

Chapitre 32

Substances naturelles : des trésors cachés

Sylvain Petek



Les gorgones et les alcyonaires sont parmi les organismes testés pour la recherche d'activités biologiques. © IRD/S. Andréfouët

Pour tout un chacun, le terme de « substances naturelles » est intimement lié aux médecines traditionnelles, l'ethnopharmacologie, l'herboristerie ou encore l'aromathérapie. Cette association d'idées provient des connaissances acquises et d'usages pluricentennaires, principalement des plantes terrestres, au sein des différentes communautés à travers le monde pour combattre différentes affections.

Plus généralement, derrière cette notion, on s'intéresse aux molécules synthétisées par les organismes, et plus particulièrement à celles ayant des activités biologiques et/ou thérapeutiques particulières.

Quel que soit l'organisme considéré, les molécules produites sont généralement classées en deux groupes, celles indispensables intrinsèquement à la vie, dits métabolites primaires (acides aminés, nucléotide [ADN, ARN...], acides gras à fonction membranaire...) que l'on va retrouver au sein d'organismes taxonomiquement très différents, et ceux dits secondaires, n'intervenant pas dans des fonctions physiologiques fondamentales, et généralement spécifiques au type d'organisme considéré (plantes, bactéries, champignons...). C'est à ces derniers que nous allons nous intéresser ici.

De l'écologie chimique aux applications inspirées de la nature

Au cours de l'évolution, les organismes ont développé toute une panoplie de métabolites secondaires pour s'adapter aux variations physiques (luminosité, température, pression, salinité...) ou biologiques (prédation, colonisation, infestation...) de leur environnement, et pour communiquer. C'est au travers d'études transdisciplinaires d'écologie chimique, associant chimistes et biologistes, que l'on va être capable d'isoler, d'identifier et de comprendre le rôle joué par ces composés. Sur la base de ces travaux, des solutions innovantes inspirées de la nature, plus respectueuses de l'environnement, peuvent voir le jour, que ce soit en santé humaine et animale, en agronomie, en aquaculture, ou dans d'autres secteurs technologiques.

Médicaments de la mer

Si l'usage des plantes terrestres est très ancien et généralisé à travers le monde dans les différentes pharmacopées, l'utilisation historique d'organismes marins est surtout connue en Chine et en Extrême-Orient. Le *Pen Ts'ao* chinois, publié 2 800 ans av. J.-C., comporte un chapitre entièrement consacré aux algues pour soigner les ulcères gastriques ou les goitres par exemple. Les Japonais utiliseront quant à eux bien plus tard, comme anthelminthique (antiparasitaire), une algue rouge, appelée *kainiso* (*Digenea simplex*), contenant de l'acide kaïnique, conduisant à la préparation d'un véritable médicament contre les ascaris. En dehors de cette zone géographique, il n'existe quasiment pas de tradition orale ou de médecine traditionnelle qui fasse référence à l'utilisation d'organismes marins.

C'est à partir du milieu du XX^e siècle, avec le développement de nouveaux moyens d'exploration sous-marine et d'analyse, et surtout à partir des années 1970, que vont réellement débiter les études méthodiques de la biodiversité marine pour des usages en santé humaine.

La vie étant apparue dans les océans, ils renferment encore aujourd'hui toutes les formes de vie existantes. Ainsi, sur les 33 embranchements principaux, 12 sont exclusivement marins et d'autres le sont essentiellement (cas des éponges ou des cnidaires – méduses, etc. – dont il existe quelques espèces d'eau douce), autrement dit, toute une biodiversité marine sans équivalent dans les milieux terrestres et d'eau douce. Par ailleurs, l'eau de mer contient des éléments chimiques tels que des halogènes (chlore, brome, iode, fluor), du soufre et des métaux peu ou pas disponibles ailleurs. Cette diversité biologique combinée aux particularités chimiques du milieu marin et aux premières découvertes encourageantes nourrit de nombreux espoirs quant à l'émergence d'une nouvelle pharmacopée d'origine marine.

Ainsi, les premières céphalosporines, une famille d'antibiotiques très largement utilisée de nos jours, ont été découvertes en Italie en 1948, en cultivant *Cephalosporium acremonium*, un champignon microscopique présent dans des sédiments lagunaires. La famille des *arabinosides*, aux propriétés anticancéreuses et antivirales, a été inspirée de composés isolés d'une éponge des Caraïbes, *Cryptotethya crypta*, dans les années 1950.

Face à cette extraordinaire biodiversité et sans connaissances ethnopharmacologiques pour les guider, la tâche des chercheurs est immense. Pour essayer de sélectionner les organismes les plus prometteurs, l'observation in situ de leurs comportements peut fournir certains renseignements. Ainsi des organismes sans protection physique, peu ou pas colonisés, ne subissant pas la prédation ou le broutage sont susceptibles d'avoir développé un cocktail chimique pour se protéger de ces agressions. Pour étudier ces organismes, différentes approches ont été utilisées, certaines plutôt « systématiques » (fig. 1), sans a priori quant à l'activité biologique de l'organisme, les mesures de bioactivité se faisant in fine sur les molécules isolées, et d'autres par bioguidage (fig. 2), permettant dans un premier temps de sélectionner les organismes actifs sur telle ou telle cible biologique (bactéries, enzymes, cellules cancéreuses...) et, de proche en proche, d'isoler le ou les principes actifs responsables de l'activité observée, chaque stratégie ayant ses avantages et ses inconvénients.

Après plus de 50 ans de recherche, c'est une véritable chimiodiversité marine qui a été découverte, avec quelque 29 600 molécules isolées, dont une grande partie est sans équivalent terrestre.

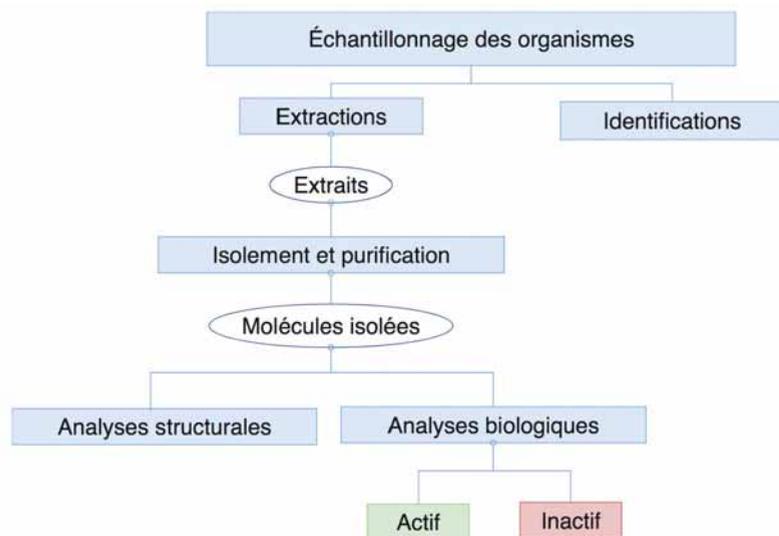


Figure 1 : Approche « systématique ». © IRD/S. Petek

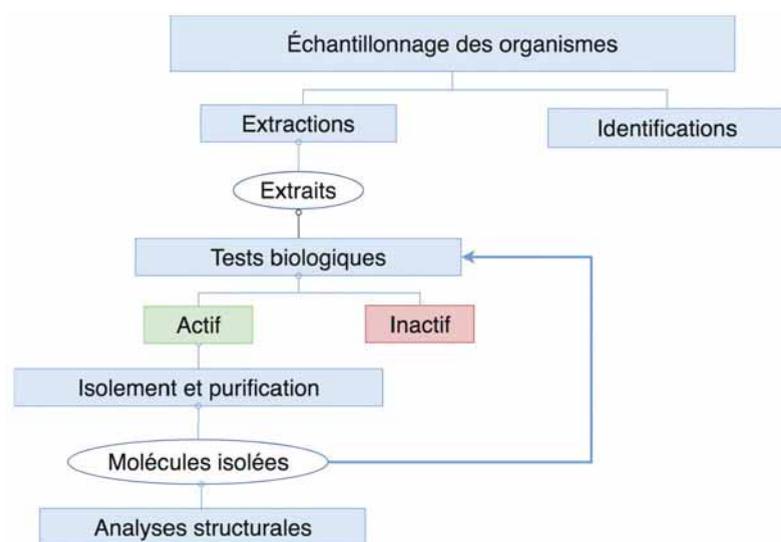


Figure 2 : Approche « bioguidée ». © IRD/S. Petek

Comme le montre le graphique (fig. 3), un peu plus d'un tiers des composés proviennent d'éponges et/ou de leur microbiome associé. Ces animaux sessiles (chap. 13), ne pouvant fuir leurs prédateurs, ont développé tout un arsenal chimique pour se défendre, conquérir de nouveaux espaces et se prémunir des pathogènes. Par ailleurs, c'est également l'embranchement dont les composés offrent le plus large spectre d'activités biologiques : antibiotique/antibactérien, antifongique, anticancéreux, anti-inflammatoire, antiviral, antipaludique, immunostimulant, antispasmodique, etc.

À l'heure actuelle, en plus des céphalosporines (antibiotiques, 5^e génération depuis 1964), ce sont 9 médicaments d'origine marine (ou dérivés) qui ont été mis sur le marché, pour des traitements anticancéreux, antiviraux, analgésiques et antiparasitaires. Une quinzaine d'autres molécules sont en phase d'essais cliniques. Au regard du nombre de molécules découvertes, ça peut paraître faible, mais quand on sait qu'en recherche pharmaceutique, seule une molécule sur 10 000 deviendra un médicament et qu'il faut en moyenne une douzaine d'années entre la découverte de la molécule et sa mise sur le marché, le bilan est finalement très satisfaisant.

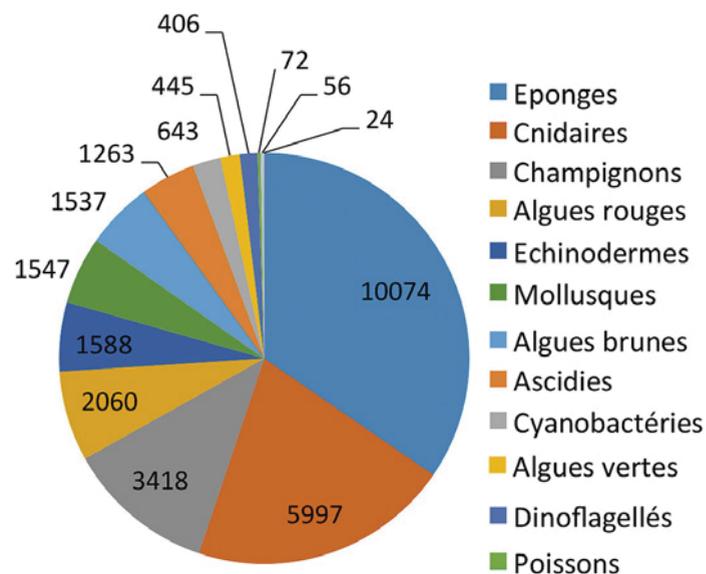


Figure 3 : Répartition des molécules découvertes par embranchement. © IRD/S. Petek

Cantharella, une base de données pour capitaliser les substances naturelles

Sylvain Petek et Adrien Cheype

Dès lors que l'on souhaite étudier les substances naturelles²⁴, quelle qu'en soit l'origine, on se retrouve très rapidement confronté à gérer un important volume de données, de différentes natures et origines, concernant :

- les sites de prélèvement : pays, localité, point GPS, inventaire des espèces, information sur le milieu/biotope, etc. ;
- l'identification des organismes (taxonomie) échantillonnés, leur abondance, leurs caractéristiques physiques, génétiques, etc. ;
- les protocoles chimiques mis en œuvre, les molécules identifiées ;
- les tests d'activités biologiques réalisés.

De plus, ces travaux sont par nature pluridisciplinaires et nécessitent l'intervention de nombreux collaborateurs spécialisés, souvent géographiquement éloignés.

Au final, seule une partie de ces informations figureront dans des articles et seront ainsi pérennisées. À la longue, il y a par conséquent un risque que les données « brutes » deviennent inexploitables ou disparaissent alors qu'elles peuvent constituer un historique et ainsi servir de base à de nouveaux projets.

Pour finir, au fil du temps, l'hétérogénéité des supports papier ou informatiques, des formats de fichier, ou dans la manière de structurer les données compliquent très rapidement la réutilisation des informations.

Cantharella (PETEK et CHEYPE, s.d.), une base de données dédiée à l'étude des substances naturelles a été conçue pour apporter une solution aux différentes problématiques posées par ces données, en termes :

- d'accès et de partage entre collaborateurs ou de restitution auprès des collectivités ;
- d'analyse et d'actualisation ;
- de pérennisation sur le long terme.

Cet outil de travail collaboratif, accessible en ligne, développé à partir de briques logicielles « libres », permet, au travers de quatre modules spécialisés, de capitaliser l'ensemble des données allant de la récolte des organismes en passant par les tests biologiques jusqu'aux molécules identifiées.

Par ailleurs, dans le cadre de la démarche APA (Accès et partage des avantages), l'outil permet également d'effectuer une restitution des travaux auprès des collectivités prospectées, et ainsi d'avoir un suivi des études menées sur leur biodiversité.

Pour les universités ou les laboratoires qui souhaiteraient l'utiliser, le logiciel est mis à disposition gratuitement sous licence libre.

Concernant l'instance de l'IRD, opérationnelle depuis 2010, elle capitalise les données de nombreux projets essentiellement dans le Pacifique (environ 700 stations de prélèvement, environ 950 espèces, plus de 7 700 résultats de tests biologiques).

Référence bibliographique

PETEK S., CHEYPE A. *Cantharella : Base de données pharmacochimique des substances naturelles* : (cantharella.ird.nc).



²⁴ Remerciements : financements IRD pour les programmes Spirales (DDUNI, Direction pour le développement des usages numériques innovants, IRD) et Maturation de projets innovants (SIV).

La valorisation des substances naturelles d'origine marine se heurte souvent à certaines contraintes liées à l'accès, la disponibilité et l'impact environnemental d'une exploitation industrielle de la ressource. Par conséquent, leur utilisation passera souvent par la mise au point de leur synthèse par voies chimiques et/ou biotechnologiques, l'obtention de dérivés plus simples, où l'on cherchera à ne garder que les fragments de la molécule nécessaires à l'activité, et par l'ajout d'autres fonctions qui lui conféreront des qualités complémentaires, en termes d'assimilation, de stabilité, ou de ciblage, ce que l'on appelle de la pharmacomodulation. Ainsi, ces substances naturelles marines seront plutôt une source d'inspiration pour la découverte de structures chimiques bio-actives originales, qu'une ressource en tant que telle.

Les explorations de la chimiodiversité marine néo-calédonienne

En Nouvelle-Calédonie, les premiers travaux de bioprospection marine pour la recherche de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique, ont débuté en 1976 à l'Orstom avec le programme Snom (Substances naturelles d'origine marine), sous l'impulsion de Pierre Potier (Institut de chimie des substances naturelles, CNRS), impliquant des chercheurs et des plongeurs scientifiques de l'IRD (ex-Orstom) et l'expertise taxonomique du MNHN. Depuis, de nombreuses explorations et études se sont poursuivies jusqu'à maintenant, au travers de différents programmes et grâce au concours de diverses collaborations pluridisciplinaires françaises et internationales (fig. 4).

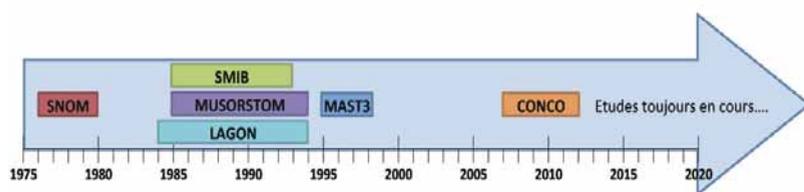


Figure 4 : Principaux programmes de bioprospection et de recherche à visées thérapeutiques. © IRD/S. Petek

Une grande variété de zones géographiques et de milieux et d'habitats a été explorée, de la Grande Terre, en passant par les îles Loyautés, l'île des Pins, les atolls et récifs éloignés (Entrecasteaux et Chesterfield), des lagons aux pentes externes de la barrière récifale, jusqu'aux monts sous-marins (chap. 2).

À l'heure actuelle, tous embranchements confondus, des micro-aux macro-organismes, quelque 9 372 espèces ont été inventoriées, sur lesquelles des analyses biologiques et/ou des tests d'activité ont été réalisés. Des études pharmacochimiques approfondies sur une cinquantaine d'organismes ont permis d'isoler et d'identifier plus de 350 nouvelles molécules bioactives aux structures originales, dont plus d'une centaine provenant d'éponges.

Quelques exemples emblématiques

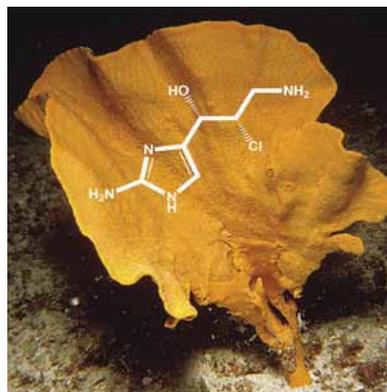
La girolline, cette petite molécule extraite de l'éponge *Cymbastella cantharella* vivant sur la pente externe de la barrière récifale sud, s'est avérée particulièrement active *in vitro* et *in vivo* sur les cellules cancéreuses et tumorales. Sans toxicité majeure sur les souris et les chiens, les études cliniques ont pu être conduites jusqu'en phase II avec le groupe pharmaceutique Rhône-Poulenc Rorer (désormais Sanofi-Aventis), avant d'être malheureusement interrompues suite à des effets secondaires sur le système cardiovasculaire. La girolline a par ailleurs démontré des activités antiplasmodiales intéressantes *in vitro* sur quatre souches de *Plasmodium falciparum*, notamment en synergie avec la chloroquine, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles stratégies antipaludiques.

L'arsenicin A produite par *Echinochalina bargibanti*, une éponge du lagon est de la Grande Terre, se distingue, d'une part, par sa formule polycyclique imbriquée, comportant quatre atomes d'arsenic, très originale pour une molécule organique d'origine naturelle et, d'autre part, par ses propriétés bactéricides, fongicides et antiprolifératives sur des lignées de cellules de leucémie aiguë promyélocytaire, contre les adénocarcinomes pancréatiques et les glioblastomes.

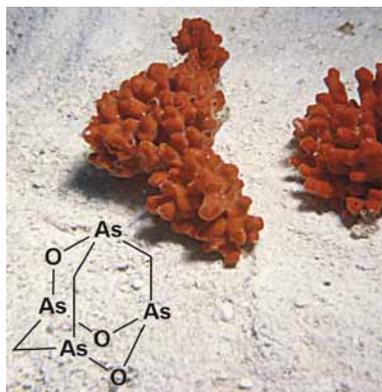
Le crinoïde, *Gymnocrinus richeri*, cet échinoderme, véritable fossile vivant, échantillonné par 520 m de fond sur la ride de Norfolk,



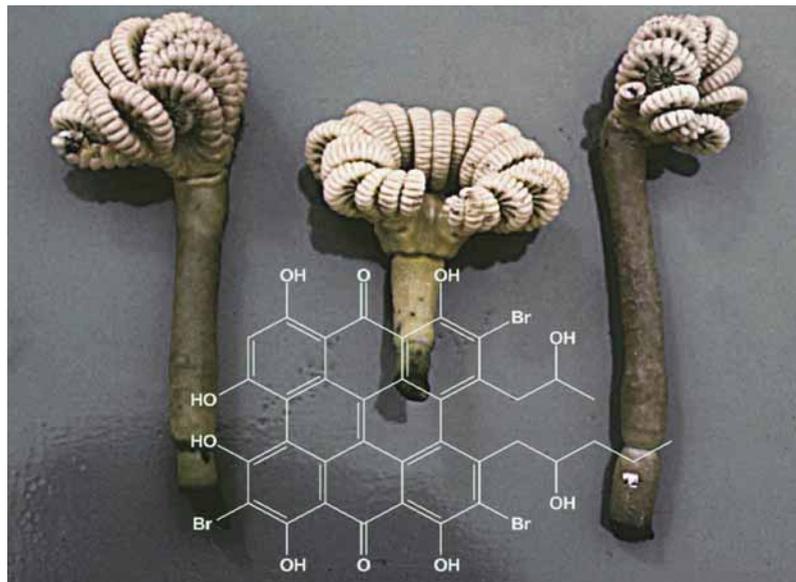
Laticauda Laticaudata et la formule de l'erabutoxin b. © IRD/P. Laboute



L'éponge *Cymbastella cantharella* et la formule de la girolinone. © IRD/J.-L. Menou



L'éponge *Echinochalina bargibanti* et la formule de l'arsenicin A. © IRD/G.Bargibant



Le crinoïde *Gymnocrinus richeri* et la formule du gymnochrome B. © IRD/P. Laboute

a offert une nouvelle famille de pigments, les gymnochromes aux propriétés antivirales, anti-VIH et anti-dengue.

Enfin, les cônes, ces mollusques venimeux qui paralysent leurs proies en leur injectant un mélange de peptides neurotoxiques, sont particulièrement prometteurs pour la recherche d'analgésiques puissants, à l'instar du Prialt® (1 000 fois plus puissant que la morphine). *Conus consors* des Chesterfields par exemple, fait l'objet de tout un programme pour étudier son génome et la composition de son venin.

Les très emblématiques « tricots rayés », *Laticauda colubrina* et *Laticauda laticaudata*, de la même famille que les cobras ou les mambas (Elapidae) produisent un venin particulièrement puissant dont le polypeptide erabutoxin b, l'un de ses principaux composants, a été étudié pour ses propriétés sur le système neurologique.

Après toutes ces années, si certains pans de la biodiversité marine néo-calédonienne ont été particulièrement étudiés du point de vue pharmacochimique (éponges, cnidaires, ascidies...) du fait de leur potentiel en molécules bioactives d'intérêt, d'autres restent à explorer, à redécouvrir ou à valoriser à l'aune de nouvelles techniques biologiques et chimiques. Ainsi, les développements biotechnologiques autour des micro-organismes sont très prometteurs dans différents domaines, à l'instar des microalgues pour la production de biocarburants ou de composés à haute valeur ajoutée pour les cosmétiques ou la nutraceutique.

Références bibliographiques

- CRAGG G.M., NEWMAN D.J., 2013 Natural products: A continuing source of novel drug leads. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA), General Subjects*, 1830 : 3670-3695 et références citées.
- HOSSAERT-MCKEY M., BAGNÈRES-URBANY A.G. (éd.), 2012 *Écologie chimique : le langage de la nature*. Paris, Recherche Midi, CNRS, 191 p.
- KORNPROBST J.M., 2005 *Substances naturelles d'origine marine. Chimiodiversité, pharmacodiversité, biotechnologie*. Paris : Éditions Tec & Doc, Lavoisier, 1830 p.
- Les entreprises du médicament : <http://www.leem.org> (consulté le 16/10/2017).
- MarinLit: A database of the marine natural products literature : <http://pubs.rsc.org/marinlit/> (consulté le 16/10/2017).
- MOTUHI S.-E. et al., 2016 Marine Natural Products from New Caledonia. A Review. *Marine Drugs*, 14 (58). doi: 10.3390/md14030058 et références citées.

Petek Sylvain.

Substances naturelles : des trésors cachés.

In : Payri Claude (ed.), Moatti Jean-Paul (pref.). Nouvelle-Calédonie : archipel de corail. Marseille (FRA), Nouméa : IRD, Solaris, 2018, p. 205-210.

ISBN 978-2-7099-2632-4