre une activité **antibiotique** contre des germes tels que *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) ou *Staphylococcus aureus* (staphylocoque doré), souvent incriminés dans les maladies nosocomiales.



Petrosia ficiformis synthétise des substances chimiques toxiques (par exemple des polyacétylènes) qui sont récupérées par son prédateur *Peltodoris atromaculata* (doris dalmatienne) qui s'en sert comme moyen de défense.



Malgré leur immobilité et l'absence d'organes de défense, les éponges ont traversé les âges géologiques, et ce grâce à une arme invisible et puissante : la chimie.

Cependant, les hausses de températures actuellement observées dans certaines régions marines ont conduit à des **extinctions** massives de certaines espèces.

La chimie raffinée de ces éponges sera-t-elle suffisante pour faire face aux évolutions particulièrement rapides du climat actuel ?

2 - Les urochordés (tuniciers)

Les ascidies sont des organismes benthiques sessiles très exposés à la prédation et à la colonisation. Elles doivent donc mettre en place diverses stratégies de défense.

❑ *Ecteinascidia turbinata*

est une ascidie qui se trouve dans l'Atlantique tropical ouest, l'Atlantique Nord-Est, et la Méditerranée.



Ascidie de mangrove
(*Ecteinascidia turbinata*)

Cette ascidie sociale en grappes serrées, translucide à orange, présente des zoïdes de 4 à 5 cm. Elle habite de petits fonds calmes à l'eau chargée en sédiments.



Le principe actif, la trabectedine, en a été isolé en 1986. L'AMM a été obtenue en 2007 par les laboratoires PharmaMar (Europe) et il est commercialisé aux USA et au Japon depuis 2009 sous le nom **Yondelis®**.

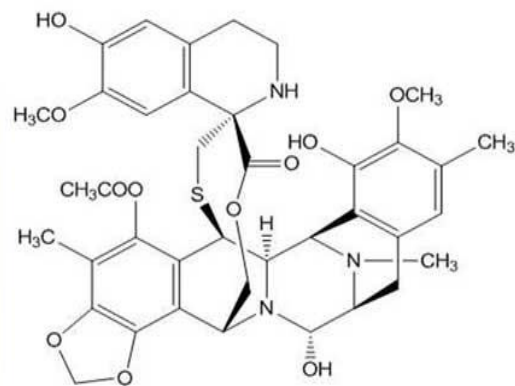
C'est un agent alkylant qui agit en perturbant le mécanisme de division cellulaire, le processus de transcription génétique et la réparation de l'ADN, ce qui ralentit la croissance de différents types de **cancer**. Il est utilisé par voie IV, et est à usage hospitalier.

Yondelis a été désigné comme étant un «médicament orphelin»*(médicament utilisé pour des maladies rares) le 30 mai 2001 (pour le **sarcome des tissus mous**) et le 17 octobre 2003 (pour le **cancer ovarien**).

Il fait par ailleurs l'objet d'une étude de phase III dans le traitement du **cancer de l'ovaire** et d'études de phase II dans le traitement des **cancers du sein et de la prostate**.



Ecteinascidia turbinata



Trabectedin

Yondelis®, **premier traitement** contre le sarcome des tissus mous à être mis sur le marché en 30 ans, offre un excellent exemple du type de médicaments qui peut être développé grâce à la recherche sur les **organismes marins**.

La nécessité de collecter de grandes quantités d'ascidies dans le milieu marin pour isoler les principes actifs a encouragé le développement de techniques de mariculture et de synthèse organique du produit.

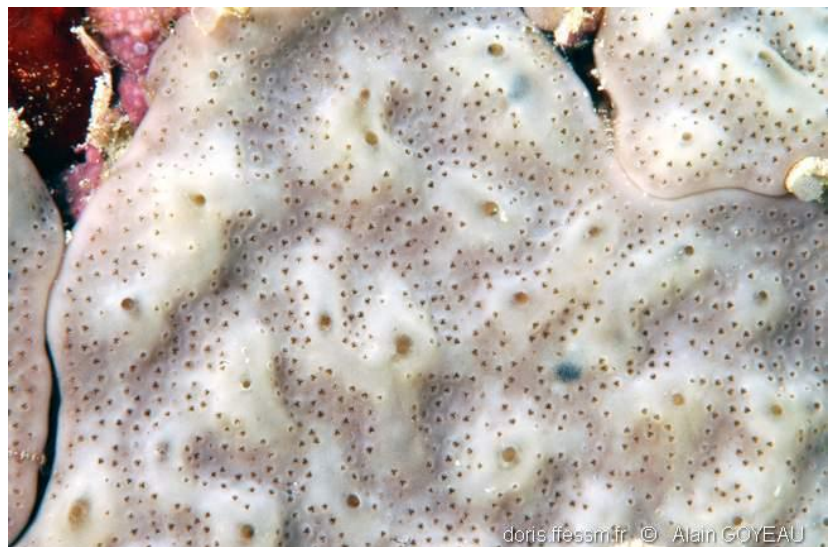
Ce médicament peut désormais être obtenu par **hémisynthèse** à partir de la cyanosafracine, un métabolite de la bactérie *Pseudomonas fluorescens*.

❑ ***Trididemnum solidum* et *Aplidium albicans***

L'ascidie blanche encroûtante forme une colonie encroûtante, d'aspect cireux, de 4 à 5 mm d'épaisseur, de couleur blanc sale tirant très légèrement sur le bleu. En forme de coulure de bougie aux bords arrondis, elle présente des orifices inhalants et exhalants réguliers.

La **didemnine**, premier composé marin à faire l'objet d'essais cliniques de phase II sur des sujets humains pour le traitement de certains cancers, a été isolée par le groupe Rinehart de l'université de l'Illinois à partir de la synascidie ***Trididemnum solidum***.

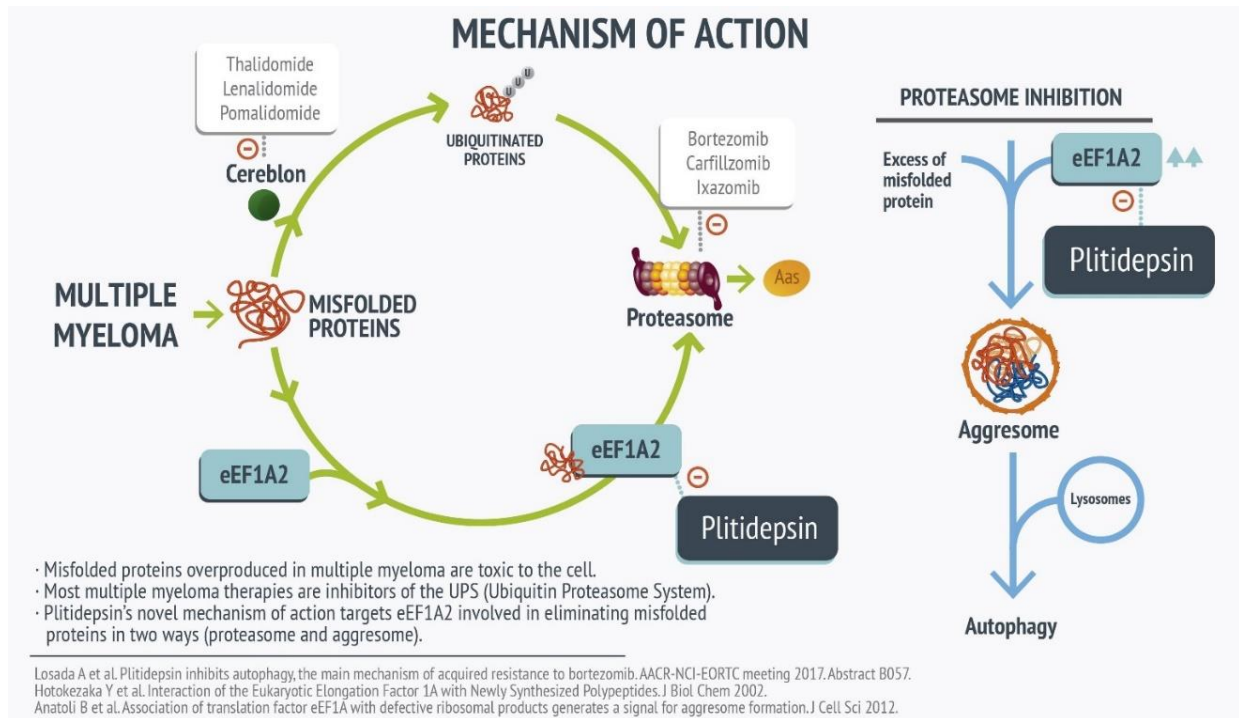
Ascidie blanche encroûtante
(*Trididemnum solidum*)



La didemnine s'est avérée très toxique et son utilisation dans un médicament a été exclue.

Cependant, son développement a posé les fondements de la culture à grande échelle et de l'extraction des organismes marins, ce qui s'est avéré essentiel pour le développement d'autres médicaments de la mer.

Aplidine® (plitidepsine) se lie spécifiquement au gène eEF1A2 et entraîne la mort par apoptose des cellules tumorales (mort programmée).
Le mécanisme d'action est décrit ici.



3 - Les ectoproctes (lophophoriens / bryozoaires)

☐ Bugule brune (*Bugula neritina* (Linnaeus, 1758))

Cosmopolite des eaux chaudes à tempérées, ce bryzoaire se présente sous forme de colonies en touffes flexibles de couleur brun violacé à ramifications dichotomes. Il sécrète la **bryostatine**, substance qui éloigne les poissons prédateurs.



Détail des lophophores

En juin 1968, Jack Rudloe, biologiste marin de la Gulf specimen company, récolte, à la demande de l'équipe de J.L. Hartwell, des organismes marins présents en abondance.

Il collecte ainsi ***Bugula neritina***, un bryozoaire de la famille des bugulidés présent en grande quantité dans le golfe du Mexique.

Compte tenu de la découverte de la forte activité **antitumorale** in vivo de ces extraits, d'autres récoltes sont effectuées dans le golfe de Californie et sur les côtes de Californie par G.R. Pettit dans les années 1970, afin d'obtenir suffisamment de bryozoaires pour purifier les composés actifs.

En 1981, à partir de 500 kg de *B. neritina*, G.R. Pettit parvient à isoler 120 mg de bryostatine 1, une lactone macrocyclique dont la structure sera déterminée par cristallographie et publiée en 1982. En 1991, G.R. Pettit envoie au NCI 120 fûts de 200 litres contenant 14 tonnes de *B. neritina* récoltées le long des côtes californiennes. Dix-huit grammes de bryostatine 1 en seront isolés, une quantité suffisante pour engager des essais cliniques. Par la suite, une vingtaine de nouvelles bryostatines seront découvertes chez *B. neritina*, récoltées dans divers sites.

La première **synthèse totale** de la bryostatine 1, en 58 étapes, a été présentée en 2011 par G.E. Keck. Depuis les années 1990, plusieurs synthèses totales de ces molécules ont été réalisées.

La découverte de *Candidatus Endobugula sertula*, une **bactérie symbionte** de *Bugula neritina*, comme source potentielle des bryostatines, pourrait permettre la production à grande échelle des bryostatines par fermentation.

La **bryostatine 1** agit comme modulateur de l'activité des protéines kinases C (PKC), impliquées dans les voies de signalisation intracellulaires. C'est un antagoniste des esters de phorbol, et alors que ces derniers sont des agents promoteurs de tumeurs, la bryostatine 1 en bloque la croissance.

Le développement clinique de la bryostatine 1 a débuté en 1991. Plus de 90 essais cliniques ont été réalisés ou sont encore en cours aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada. Ils démontrent le potentiel considérable de la bryostatine 1 dans **le traitement des cancers ovariens et des rechutes de lymphomes non hodgkiniens**.

La bryostatine est développée par GPC Biotech en Allemagne et subit les essais cliniques de phase II comme traitement du **cancer de l'œsophage** pour lequel elle a reçu le statut de médicament orphelin de la part de la FDA en 2001.

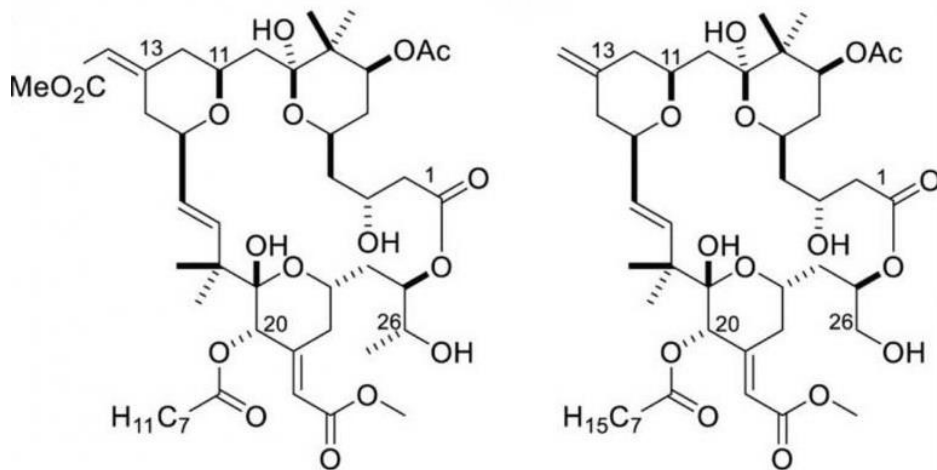
En 2009, une étude de phase II indique que la bryostatine 1 augmente l'efficacité de la vincristine dans les **lymphomes à larges cellules**.

La bryostatine 1, en association avec le paclitaxel, accroît la réponse thérapeutique chez des patients atteints **d'adénocarcinome gastrique ou gastro-œsophagique avancé** non traité.

Cependant, des études approfondies seront nécessaires pour réduire le seul **effet secondaire** répertorié, les myalgies (douleurs musculaires), avant d'exploiter complètement le potentiel thérapeutique de la bryostatine 1.

La bryostatine 1 a également des effets **antidépresseurs** et activateurs de la **cognition** probablement par son action sur les PKC, impliquées dans la synthèse des protéines nécessaires à la mémoire de long terme.

La bryostatine 1 est actuellement en phase II d'essais cliniques pour le traitement de la **maladie d'Alzheimer**, et les premiers résultats indiquent qu'elle bloque la progression du déclin cognitif et réduit la dépression associée à cette pathologie neurodégénérative.



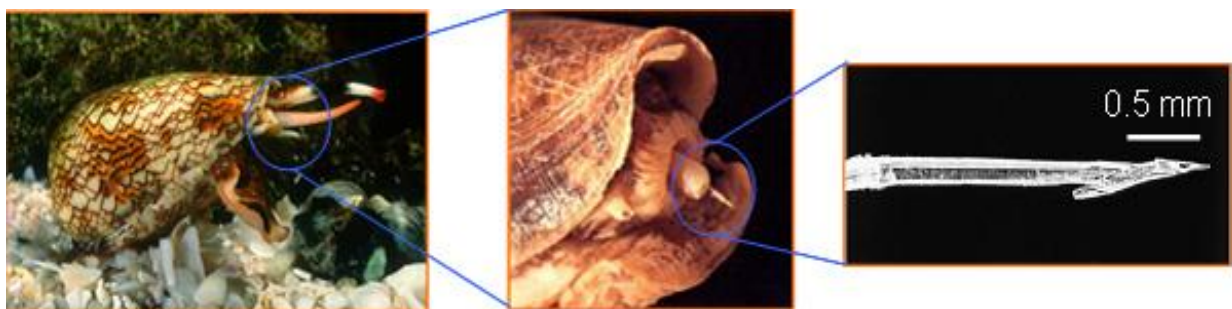
La bryostatine 1 (à gauche) et son analogue de synthèse SUW133 (à droite) prometteur dans une stratégie contre le VIH. Marsden MD, et al. (2017)

Des **analogues de la bryostatine 1**, les « bryologues », sont actuellement testés dans les infections par le **VIH** (virus de l'immunodéficience humaine) à l'institut UCLA AIDS (university of California Los Angeles-acquired immunodeficient syndrome).

Ces nouveaux composés permettraient de faire sortir le provirus de son état de dormance, le rendant sensible au traitement antirétroviral (HAART, highly active antiretroviral therapy), ce qui permettrait de l'éliminer définitivement chez les patients.

4 - Les mollusques

☐ Certains, comme *Conus magus* (famille des conidae), ont la capacité d'utiliser leur puissant venin neurotoxique (**conotoxine**) pour attaquer leurs proies ou se défendre contre leurs prédateurs.



Les cônes marins pratiquent la chasse au harpon.

Des chercheurs (Sébastien Dutertre et ses collègues, Institut des biomolécules Max Mousseron (IBMM) Montpellier) ont montré que les cônes n'utilisent pas la même arme pour se défendre (venin mortel) et pour chasser (venin moins complexe mais très efficace pour immobiliser rapidement leurs proies).

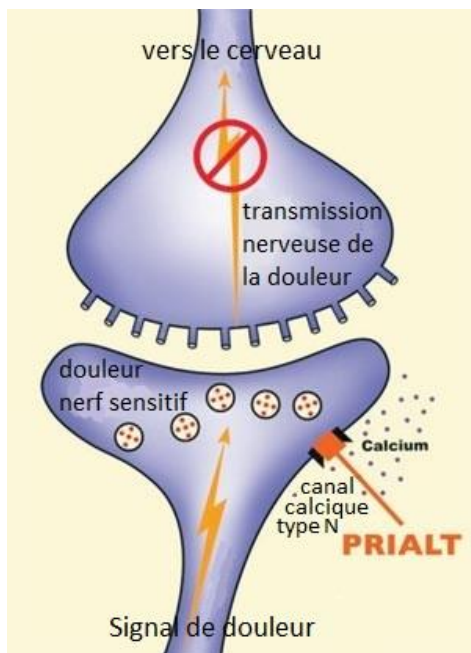
Une conotoxine, l' **ω -conotoxine** a été isolée en 1979 du cône piscivore de l'Indopacifique, *Conus magus*, et synthétisée sous le nom de **ziconotide** (constitué de 25 acides aminés).

Elle inhibe les canaux calciques de type N et empêche ainsi la pénétration du calcium dans les terminaisons nerveuses qui ne libèrent plus leurs médiateurs.

Elle a des propriétés **antalgiques** très supérieures à celles de la morphine sans les effets secondaires et le risque de dépendance.

Mille fois plus puissante que la morphine, elle est particulièrement utile pour les patients qui sont devenus réfractaires aux opioïdes conventionnels.

Le ziconotide a obtenu une **AMM** le 21/01/2005 et a été mis en vente en 2004 aux Etats-Unis et le 21/02/2005 en Europe par le laboratoire EISA sous le nom **Prialt®**.



Dr Richard Gayles



Prialt est un médicament mis à disposition dans le milieu hospitalier sous forme de solution injectable (100 microgrammes/ml) pour perfusion continue intra rachidienne à base de ziconotide.

Ce médicament est pris en charge par les collectivités et récupérable par les pharmacies hospitalières.

Cette découverte a boosté la recherche sur les **venins de cônes** qui ont révélé d'autres propriétés particulièrement intéressantes. Les peptides de ces venins peuvent cibler préférentiellement les cellules **cancéreuses**. Ils pourraient donc être utilisés comme molécules de transport pour mettre au point des chimiothérapies ciblées qui ne tueraient pas les cellules saines. Ces composés sont dégradés rapidement par l'organisme, notamment lorsqu'ils sont administrés par voie orale. On privilégie donc la voie sous-cutanée, voire l'injection directe (IM, IV, intra rachidienne).

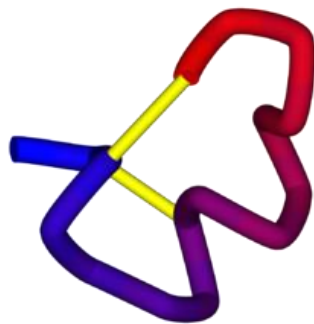
Une autre conotoxine : l' α -conotoxine agit au niveau des nerfs et des muscles, de façon similaire aux inhibiteurs des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.

On a comparé l'activité de l' α -conotoxine à celle d'un médicament utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques, qui apparaissent en cas de lésions du système nerveux, la gabapentine (Neurontin®).

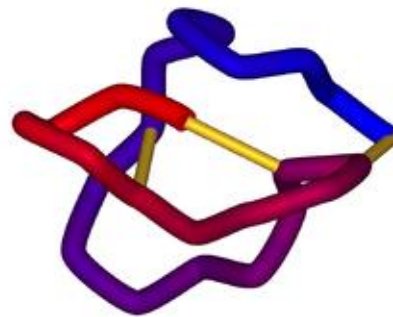
L' α -conotoxine est aussi efficace que la gabapentine avec des doses cent fois moins élevées.

Des chercheurs de l'Institute for Molecular Bioscience (université du Queensland en Australie) ont réussi à démontrer l'efficacité par voie orale d'un peptide, dérivé de l' α -conotoxine.

Une transformation (rassemblant les deux extrémités de la protéine) rend cette protéine plus résistante aux enzymes présentes dans le système digestif (capables de la dégrader avant qu'elle n'agisse).



α conotoxine



ω conotoxine

Chaque venin de cône contient plusieurs types de toxine.

On classe schématiquement les conotoxines en plusieurs types :

α (alpha) : toxine bloquant les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine, aussi bien neuronaux que musculaires, qui produit un effet curarisant avec paralysie flasque.

ω (oméga) : toxine bloquant le canal calcique, d'où interruption de la transmission des messages nerveux.

μ (mu) : toxine bloquant les canaux sodiques post-synaptiques des muscles squelettiques, ce qui entraîne une paralysie flasque.

ψ (psi) : toxine bloquant les récepteurs nicotiques, ce qui produit une paralysie flasque.

κ (kappa) : toxine bloquant les canaux potassium voltage-dépendants et / ou les canaux calcium.

La grande diversité des effets produits par chaque conotoxine et la spécificité du récepteur sur lequel agit chacune d'elles en font des outils de choix pour les pharmacologues et laissent espérer des effets intéressants pour le traitement de nombreuses **maladies du système nerveux**.

❑ Lièvre de mer à oreille (*Dolabella auricularia*)

Ce mollusque (aplysiidé), de grande taille (jusqu'à 50 cm) a un corps verdâtre dont la partie arrière forme un disque et un angle de presque 90° avec le reste du corps. Ses parapodes fusionnés ne laissent libre que deux siphons.

On le rencontre en Mer Rouge, Indo-Pacifique ouest et central.



Comme la plupart des lièvres de mer, il a un système de défense original.

Il dispose de **deux glandes** spécifiques dans sa cavité palléale, près des branchies, la glande opaline qui sécrète un liquide blanc collant (opaline) alors que la glande pourpre produit un colorant violet (encre).

En cas de danger, l'animal est capable d'expulser un mélange de ces deux substances chimiques, qui aveugle, désoriente, et inhibe les sens du prédateur.

Contrairement à d'autres lièvres de mer ou plus généralement d'opisthobranches, *Dolabella auricularia* ne sécrète pas de substances toxiques relâchées en cas de stress ou de mort de l'animal.

Les **dolastatines** désignent un groupe d'une trentaine d'oligopeptides linéaires ou cycliques, notamment la dolastatine 10 et la dolastatine 15, isolées à l'origine dans l'océan Indien à partir des tissus de *Dolabella auricularia*.

Puissants agents **antimitotiques**, ces composés agissent en s'opposant à l'assemblage des tubulines α et β en microtubules et en induisant un désassemblage des microtubules préformés. Elles agissent donc sur les tumeurs en bloquant la mitose, empêchant la multiplication des cellules.

Historique :

En 1972, un extrait de *Dolabella auricularia* est collecté au large de l'île Maurice, et montre une activité antitumorale prometteuse.

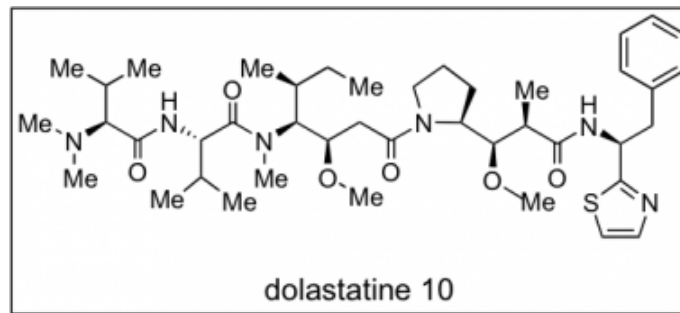
Il faudra dix ans de récoltes et près de 1 600 kg d'échantillons pour qu'on puisse isoler les premières dolastatines de la série, ce qui nécessitera 23 purifications par chromatographies successives, générant près de 20 000 fractions.

Un an sera nécessaire pour déterminer sa structure par RMN (résonance magnétique nucléaire). Une récolte d'environ 700 tonnes de *Dolabella auricularia* aurait été nécessaire pour obtenir suffisamment de dolastatine 10 pour des essais cliniques, ce qui était impossible pour des raisons économiques et écologiques.

Le composé devait donc être synthétisé. La **synthèse totale** nécessita 28 étapes et ce n'est qu'au bout du quinzième essai que le produit naturel fut obtenu parmi les 512 isomères possibles.

Il fallut attendre 1989 pour synthétiser une quantité suffisante de dolastatine 10 pour engager les études précliniques et cliniques.

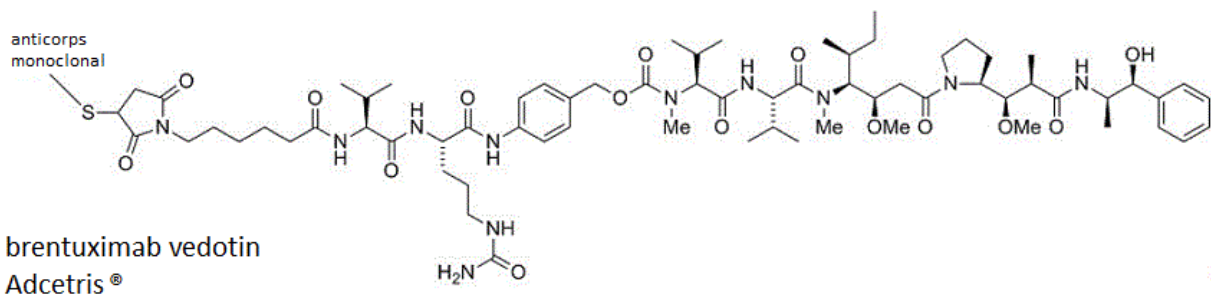
Quatre essais cliniques de phase I et onze essais de phase II ont été réalisés avec la dolastatine 10.



La **toxicité** élevée empêche son emploi direct en thérapeutique anticancéreuse.

Des dérivés synthétiques (soblidotine, cemadotine, tasidotine) ont fait l'objet d'une évaluation clinique non couronnée de succès.

Sur le modèle structural de la dolastatine 10 a été mis au point un **immunoconjugué** (brentuximab vedotin [DCI]) dont la partie cytotoxique (vedotin), dérivée d'un analogue synthétique simplifié de cette dolastatine, est liée à un anticorps monoclonal anti-CD30.



Le brentuximab vedotin a été mis en vente le 25/10/2012 sous le nom d'**Adcetris®** par le laboratoire Takeda au niveau mondial, et est utilisé dans le traitement du **lymphome hodgkinien** CD30 positif et du **lymphome anaplasique** à grandes cellules systémique récidivant ou réfractaire.

Il est mis à disposition dans le milieu hospitalier sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion IV et est pris en charge par les collectivités et rétrocédable par les pharmacies hospitalières.



□ *Elysia rufescens* (Pease, 1871)

Le **kahalalide F** est un cyclodepsipeptide produit par une algue verte, *Bryopsis pennata*, mais en minuscules quantités (5 mg pour 3 kg d'algues).

Le **mollusque marin** *Elysia rufescens* constitue une source beaucoup plus intéressante, car il se nourrit de cette **algue** et on trouve ce composé dans son organisme de manière plus concentrée (2,1 g à partir de 216 g de mollusque).

Il appartient à un groupe d'opisthobranches chez lesquels on a isolé de nombreux métabolites secondaires. Il est démontré que le kahalalide F protège *Elysia rufescens* de la prédation par les poissons grâce à son action répulsive.

Il est présent à Tahiti, Hawaii, Guam, l'Afrique du Sud et La Réunion.

Le Kahalalide-F se trouve actuellement en essais cliniques et est en phase 2 comme **antitumoral** (cancer du poumon, de la prostate, le mélanome et le carcinome hépatocellulaire) (laboratoires Pharma Mar).



Elysia rufescens



Bryopsis pennata

5 - Les vers

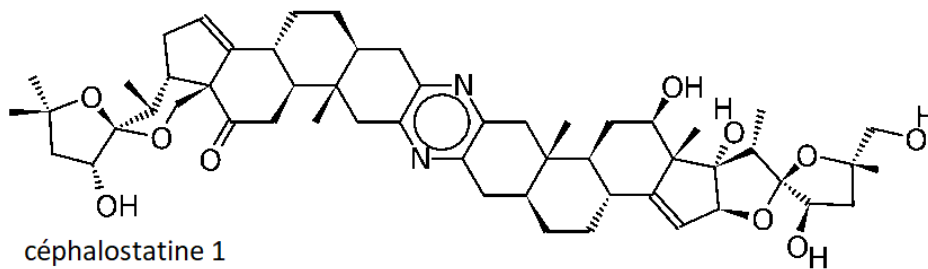
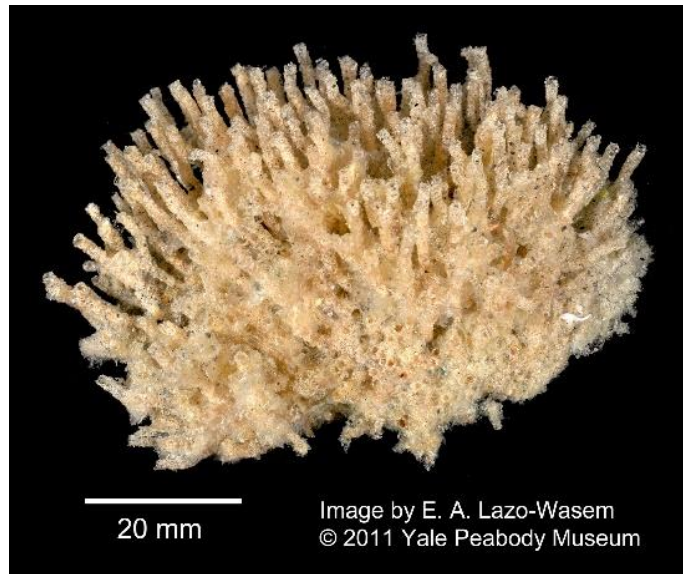
Le **ver marin tubicole**, *Cephalodiscus gilchristi*, hémicordé marin de la famille des Cephalodiscidae (classe pterobranchia) produit une série d'**alcaloïdes** cytotoxiques et antinéoplasiques.

En 1972, G.R. Pettit le récolte sur la côte sud-est de l'Afrique.

Devant la forte activité **antitumorale** des extraits de cet organisme, G.R. Pettit parvient, en 1988, à purifier et à identifier la première molécule active, la **céphalostatine 1**, dont la structure sera déterminée après cristallisation.

La céphalostatine 1 est le premier membre d'une famille de 19 céphalostatines. Elle inhibe la croissance de cellules leucémiques de manière spectaculaire, et elle présente (tests in vitro) une activité antitumorale très supérieure à celle du taxol et de ses dérivés.

Cephalodiscus gilchristi



Les céphalostatines sont présentes à l'état naturel, mais ne peuvent être obtenues que de façon très limitée. Des analogues sont fabriqués par synthèse.

6 - Les cnidaires

□ *Palythoa*

Coral Biome, une start-up française, exploite les molécules à visée thérapeutique de plusieurs espèces de coraux.

L'une de ces molécules semble offrir des résultats prometteurs comme **anticancéreux**.

C'est sur le campus de Luminy, dans les calanques de Marseille, que sont installées les fermes de coraux de Coral Biome, fondée en 2011, où sont élevées plus d'une centaine d'espèces pour identifier et exploiter les molécules à potentiel thérapeutique issues de ces coraux.

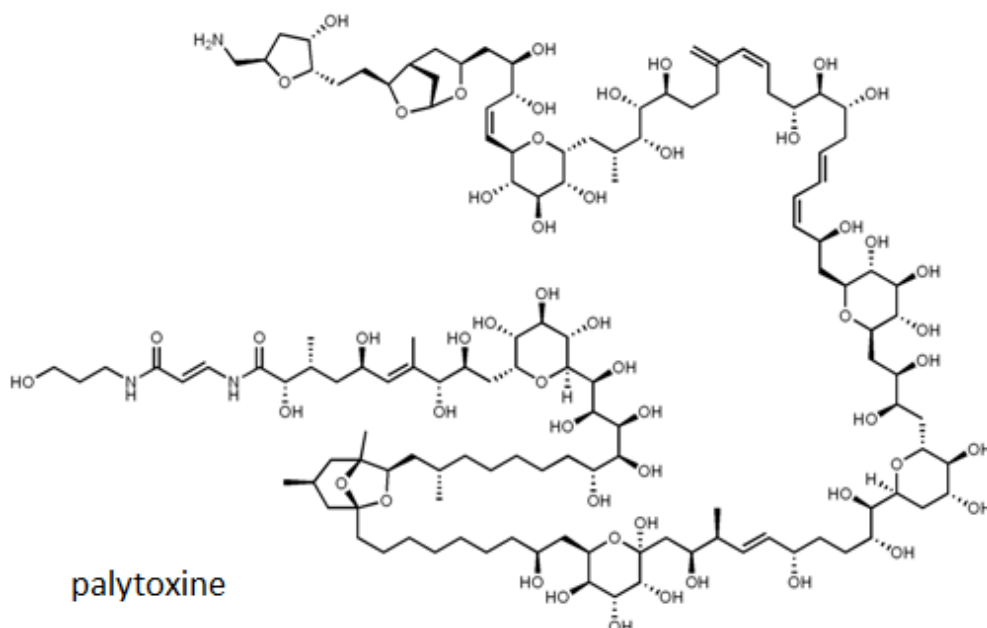
Parmi toutes les molécules émerge la **palytoxine** et son activité **anticancéreuse**.



La **palytoxine** est une substance évoquée par les aquariophiles, qui évitent de manipuler ce corail à mains nues car toxique.

Elle est produite par les micro algues **symbiotiques**, les zooxanthelles, que les coraux abritent. Cette molécule est sécrétée dans le mucus de l'animal et lui sert à se défendre contre les prédateurs et à tuer ses proies.

La palytoxine est un puissant **vasoconstricteur** considéré comme l'une des substances toxiques non-peptidiques les plus puissantes connues. La palytoxine et ses analogues font partie des phycotoxines émergentes dans les eaux tempérées du monde.



La palytoxine tient son nom du fait qu'elle a été isolée et purifiée pour la première fois à partir d'un corail mou du genre *Palythoa* (Moore and Scheuer 1971) à Hawaï.

Sa structure a été élucidée une dizaine d'années plus tard (Moore and Bartolini 1981. Uemura, Hirata et al. 1985). Sa synthèse totale a été réalisée en 1994.

Au regard des premiers tests effectués, la palytoxine semble très prometteuse pour agir contre une forme de **cancer rare** n'ayant actuellement pas de traitement efficace.

Le corail *Palythoa* est facile à trouver, se cultive assez facilement et pousse assez vite, ce qui facilite l'avancée des recherches.



Cultures de coraux (Coral Bome)

Lors des **tests in vitro**, la palytoxine était efficace à des doses infinitésimales sur 56 lignées cancéreuses avec un niveau de toxicité favorable.

Après ces tests in vitro, une série de **tests in vivo** a été réalisée sur des souris, dans le cadre d'un partenariat avec une UMR (Unité mixte de recherche) spécialisée sur cette pathologie, avec des résultats très positifs. Les souris traitées avec une administration unique à une dose non toxique ont vu leur survie doubler et des injections répétées ont conduit à une rémission avec disparition des symptômes et de la tumeur chez 75 % des rongeurs.

Des premiers tests sur les êtres humains sont envisagés pour l'année 2021.

Pour optimiser son efficacité, l'entreprise cherche aujourd'hui à **coupler** la Palytoxine à un anti-corps, qui va véhiculer la toxine et cibler précisément les cellules cancéreuses.

Cet axe de recherche semble intéresser de grands laboratoires pharmaceutiques aux moyens financiers supérieurs.

L'entreprise américaine Vice Aquaculture installée dans les Keys, un archipel de 1 000 îles situé à l'extrémité de la Floride, pourrait accueillir Coral Biome.

Des carrières abandonnées, exploitées autrefois pour construire les maisons de Miami, se sont remplies d'eau de mer, formant des bassins peu profonds, protégés des intempéries, idéaux pour cultiver des coraux.

❑ Les coraux (madrépores, porites)

Ils intéressent l'industrie pharmaceutique par leur capacité à fournir un **substitut osseux bioactif**. Celui-ci se compose de la partie purement minérale du corail, constituée de cristaux de carbonate de calcium (> 95%) sous forme d'aragonite.

Ils sont utilisés depuis 1979 en soins **dentaires** (implantologie) et pour la réalisation de certaines **greffes** osseuses comme substrat pour la reconstruction (utilisation de l'exosquelette).

Les trois principaux éléments du corail, le calcium, le silicium et le strontium, sont reconnus pour jouer un rôle dans le processus de minéralisation osseuse et dans l'activation des réactions enzymatiques faisant intervenir les cellules ostéogènes.

La structure de l'exosquelette du corail est semblable à celle des os spongieux de l'organisme humain.

La capacité des matériaux à ne pas dégrader le milieu biologique dans lequel ils sont utilisés s'appelle la **biocompatibilité**. Les matériaux biocompatibles sont appelés **biomatériaux**.

Le biomatériau doit répondre à trois critères pour la réussite d'une opération :

- l'**ostéoconduction**, c'est la capacité du matériau à servir de support pour la repousse de l'os
- l'**ostéoinduction**, c'est la propriété d'un matériau qui, libéré, amène à la cascade biologique nécessaire à la formation osseuse
- l'**ostéogénicité**, c'est la propriété d'un matériau contenant des cellules capables de synthétiser un tissu osseux.

Il doit donc être poreux et résorbable, et le corail répond à ces trois critères.

Il doit être biologiquement inerte, facilement disponible, facile à sculpter et surtout remplaçable par les cellules osseuses du receveur.

En 1974, des chercheurs américains avaient proposés d'utiliser du corail pour les greffes osseuses. Pour cela ils avaient transformé le carbonate de calcium du corail en phosphate de calcium de nos os, ceci grâce à une réaction de substitution chimique. Mais ce matériau était trop fragile et non résorbable.

Une équipe française de l'Institut de Recherches orthopédiques de Garches a réalisé des greffes à partir de corail naturel, non modifié. Mais, greffé seul sur un os cassé, le corail ne répare rien. Les chercheurs lui ont donc ajouté des **cellules-souches de moelle** capables de se transformer en cellules osseuses.

Le corail est résorbé par les cellules du receveur et remplacé par du tissu osseux. Il faut environ une année pour obtenir une disparition presque complète du corail.

Les avantages de ce procédé est que le corail est bien toléré et diminue les risques de rejet et d'infection par greffe.

Les **applications** sont nombreuses en **chirurgie orthopédique, reconstructrice, dentaire**.

Les coraux sont **cultivés** dans des aquariums enrichis en silice et en strontium.

Le corail se présente sous forme de granules, blocs et cônes



Récemment, le **calcium de corail** a fait l'objet d'une campagne publicitaire intensive vantant les mérites de cette forme de calcium pour les complémentations calciques (ostéoporose ...). Le battage publicitaire qui a été fait autour de ce produit a donné lieu à des allégations médicales abusives qui vont bien au-delà des indications habituellement reconnues pour le calcium. Finalement, le calcium de corail n'est qu'un autre supplément de calcium, sans plus de vertus que le calcium de coquilles d'huîtres qui a fait fureur il y a quelques années !

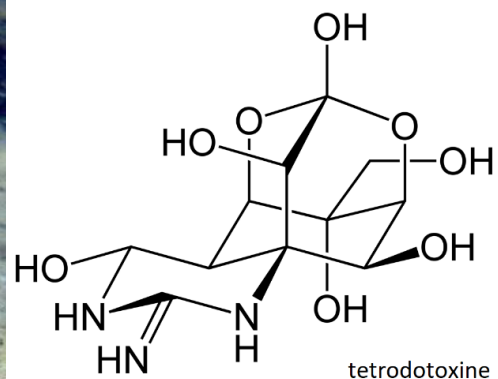
7 - Les poissons

❑ Les tétrodons (poisson globe)

La **tétrodotoxine** (TTX) est une **neurotoxine** puissante isolée pour la première fois en 1909 et présente chez certaines espèces de **poissons**, les tétrodons.

Elle est appelée également **poison** de Fugu, et poison de tétrodon.

Elle a aussi été isolée dans **d'autres espèces** dont le poisson-perroquet, certains crabes (*Atergatis*), chez des étoiles de mer de la famille des astropectenidés, chez le poulpe à anneaux bleus, chez des mollusques de mer (*Babylonia japonica*, *Charonia sauliae*).



Chez les poissons tétrodons, la tétrodotoxine se concentre dans le foie, les viscères, la peau et les gonades. Les poissons femelles sont considérés plus toxiques que les mâles puisqu'elles ont des concentrations élevées de toxines au niveau des ovaires. Les muscles n'en contiennent pas. La toxine est résistante à la cuisson.

Elle provient de bactéries ingérées dans leur alimentation et qui s'accumuleraient dans leurs tissus.

Elle a une dose mortelle de 0,5 à 1,5 mg pour l'Homme. Au Japon, la TTX est reconnue comme la principale cause d'accidents alimentaires mortels.

Sa **structure** a été déterminée conjointement par R. B. Woodward et T. Kishi en 1965.

Elle **agit** en bloquant les canaux sodiques tensio dépendants des neurones myélinisés et bloque ainsi la transmission nerveuse.

Une première **synthèse totale** de la térodotoxine a été réalisée par l'équipe de Kishi en 1972.

Des études (WEX Pharmaceuticals) ont été réalisées chez des patients souffrant de **douleurs** cancéreuses modérées à sévères et contrôlées de manière insuffisante, malgré l'utilisation d'opiacés et d'autres antalgiques.

Quatre jours d'injections sous-cutanées de térodotoxine (TTX) ont soulagé la douleur pendant une durée allant jusqu'à deux mois.

Cette toxine pourrait aussi être utilisée comme myorelaxant.

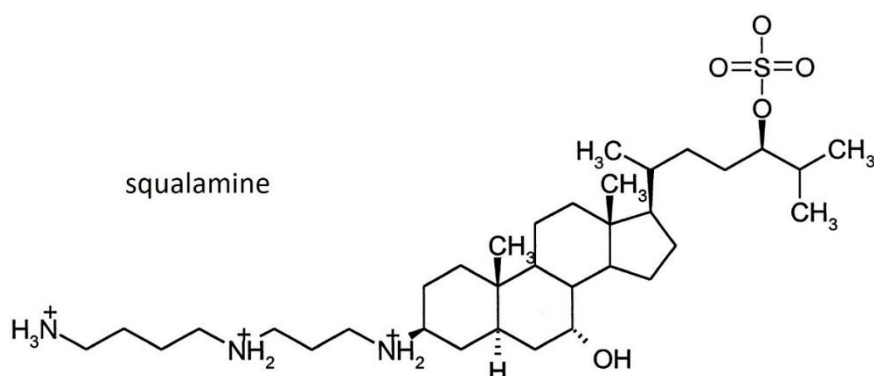
❑ L'aiguillat commun (*Squalus acanthias*)



L'aiguillat commun est un petit requin qui possède une protéine, la **squalamine**.

La molécule a été découverte en 1993, puis synthétisée en 1995, par l'équipe du Professeur Michael Zasloff, à l'université de Georgetown.

Les scientifiques savent **synthétiser** la squalamine en laboratoire, et le processus n'implique aucun tissu naturel du requin.



Cette molécule, étudiée pour ses **propriétés** antibactériennes, anticancéreuses et anti-infectieuses pourrait, une fois synthétisée artificiellement, conduire à de futurs traitements de la maladie de Parkinson.

Dans la maladie de **Parkinson**, l'alpha-synucléine, une protéine normale qui est présente dans le système nerveux, forme des amas toxiques qui endommagent et détruisent les neurones sur lesquels elles se forment.

Les résultats de l'étude préclinique montrent que la squalamine empêche et élimine l'accumulation de l'alpha-synucléine dans les neurones où elle s'accroche et forme des amas toxiques.

Le modèle d'animal utilisé dans cette étude, le *Caenorhabditis elegans*, est un ver nématode qui est modifié génétiquement pour produire de l'alpha-synucléine humaine dans ses muscles et qui va présenter des dommages cellulaires et des paralysies.

Lorsque l'on donne ensuite oralement de la squalamine aux vers, elle empêche l'accumulation de l'alpha-synucléine et la paralysie musculaire.

C'est la première étude qui suggère des bienfaits neurologiques dans des modèles in vivo de la maladie de Parkinson.

La squalamine est un puissant **anti-angiogénèse**, ce qui a justifié la recherche dans le traitement de la dégénérescence maculaire.

Aux États-Unis, une phase 3 de recherche pour le traitement du **cancer de l'ovaire** et de la **dégénérescence maculaire liée à l'âge** (DMLA) en ophtalmologie a été réalisée.

L'**Evizon**[®] (lactate de squalamine) est un aminostérol antiangiogénique.

Les résultats chez des patients atteints de **DMLA** et traités par voie injectable ont été jugés insuffisants en comparaison de ceux du ranibizumab (Lucentis[®], traitement de référence), et son développement a été arrêté.

Le lactate de squalamine 0,2% (OHR-102) est administré actuellement en **traitement local en collyre**. Ce traitement local a été évalué au cours d'une étude de phase II appelé IMPACT.

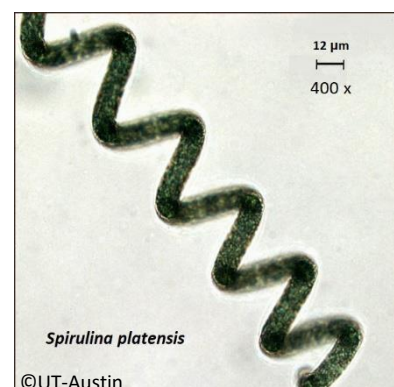
Cette étude a permis de montrer que le ranibizumab associé au collyre de lactate de squalamine 0,2 % aboutit à de meilleurs résultats sur l'acuité visuelle et sur les néo vaisseaux visibles que le traitement par ranibizumab seul.

Ces bons résultats justifient le développement d'une étude de phase III.

8 – Les bactéries marines

La **spiruline** est une cyanobactérie photosynthétique qui appartient au genre *Arthrospira*. Elle a longtemps été classée dans les « algues bleues ». Elle a des qualités nutritionnelles reconnues (richesse en protéines, fer, vitamines, β carotène, acides aminés, oméga-3 ...).

Elle est utilisée par des ONG dans des programmes de lutte contre la malnutrition.



Elle fait l'objet de nombreuses recherches dans le domaine médical depuis les années 1980. Diverses propriétés ont déjà été observées mais les mécanismes impliqués sont mal connus.

Trois espèces sont concernées en termes de nutrition et médecine. : *Arthrospira platensis*, *Arthrospira maxima* et *Arthrospira fusiformis*.

En France, la spiruline n'est pas reconnue comme un médicament, mais comme une denrée alimentaire.

Depuis quelques années, elle connaît un grand succès, et cela induit la création de circuits de distribution peu fiables qui proposent des produits responsables d'effets indésirables néfastes (contamination, surdosage).

Depuis une trentaine d'années, on a découvert que les **bactéries** ont un « langage ».

Son décryptage et sa compréhension permettront peut-être d'envisager la fabrication de nouvelles générations d'**antibiotiques**, capable de contourner certains problèmes de **résistance**. Dans certains cas, ce sont les bactéries **symbiontes** d'animaux qui jouent un rôle et sont à l'origine des armes chimiques mises en évidence.

Les bactéries peuvent résister à des températures extrêmes grâce à des propriétés pouvant présenter des intérêts en pharmacologie.

La composante bactérienne de la formidable biodiversité marine est donc très probablement la source de nouveaux médicaments, de nouveaux biopolymères, de nouvelles molécules permettant de répondre aux problèmes actuels de notre société.

7. Législation et aspects économiques

Il y a beaucoup d'attentes autour de ce que l'on appelle les **biotechnologies bleues** ou encore les biotechnologies marines.

Les algues, les crustacés, les coraux, les éponges, les bactéries ... autant de bio-ressources dont nous avons déjà su prélever et exploiter une partie de leurs composés chimiques.

Malgré le potentiel que représentent les organismes marins comme source de molécules bioactives, plusieurs défis se posent encore.

Comme le montrent les exemples du Yondelis et de la Bryostatine, les énormes quantités de matière première nécessaires pour obtenir des quantités utilisables de composés posent un problème. Cette difficulté a toutefois permis de grandes avancées dans les techniques de mariculture et la synthèse organique.

Depuis les années 1980, les prélèvements sont soumis aux quotas d'exportation définis par la CITES, la Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction.

La Convention des Nations Unies sur le droit de la mer est entrée en vigueur en 1994, la Convention sur la diversité biologique en 1993. Depuis 1995 des travaux spécifiques relatifs à la biosécurité ont permis l'adoption du protocole de Carthagène sur la prévention des risques biotechnologiques.

Le protocole de Nagoya entré en vigueur en 2014 porte sur l'accès aux ressources génétiques et au partage juste et équitable de leur utilisation, en évitant la bio piraterie*.

La haute mer n'est couverte par aucun protocole ou traité sur la protection et l'exploitation des ressources génétiques, alors qu'on y effectue des bioprospections.

Des négociations sont en cours depuis 2016 pour réguler ce vaste territoire.



Le monde marin, source d'innovations, nous conduit de l'invisible aux **marchés industriels**. Contrairement à son homologue terrestre, le monde marin présente une biodiversité et des richesses qui sont aujourd'hui très peu exploitées, mais à forte valeur ajoutée potentielle.

Il faut donc faire le lien entre des connaissances fondamentales et leur transfert vers des applications industrielles, mais **plusieurs questions** se posent.

Comment **développer une activité économique** stable en exploitant ces écosystèmes naturels tout en les préservant ?

Quelle **stratégie d'entreprise** mettre en œuvre pour permettre un développement et une croissance maîtrisée ?

Ce cadre commercial est l'un des trois grands objectifs, aux côtés de la conservation et de l'usage durable de la biodiversité, posés par la Convention sur la diversité biologique (CDB) lors de son adoption en 1992, au Sommet de la Terre de Rio de Janeiro (entrée en vigueur le 29 décembre 1993, et réunissant 188 états).

A cette époque, le **marché de la biodiversité** fait miroiter aux pays du sud de formidables retombées grâce à l'essor des biotechnologies, notamment dans le domaine pharmaceutique.

La convention sur la diversité biologique (**conférence de Rio**) reconnaît pour la première fois que la conservation de la diversité biologique est "une préoccupation commune à l'humanité" et qu'elle fait partie intégrante du processus de développement.

Elle fixe **trois objectifs** : la conservation de la diversité biologique, l'utilisation durable de ses éléments et le partage équitable des avantages découlant de l'exploitation de ses ressources génétiques.

9. Molécules marines, molécules d'avenir ?

Aujourd'hui, au moins huit médicaments commercialisés proviennent du milieu marin. Cela peut paraître bien peu, étant donné l'engagement technique et financier mis en œuvre, mais ces thérapeutiques sont très puissantes et ouvrent des voies de traitement vers des maladies considérées incurables.

Actuellement, une quarantaine de composés isolés d'organismes marins sont en phase d'essais cliniques (en essais sur l'homme), et de nombreux autres sont en cours d'étude.

La recherche se heurte à différents problèmes :

- aspect financier
- prélèvements dans le milieu naturel (liés aux saisons et aléas climatiques, problèmes d'impact sur l'environnement)
- aquacultures (mise en œuvre difficile / espace et travail de suivi)
- développement industriel complexe : la synthèse chimique est laborieuse et très coûteuse.

L'hémisynthèse (avec possibilité de modification du composé pour améliorer sa cinétique) semble pouvoir permettre une maîtrise de la production.

La biosynthèse pourrait aussi simplifier la recherche en faisant synthétiser une substance par des microorganismes, mais elle peut faire appel à la manipulation des gènes, et nécessite donc un encadrement strict.

La diversité biologique constitue la toile de la vie dont nous faisons partie et dont nous sommes totalement dépendants. Les années à venir seront donc décisives pour notre santé.

Certaines **espèces aux propriétés « étranges »** viendront peut être offrir d'autres hypothèses et solutions pour les « thérapeutiques de demain » ?

- **l'arénicole** (*Arenicola marina*) : le sang de ce ver annélide a une hémoglobine capable de transporter 150 fois plus d'oxygène que l'hémoglobine humaine.

C'est un sang universel compatible avec tous les groupes sanguins. Il est étudié dans la préservation d'organes en attente de transplantation.

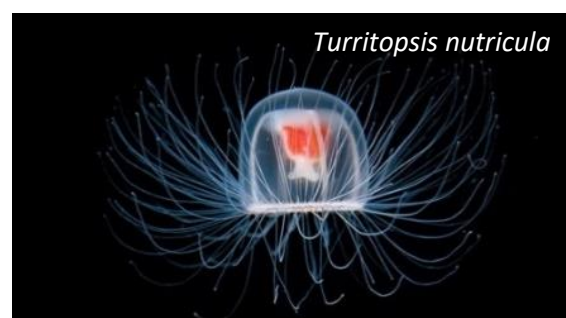
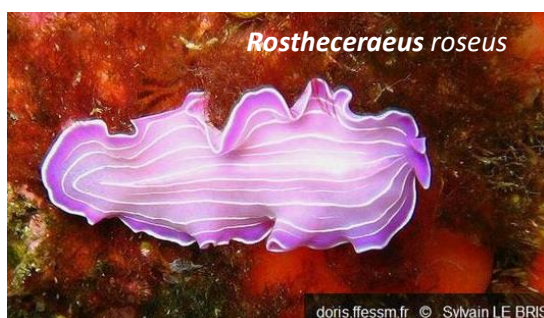
- **la limule** (*Limulus polyphemus*) : cet arthropode présente un sang (hémolymphe) bleu qui contient de l'hémocyanine (pigment bleu analogue à l'hémoglobine de couleur rouge) et qui coagule en présence de certaines bactéries. Un test pour établir la stérilité des matériaux chirurgicaux, des implants et autres produits injectables a été élaboré, mais est responsable d'une surexploitation des limules. Une molécule de synthèse pourrait préserver ces animaux.

- **le ver plat** (planaire) a des capacités de régénération à partir d'un fragment de corps. Les études ont montré que les planaires adultes possèdent des cellules souches pluripotentes (capables de se transformer en n'importe quel type de cellule) connues sous le nom de néoblastes clonogéniques, et qu'une seule de ces cellules est capable de régénérer la planaire dans sa totalité. Ces travaux pourraient avoir des retombées importantes pour le traitement de maladies liées à la dégénérescence des tissus humains.

- **la méduse** (*Turritopsis nutricula*) : elle peut revenir du stade méduse au stade polype, ce qui la rend « théoriquement immortelle ». Elle inverse en fait le processus de vieillissement.

Cette propriété fait évoquer le contrôle de la sénescence cellulaire par des méthodes d'optimisations physiologiques nécessaires au maintien durable de nos capacités fonctionnelles.

- **les bactéries marines** : elles se développent en milieux extrêmes, comme les sources hydrothermales océaniques. Certaines produisent des polymères biocompatibles et biodégradables qui pourraient être utilisés pour la libération contrôlée de principes actifs (sous forme de gel, patch, nanocapsules ou nanoparticules).



9. Conclusion

Le panorama (incomplet) des espèces et des éléments de recherche que nous venons d'aborder nous montre le potentiel visible et caché de la nature pour les thérapeutiques, en particulier de maladies rares ou impossibles à soigner aujourd'hui.

Les mers et océans, encore si mal connus, laissent entrevoir des possibilités pour notre santé, mais aussi pour notre alimentation, à un moment où les ressources de la terre s'épuisent.

Tout ceci doit amener l'homme à s'interroger sur la capacité à synthétiser ces substances, tout en veillant à la protection et à la préservation de notre environnement et de sa biodiversité, et sans être source d'une pollution nuisible aux êtres vivants.

Les années passées ont montré que malgré de bonnes méthodes et des moyens suffisants, rien n'est jamais gagné dans le monde du médicament, et les réussites sont rares.



10. Remerciements

Entre l'AFBS et le FB3, il s'est passé quelques années, et j'ai rencontré beaucoup de personnes à qui je veux apporter ici des remerciements :

- les équipes de la CDEBS 91 (Bernadette Pichon, Laurence Bénariac), de la CREBS IDF (Chantal Delcausse, Danièle Hébrard, Raymond Morelon) et de la CNEBS (Jacques Dumas, Pascal Zani, Annie Lafourcade, Patrick Giraudeau) pour leur présence, leur écoute, leurs conseils, la transmission de leur savoir et leurs encouragements.

- les plongeurs passionnés pour le partage de moments inoubliables dans et hors de l'eau.

- à mon mari Jean-Loup et mes enfants Nicolas, Julien, et Marie-Anne pour leur partage de ma passion et leurs encouragements.

11. Glossaire



Abiotiques : facteurs physico – chimiques qui influent sur les êtres vivants.

Alcaloïde (masc.) : substance organique d'origine végétale, contenant au moins un atome d'azote dans la molécule. Les alcaloïdes ont une puissante action toxique ou thérapeutique (caféine, morphine ...)

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament.

Anaphylaxie : réaction allergique par contacts répétés à un venin.

Aphotique : zone où la lumière est absente, et ne permet pas la photosynthèse.

Autotrophe : se dit d'un organisme qui synthétise lui-même des substances organiques à partir de matière minérale. Les végétaux chlorophylliens sont autotrophes.

Bio piraterie : appropriation illégitime des ressources génétiques et des connaissances traditionnelles autochtones avec prélèvement des ressources et exploitation sans partage des bénéfices.

CEVA : Centre d'étude et de valorisation des algues.

CNRS : Centre national de la recherche scientifique est un organisme public de recherche.

Envenimation : absorption d'une substance venimeuse dans l'organisme par inoculation.

FDA : Food and Drug Administration. Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments.

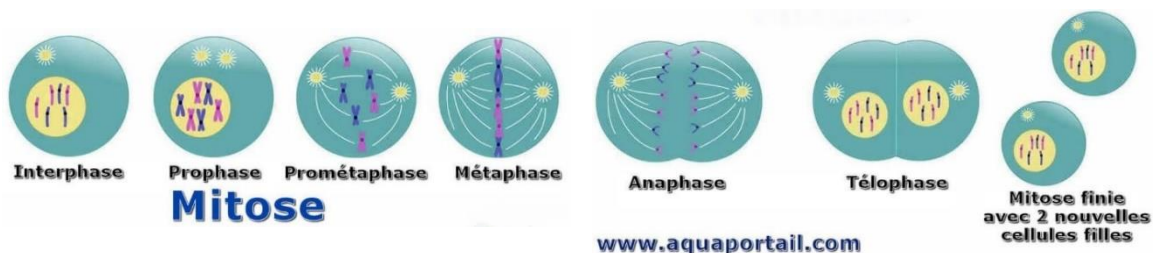
Hémi synthèse : fabrication d'une molécule à partir d'un composé naturel possédant déjà une partie de la molécule visée in fine.

IFREMER : Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer.

Inoculation : pénétration dans l'organisme de germes (bactérie, virus) ou de toxines (substance libérée par une bactérie pathogène).

Médicament orphelin : le statut de « médicament orphelin » confère à une compagnie pharmaceutique un droit exclusif de commercialisation du médicament concerné, pour le traitement indiqué, aux USA, et cela pendant sept ans après l'AMM de la FDA. Elle permet également à la compagnie de demander un financement de recherche, des crédits d'impôt sur certaines dépenses de recherche et une dispense de la taxe de dépôt à la FDA.

Mitose : division cellulaire qui donne des cellules filles identiques à la cellule mère.



Peptide : c'est une chaîne d'acides aminés. On parle de polypeptide lorsque la chaîne contient entre 10 et 100 acides aminés. Au-dessus de 100 acides aminés on parle généralement de protéine.

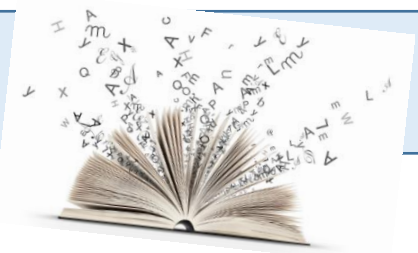
Poison : en biologie, substance qui provoque des blessures, des maladies ou la mort d'organismes par une réaction chimique, à l'échelle moléculaire.

Polysaccharides : parfois appelés glycanes, polysides, polyholosides ou glucides complexes, sont des macromolécules formées par la polymérisation de glucides simples.

Synthèse : fabrication d'une molécule organique complexe à partir de composés de départ simples, le plus souvent disponibles commercialement.

Tubuline : protéine structurelle des microtubules qui composent le fuseau mitotique (qui assure la répartition des chromosomes dans les cellules) lors de la division cellulaire des eucaryotes. Suivant sa concentration dans la cellule, elle va en diriger la polymérisation (métaphase) ou la dépolymérisation (anaphase) (voir Mitose).

12. Références bibliographiques



Livres, articles de revues

- Dossier pour la science N°73 Octobre-décembre 2011
- Bactéries marines et biotechnologies. Carnets de sciences Editions Quae 2014
- Un océan de promesses Anais Joseph et Philippe Gouletquer Editions Quae 2017
- Guide explicatif du Protocole de Nagoya sur l'accès et le partage des avantages UICN 2014
- Des sources du savoir aux médicaments du futur Jacques Fleurentin, Jean-Marie Pelt, Guy Mazars
- Les molécules marines pour la santé et la recherche médicale. B.Banaigs (2013)
- Les médicaments de la mer, espoirs et illusions. G. Massiot, UMS CNRS Toulouse
- La biodiversité, le vivant dans tous ses états. Cécile Debitus, chimiste IRD Toulouse
- La mer, source de molécules bioactives. Jean Yves Mérour UMR, CNRS Orléans
- Utilisation des animaux marins en pharmacie. François Rebufat (Scaphinfo)
- Les molécules marines d'intérêt thérapeutique. Pierre Sauleau, biologiste marin CNRS
- Biotechnologies marines, SeaDev valorise la recherche
- Centres héliomarins, HAS
- Les algues, futures usines à médicaments, J.Bourdet journal du CNRS
- Richesse en omégas 3 de la chair de poisson, INRA-IFREMER Bordeaux
- Une pharmacie sous la mer. Nadine Sabourin
- CEVA (centre d'étude et de valorisation des algues)
- Envenimations marines J.-Y. Berney Rev Med Suisse 2004, volume 0. 23833
- Envenimation par les animaux marins Professeur Pierre Aubry, Docteur B-Alex Gaüzère. MAJ 2013

Sites internet

DORIS FFESSM

http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosbioliv/index.php?pid=decouv_chapC_p3_c1&zoom_id=zoom_c1_1

http://www.cnrs.fr/cw/dossiers/dosbioliv/index.php?pid=decouv_chapC_p3_c1&zoom_id=zoom_c1_8

<https://www.citedelamer.com/wp-content/uploads/2017/04/resume-videos-espace-de-nouvelles-ressources.pdf>

<http://www.institutocéan.org/rubriques.php?lang=fr&categ=1265713871&sscategorie=1324551762&article=1380377915>

<https://www.sante-sur-le-net.com/ressources-marines-medicaments-demain/>

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2014/03/medsci20143003p319/medsci20143003p319.html#S4

<http://www.leem.org/cycle-du-medicament>

<http://www.youscribe.com/BookReader/Index/1977777/?documentId=2537763>

<http://theconversation.com/les-eponges-une-ecologie-complexe-au-fond-des-mers-63611> 2016

<http://nadinature.unblog.fr/category/voyages/les-embranchements/les-cnidaire-venimeux-et-lho>

<https://www.edenplongee.fr/Accidents-et-dangers-de-la-faune-marine-en-Guadeloupe>

<https://blog.surf-prevention.com/2011/07/21/envenimation-piqure-brulure-par-physalie/>

http://ubordeaux2medtrop.org/doc/COURS/UE3&UE4/Envenimations%20par%20les%20animaux%20marins_Pr%20Aubry.pdf

<http://www.umontpellier.fr/articles/du-venin-au-medicament>

<https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiJosrPjZahWJAcAKHdrHBQ4QFggnMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpubmed%2F24685224&usg=AOvVaw2K79lg3CUwbqu3V62jpBZi>

<http://sciences-physiques.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/MOLECULESMER.htm>

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/repaper-os>