



50 DOSSIER BIOTECH'

LA VALORISATION des ressources marines



Ci-contre : praires et bulots.
Ci-dessous : le port de Granville.



► La Basse-Normandie souhaite s'afficher terre de valorisation des ressources marines. C'est ce à quoi elle s'est attachée au travers de son 4^e Symposium international Santé Mer*, les 4 et 5 octobre derniers à Granville. Le marché des biotechnologies marines a le vent en poupe, et les innovations fleurissent au rythme des découvertes de nouvelles richesses en provenance de la Grande Bleue... Revue des applications, tant dans les domaines de la santé et de l'environnement que de la cosmétique et de la nutraceutique.

TEXTE : NATHALY MERMET. PHOTOS : N. MERMET, SAUF MENTION CONTRAIRE.



3 questions AU PROFESSEUR MICHEL MATHIEU

► POUR VOUS, EN QUOI EST-IL ESSENTIEL DE FAIRE PARTIE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DE SANTÉ MER ?

En premier lieu pour éviter la politique de la chaise vide. L'initiative d'un cluster autour des ressources marines est venue au départ des institutions régionales, et non des chercheurs. Or, il est fondamental d'avoir le regard des scientifiques pour évaluer la pertinence des projets soutenus.

► QUELLE EST LA LÉGITIMITÉ DU IFR 146 DANS LE PROJET SANTÉ MER ?

L'IFR Icore (Interactions cellules organismes et environnement) suit deux grands axes de recherche que sont « Santé/Cancer » et « Biotechnologies/Environnement ». Il se positionne donc parfaitement à l'interface de la biologie et de la médecine.

► PEUT-ON PARLER D'INNOVATION POUR CHAQUE DÉCOUVERTE D'UNE NOUVELLE RESSOURCE MARINE ?

Notre conception de l'innovation est l'exception française au regard de tous les autres pays ! Pour les Anglo-Saxons, une découverte devient une innovation dès lors qu'elle produit de l'argent. Or, en France, du moment que l'on entre dans un modèle économique, on ne peut communiquer que sur d'ex-innovations. Ce qui explique que la source se tarit...

**LES MOLLUSQUES
REPRÉSENTENT 70 %
DE LA PRODUCTION
DE GRANVILLE,
PREMIER PORT
DE PÊCHE DE
NORMANDIE
(SOIT 12 000 T).**

Certains préfèrent écouter la mer : c'est la version romantique des choses. D'autres s'attachent à en faire parler les ressources... et c'était tout l'objet de la rencontre. Cela étant, si les océans s'avèrent une mine fantastique de molécules aux vertus extraordinaires, il faut raison garder : la source n'est pas intarissable et demande surtout à être explorée et exploitée avec mesure et intelligence. Une des raisons fondamentales pour lesquelles le Pr Michel Mathieu, directeur du Laboratoire de biologie et biotechnologies marines (Caen), de l'IFR 146 et responsable de l'UMR Ifremer-UCBN, s'engage avec conviction dans le comité scientifique de Santé Mer (voir ci-contre). Il est selon lui « primordial de partir des ressources naturelles de la Basse-Normandie que sont les bulots, les seiches, les praires, les poulourdes, les huîtres et les moules ».





52 DOSSIER
BIOTECH'

LA VALORISATION des ressources marines

sachant qu'il s'agit de la première région conchylicole de France et que les mollusques représentent 70 % de la production de Granville, premier port de pêche de Normandie (soit 12 000 t).

► RÉVÉLER
LES SECRETS DE LA MER

« Le rêve de tous les chimistes qui travaillent sur les organismes marins est d'extraire LA molécule miracle à partir d'algues ou d'invertébrés », rappelle le Pr Jean-Michel Kornprobst, de l'Institut substances et organismes de la mer (Isomer), rattaché à l'université de Nantes, et professeur émérite au sein de l'UFR des sciences pharmaceutiques, pôle Mer et Littoral.

« Mais ce rêve ne se concrétise qu'assez rarement, à l'issue de longues recherches coûteuses », modère-t-il. Pour lui, les « savanturiers » – ou *scientific adventurers* – représentent le premier cercle de la connaissance. Leurs méthodes d'extraction vont de la plus basique, à la main, donc à coût zéro (par exemple pour les céphalosporines, famille d'antibiotiques largement répandue et qui pèse aujourd'hui 6 milliards de dollars par an), à la

plus sophistiquée, plus coûteuse, avec le Nautille de l'Ifremer, qui descend jusqu'à 5 000 m pour 10 000 à 50 000 € par jour. Entre les deux, la récolte infralittorale (jusqu'à 50 m de profondeur) par les plongeurs a par exemple permis de découvrir les premiers médicaments antiviraux et antileucémiques (les arabinosides).

À noter toutefois que parmi les 1 250 échantillons rapportés par la mission océanographique Alpha Hélix Caribéen Expedition en 1978, un seul est en passe de devenir un médicament anticancéreux. « Le cas idéal est bien sûr d'obtenir un produit parfait dès son extraction », déclare Jean-Michel Kornprobst, citant en exemple la squalamine, isolée chez diverses espèces de requins – découverte en 1993 et entrée en phase II d'essais cliniques pour ses propriétés anti-angiogéniques en 2004 –, l'ectéinascidine ET 743 extraite d'une ascidie – découverte en 1990, et pour laquelle la société espagnole PharmaMar a obtenu l'agrément EMEA en juillet 2007, soit dix-sept ans plus tard –, et enfin le ziconotide, peptide court, puissant analgésique, identifié en 1979 et commercialisé sous le nom de Prialt® depuis 2005 par Elan Pharma. □

► ZOOM

Quelques chiffres

- 1 molécule sur 1 000 conduit à un médicament.
- La durée pour arriver sur le marché varie de 12 à 20 ans.
- Globalement, 25 % des dépenses vont à la recherche, 75 % au développement.
- Il faut environ 800 M€ sur 15 ans, soit 1 M€ par semaine, pour amener une nouvelle molécule sur le marché.

« L'université ne peut dépasser l'étape de recherche, car son budget global annuel est de l'ordre de 15 M€, contre 216 M€ pour PharmaMar, 700 M€ pour Servier, ou 4000 M€ pour Sanofi-Aventis. »

Jean-Michel Kornprobst



Le Pr
Jean-Michel
Kornprobst.

► LE HOMARD : NOBLE PRODUIT DE LA PÊCHE... bien géré en Normandie

Sans attendre les alertes et la réglementation, le homard figure parmi les produits particulièrement rentables, et fait l'objet d'une pêche raisonnée et contrôlée depuis déjà plus de trente ans. « Une zone littorale relativement importante a été délimitée, dans laquelle les casiers sont interdits, mais où sont rejetées toutes les femelles grainées pêchées ailleurs », explique le Pr Mathieu. Cela a permis d'obtenir une haute concentration locale de ce crustacé décapode, et écarte le risque de pénurie. Un modèle de gestion simple et efficace qui devrait faire des émules en faveur des espèces les plus menacées.

Outre les qualités gustatives de sa chair, chères à la gastronomie, sa carapace recèle – comme celle des autres crustacés – chitine et chitosane. Deux composés utilisés comme additifs en cosmétologie ou dans l'industrie papetière, mais aussi pour leurs propriétés bactériostatiques, immunologiques, antitumorales, cicatrisantes, hémostatiques et anticoagulantes (excusez du peu !) en chirurgie.

Homard bleu, langouste, crabe, crevette, araignée de mer.



► EN SAVOIR PLUS

« Substances naturelles d'origine marine », Jean-Michel Kornprobst, Editions Tec Et Doc, Lavoisier (2005). *Traité de référence sur les biomolécules pour la recherche en pharmacologie et les bio-industries (agro-alimentaire, éco-industries, biotechnologies, pharmacie).*



Au moins deux innovations majeures Le sang de la mer et un dérivé d'Oméga 3 concentré

► **Du Formulaidy, supplément nutritionnel imaginé pour les spationautes, au Protizen*, censé rendre les gens zen (1), en passant par les substituts fonctionnels, difficile de placer le curseur entre « amélioration » issue de la R&D « normale » et innovation au sens de rupture de conception ou de technologie. Parmi les nombreuses trouvailles et inventions, deux au moins pourraient engendrer une petite révolution dans le domaine thérapeutique : l'hémoglobine extracellulaire et le CRBM-0153.**

Les habitants des océans et de leurs abords présentent quelques propriétés fort intéressantes, qui peuvent aller jusqu'à remplacer certaines fonctions vitales. Si les substituts osseux sont déjà sur le marché, les attentes pour parer à la pénurie de sang sont pressantes.

► UN VER MARIN SOURCE DE SUBSTITUT SANGUIN

Le ver *Arenicola marina*, jusqu'alors très prisé des pêcheurs, pourrait aussi le devenir des chercheurs. Son sang présente effectivement un certain nombre d'atouts : il est riche en hémoglobine extracellulaire, facile à isoler et purifier (jusqu'à 99 %), de fait excellent transporteur d'oxygène, et qui plus est non allergénique et non toxique, donc sans problème de compatibilité avec les différents groupes sanguins. Autant de qualités qui font de l'annélide polychète un candidat exceptionnel pour plusieurs applications en thérapeutique humaine (voir encadré).

► HÉMARINA : UNE SOCIÉTÉ DEDICÉE À LA VALORISATION DU SANG MARIN

Opérationnelle depuis huit mois, l'entreprise affiche trois objectifs :

- la préservation d'organes en attente de transplantation (grâce à leur oxygénation pour prévenir le rejet de greffe),
- la cicatrisation des plaies ischémiques grâce à un effet « pansement cicatrisant »,
- la transfusion d'urgence.

« Notre stratégie est de commercialiser d'ici deux à trois ans les produits pour les deux premières applications, afin de financer les essais cliniques qui nous

► ALERTE ACIDES GRAS

« Les besoins en acides gras poly-insaturés – EPA et DHA – pour l'aquaculture et l'alimentation humaine commencent à poser problème, affirme Michel Mathieu. Ce qui était prévisible en 2030 arrive en fait beaucoup plus précocement, avec presque vingt-cinq ans d'avance. » Explications : EPA et DHA venaient auparavant essentiellement des co-produits de la pêche. Or l'aquaculture augmente de 10 % par an, tandis que le tonnage de la pêche n'augmente plus. Les besoins en AG poly-insaturés de l'aquaculture sont donc en train de dépasser le disponible en résidus DHA et EPA de la pêche, et le problème est amplifié par la demande chinoise en farine de poissons, passée de 22 à 35 millions de tonnes. Aussi l'Union européenne subventionne-t-elle les recherches pour suppléer à la demande en EPA-DHA. Les orientations actuelles sont les micro-algues (le problème étant toutefois celui de la biomasse) et la production via des écloséries de mollusques, dont une partie recyclée en phytoplancton.

permettront d'atteindre l'objectif final, qui est celui de la mise au point d'un substitut sanguin pour la transfusion », explique Morgane Rousselot, chercheur et cofondatrice de la société Hemarina (Roscoff).

► DES HUILES MARINES COMME AGENTS DE PRÉVENTION DU CANCER

C'est « la mer pour la vie », résume le Dr Samuel Fortin, chercheur au sein du

CRBM*, spécialisé dans l'extraction de produits naturels d'origine marine à vertu thérapeutique. Les résultats obtenus avec le produit CRBM-0135, dérivé d'acides gras polyinsaturés Oméga 3 marins concentrés, s'avèrent en effet très prometteurs. In vitro, le composé présente une activité biologique antiproliférative significative sur des tumeurs humaines de différentes origines (sein, prostate, côlon, poumon). « Une formulation intraveineuse est en cours de développement et sera disponible début 2008 pour établir la pharmacocinétique », révèle Samuel Fortin. La structure biochimique novatrice obtenue par le CRBM fait donc l'objet d'un dépôt de brevet provisoire afin d'envisager des applications potentielles dans la prévention du cancer, mais aussi comme agent anti-inflammatoire.

* Centre de recherche sur les biotechnologies marines de Rimouski, Québec.



Morgane Rousselot et Samuel Fortin.





54

DOSSIER
BIOTECH'

LA VALORISATION des ressources marines

Algues et microalgues
Brunes, bleues, rouges, vertes

► UNE VARIÉTÉ DE PROPRIÉTÉS À HAUTEUR DE LA DIVERSITÉ DES COULEURS

« Tout un marché potentiel s'ouvre aux biotechnologies marines, plus facile à pénétrer que celui du médicament », affirme Jean-Michel Kornprobst. Les substituts fonctionnels et autres cosmétiques percent donc le marché dans des conditions bien moins draconiennes que celles imposées à la pharmacie. Déjà les carraghénanes, guars et alginate extraites des macroalgues sont largement utilisées en agroalimentaire et cosmétologie pour leurs propriétés gélifiantes ou épaississantes. Les applications des propriétés actives (notamment pharmacologiques) ne sont en revanche qu'à leur début.

► DES EXTRAITS ACTIFS D'ALGUES COMME ANTI-OXYDANTS

Les grands noms de la cosmétique en ont fait leurs choux gras, tel Estée Lauder, qui réalise un CA de 2 500 M\$ avec ses maquillages, 2 400 M\$ avec les cosmétiques et 1 213 M\$ avec la parfumerie. La crème antirides Résilience, enrichie d'un extrait purifié de gorgone tropicale, figure parmi les exemples à succès.

► L'ALGUE ROUGE : IMPORTANT POURVOYEUR DU CARRAGUARD MICROBICIDE

De l'état de ressources naturelles utilisées pour la fabrication de divers produits (crèmes glacées, gels dessert, dentifrices...), les carraghénanes sont devenues dès 1966 l'objet de culture pour l'alimentation animale et humaine, représentant une industrie de plusieurs milliards. Microbicide, le produit Carraguard (de la forme Carraghénane Lambda) intéresse la fabrication de gellules (en remplacement de la gélatine), mais aussi d'un gel permettant de réduire la fixation du virus HIV et du Papillomavirus (gel intravaginal ou intra-anal fonctionnant comme barrière).

► CHLORELLA, UNE MICRO-ALGUE SURPRENANTE

Désormais reconnue alimentaire par les autorités sanitaires européennes, la Chlorella doit être produite en milieu confiné afin d'être garantie exempte de tout contaminant ou toute trace de métaux lourds (facilement captés dans les bassins de culture à « ciel ouvert » tels qu'ils se présentent en Asie). C'est pourquoi un mode de culture en tubes de verre a été mis au point et breveté par une équipe de chercheurs allemands, puis exploité sous licence exclusive depuis 2000 par la société Bioprodukte Prof. Steinberg (Klötze, Allemagne). Exposée à la lumière 100 % naturelle mais totalement isolée du milieu environnant (et donc protégée de toute pollution apportée par les eaux de pluie, les poussières de l'air, les insectes ou les oiseaux), la micro-algue se développe de façon optimale dans les tubes installés sous une serre de un hectare au sol.

« Cette Chlorella, d'une absolue pureté grâce aux conditions de culture totalement contrôlées, présente à la fois des vertus détoxifiantes vis-à-vis de l'organisme et de l'environnement - métaux lourds -, mais aussi d'excellentes qualités nutritionnelles », rappelle le Dr Muriel Cathaud, en charge de la distribution en France de la Chlorella produite en Allemagne. Composée à 50 % de protéines, la micro-algue est riche en sels minéraux, fibres, vitamines, chlorophylle, mais surtout en lipides polyinsaturés qui lui confèrent un intérêt majeur au regard de la pénurie en DHA et EPA.



Muriel Cathaud.

Gorgone rouge de la mer Méditerranée et étoile de mer. Les majestueuses pannes de gorgones, bleues en apparence, se révèlent rouges sous le projecteur.



Serre bioproduction.



Bioproduction (tubes vidés/pleins).



► EN SAVOIR PLUS

ulnofrance@onlin.fr



56 DOSSIER
BIOTECH'

LA VALORISATION des ressources marines

Les co-produits marins ont un bel avenir

► **Transformer les déchets en co-produits à haute valeur ajoutée : voilà le vrai défi de l'aquaculture et de la pêche aujourd'hui. Les enjeux sont majeurs, le potentiel certain, mais des freins existent aussi.**



Holothurie.

l'animal est exporté sous forme pelée, éviscérée et congelée, rien ne se perd dans les co-produits. Ainsi, l'os et le bec fournissent de la chitine, la peau et les yeux du collagène et des protéoglycane, la masse viscérale des protéines. « La technique de l'ensilage développée au laboratoire permet d'obtenir une bonne qualité pour la valorisation des viscères », explique Estelle LeBihan, évoquant les perspectives de caractérisation des molécules bioactives.

► **DANS LE POISSON, TOUT EST BON !**

« Chaque année, 130 millions de tonnes de poissons sont pêchés, 50 % de co-produits obtenus après transformation, et 7,3 millions de tonnes rejetées », rappelle Jean-Pascal Bergé, coordinateur du réseau français SEApro (13 équipes de recherche de la façade Atlantique) dédié à la valorisation globale des co-produits de la mer. Or, la loi interdisant les rejets en mer est passée, d'où l'augmentation de la biomasse sur Terre. « Notre objectif est désormais que 100 % de la biomasse soit utilisée dans différents secteurs d'applications, de l'agriculture à la pharmacie en passant par l'alimentation animale, la nutrition, les aliments santé ou encore les aliments fonctionnels et la nutraceutique », déclare Jean-Pascal Bergé. □

« La filière des co-produits de la pêche est encore peu développée par rapport à celle des produits carnés », observe Philippe Pacotte, directeur de l'Observatoire économique et entreprises de l'Ofimer¹.

leur coût d'exploitation est souvent important », note Philippe Pacotte. Parmi les espèces phares de la pêche en Basse-Normandie, la seiche est l'objet de valorisation d'une équipe de l'Ifremer² (LIBBM UMR 100, université de Caen). Si

1. Office national interprofessionnel des produits de la mer et de l'aquaculture. 2. Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer. 3. Oxygen Radical Absorbance Capacity.

► **QUELQUES VOIES DE VALORISATION À TRÈS FORTE VALEUR AJOUTÉE**

L'extraction de lécithines marines, d'acides gras essentiels Oméga 3, de peptanes (substrats azotés pour les cultures bactériennes), de substances bioactives en sont quelques exemples. « L'image des co-produits marins est très positive, mais

► **ENCORE DES ESPÈCES MARINES SOUS-EXPLOITÉES**

Le concombre de mer – ou holothurie – appartient à cette famille-là. Or, sa composition riche en phénols et flavonoïdes lui confère une capacité anti-oxydante intéressante. « Le test ORAC³ a permis de mesurer le pouvoir anti-oxydant des différents tissus », révèle Emilien Pelletier (Institut des sciences de la mer de Rimouski, Québec, Canada). Aussi, la poudre de gonade s'avère-t-elle particulièrement riche en AG Oméga 3, Oméga 6 et en antioxydants lipophiliques, présentant donc un intérêt nutraceutique certain.