

CARGO MARINE

2015 - n°6



OCÉANS, PHARMACIES DU FUTUR ?

Antoine Le Vasseur



Claire Fackler, CINMS, NOAA

Cette étude a été rédigée dans le cadre d'un partenariat entre le Centre d'études stratégiques de la Marine et l'Institut d'études politiques de Paris. Elle est le résultat d'une démarche d'analyse propre à son auteur et n'engage pas la responsabilité du CESM.



Table des matières

Introduction.....	4
1. Un trésor sous les mers.....	5
1.1 Un réservoir de molécules inédites.....	5
1.2 Possibilités pharmaceutiques.....	5
1.3 Autres possibilités biotechnologiques.....	5
1.4 Difficultés d'exploitation.....	6
2. Le marché.....	7
2.1 Des agents économiques encore frileux.....	7
2.2 Des retombées économiques potentiellement importantes.....	7
2.3 L'engagement des partenaires économiques.....	8
3. Vers une « révolution bleue » ?.....	9
3.1 Les atouts.....	9
3.2 L'importance stratégique des avancées biotechnologiques.....	9
3.3 La biopiraterie.....	10
3.4 Le risque environnemental.....	10
4. Conclusion.....	11
Annexe : Processus de création d'un produit pharmaceutique.....	12
Bibliographie.....	13



Introduction

La biosphère terrestre constitue la principale source de substances pharmacologiques entrant dans la composition de nos médicaments. 60 % d'entre eux trouvent leur origine dans la nature, principalement dans les plantes. L'acide salicylique, mieux connu sous le nom d'aspirine, provient ainsi de l'écorce du saule, utilisée depuis l'Antiquité pour ses propriétés thérapeutiques. À cette même époque, on trouve aussi des traitements issus des océans : les éponges de mer sont utilisées par les médecins romains et l'huile de foie de morue fait déjà les délices des enfants. Ces exemples demeurent néanmoins marginaux : les composants issus de la mer et destinés à la pharmacologie ne représentant aujourd'hui qu'une faible part du total des produits employés. Cela peut s'expliquer par le manque d'informations disponibles sur les fonds marins, mais également par des barrières technologiques longtemps insurmontables. Pourtant, la révolution des biotechnologies, associée à des techniques de décryptage du vivant plus performantes ont désormais rebattu les cartes au point d'envisager les océans comme la pharmacie du futur.



1. Un trésor sous les mers

1.1 Un réservoir de molécules inédites

Il n'y a pas que les îles qui recèlent des trésors, les mers aussi. Et il ne s'agit pas là d'épaves et de coffres, mais bien du plus formidable réservoir biologique qui soit, bien moins altéré par la présence anthropique¹ que les environnements de surface. La recherche a pour le moment mis à jour moins de 100 000 substances chimiques dans les océans, mais on estime qu'il en existe près de 500 millions. Les substances sont extraites d'organismes marins extrêmement variés comme la céphalosporine, issue d'un champignon marin, la roscovitine, obtenue à partir d'œufs d'étoiles de mer, ou encore la saxitoxine, extraite des micro-algues *Gonyaulax tamarensis*. Plantes marines, champignons, poissons ou crustacés, micro-organismes ou créatures gigantesques : toutes ces formes de vie sont constituées de substances chimiques potentiellement intéressantes pour la recherche scientifique.

1.2 Possibilités pharmaceutiques

Une part des molécules découvertes sert à la conception de composés thérapeutiques. C'est le cas de la pseudoptérosine, un composé chimique extrait de la plume de mer, aux vertus anti-inflammatoires et actuellement employé dans des crèmes pour la peau par la firme Estée Lauder ou encore de la céphalosporine, antibiotique très utilisé et commercialisé dès 1964. Les organismes marins vivent dans des conditions parfois extrêmes de pression, de température ou encore de luminosité, et dans un milieu diluant fortement les composés chimiques qu'ils peuvent émettre. Ces derniers sont ainsi généralement très puissants comparés à ceux que l'on peut trouver à la surface. Cela explique l'intérêt croissant de l'industrie pharmaceutique pour ces substances et l'espoir d'y trouver le traitement de pathologies actuellement incurables. Ainsi, un isolat extrait d'un champignon poussant sur des éponges marines, le sorbicillatone A, semble prometteur dans la lutte contre le SIDA par sa capacité à protéger les lymphocytes T du virus. Néanmoins, il ne faut pas s'imaginer une ruée vers l'or : à l'échelle mondiale, seule une quarantaine de préparations pharmaceutiques issues des océans sont actuellement au stade de l'essai clinique. Leur part sur le marché reste encore négligeable par rapport aux produits issus de composés chimiques trouvés en surface. Mais le potentiel de croissance pharmacologique du domaine marin est énorme.

1.3 Autres possibilités biotechnologiques

L'étude scientifique des composés chimiques et des formes de vie marines qui les renferment ne permet pas uniquement de produire des médicaments. Il est aujourd'hui communément admis que la vie sur Terre a débuté dans les océans. Une meilleure connaissance des formes de vie océaniques permettrait en conséquence de mieux appréhender nos origines et la formation de la vie sur notre planète. Cela pourrait également s'avérer utile pour la progression des recherches concernant les manipulations sur le vivant et pour le développement de nombreux produits en biotechnologies : pesticides, produits ménagers, cosmétiques ou même dans l'agro-alimentaire. Les alginates, composés issus de certaines algues brunes comme les fucus, en sont un bon exemple. En tant que gélifiants, émulsifiants ou épaississants, ils entrent dans la composition de nombreux produits de la vie quotidienne : produits de beauté, desserts lactés, crèmes glacées, aliments reconstitués comme les poissons panés ou encore peintures et encres. Dans le domaine médical, les alginates sont particulièrement appréciés pour stabiliser des substances biologiques instables telles des micro-organismes ou des cellules vivantes.

¹ Présence d'êtres humains et de leur civilisation



1.4 Difficultés d'exploitation

L'exploitation des ressources marines présente toutefois des difficultés importantes. Les sources terrestres de composés chimiques, comme les plantes, peuvent être récoltées directement, cultivées dans une serre ou encore dans tout autre environnement relativement facile à reconstituer. Mais pour les sources marines, la récolte s'avère généralement plus ardue et coûteuse. Plus difficiles d'accès, notamment lorsqu'elles proviennent des fonds marins, elles nécessitent l'emploi de matériels adaptés, souvent de haute technologie, bien plus onéreux que ceux employés pour une récolte en surface. Ne serait-ce que pour approcher les sources hydrothermales : le coût d'un bathyscaphe est incomparable avec celui d'une jeep... Autre difficulté, les quantités de produit recherché sont généralement présentes dans des proportions infinitésimales dans les organismes naturels. L'institut de recherche japonais Saitama affirme ainsi pouvoir retirer jusqu'à 60 grammes de quiniacine – un émulsifiant pouvant être employé aussi bien dans le domaine médical que cosmétique – de méduses géantes de... 200 kilos !

L'une des solutions serait la culture d'espèces marines, mais celle-ci peut s'avérer très onéreuse, car il faut recréer les conditions parfois extrêmes de l'environnement d'origine, ou tout bonnement impossible dans le cas d'une majorité de micro-organismes. À long terme, la synthèse artificielle des composés chimiques pourrait être envisagée. Mais une telle démarche nécessite des années, voire des dizaines d'années, de recherche et un financement conséquent.



2. Le marché

2.1 Des agents économiques encore frileux

La recherche pharmaceutique, bien plus que les autres domaines scientifiques, est étroitement liée aux acteurs économiques. Cette industrie, dont le but est de développer et de vendre des médicaments ou des solutions de soins, est un intervenant incontournable. La plupart du temps, c'est elle qui, selon le profit qu'elle pense en tirer, va financer les recherches. Car le développement d'un nouveau médicament coûte cher : le processus, de la découverte à la commercialisation, peut prendre dix à quinze ans et coûter jusqu'à plusieurs centaines de millions d'euros. En outre, la durée des brevets, qui donnent droit à l'exploitation exclusive de la découverte pendant une durée variable, généralement une vingtaine d'années, pousse les industriels à demander des produits pouvant être rapidement mis au point. Il serait en effet dommageable que la durée de développement du produit excède celle du brevet ou ne laisse qu'un temps très restreint d'exploitation exclusive. Breveter tardivement la molécule découverte fait courir le risque de se voir concurrencer par d'autres laboratoires, raison pour laquelle la dépose du brevet intervient généralement assez tôt, la période de commercialisation exclusive durant en moyenne cinq ans. Il faut également garder à l'esprit que toutes les recherches ne sont pas concluantes : seul un composé sur dix environ sera commercialisé un jour. Et l'échec se paye au prix fort. Autant de raisons qui expliquent que devant le coût important des recherches marines, leur disponibilité limitée ainsi que le manque d'informations les concernant, les investisseurs préfèrent se tourner vers des composés terrestres, plus accessibles, mieux connus et moins coûteux.

2.2 Des retombées économiques potentiellement importantes

Les bénéfices économiques sont pourtant très élevés. A titre d'exemple, les céphalosporines représentent 2,5 % du marché pharmaceutique global, soit une somme de 8,75 milliards de dollars. Les sociétés qui tiennent le pari d'investir dans les biotechnologies marines peuvent connaître une rapide augmentation de leur chiffre d'affaire et de leurs crédits si les recherches sont couronnées de succès. La start-up bretonne Hemarina, ayant découvert les propriétés oxygénantes de l'hémoglobine du ver marin et commercialisant un de ses dérivés comme produit destiné à la préservation des organes lors des greffes, a ainsi pu lever depuis sa création en 2007 un total de quinze millions d'euros. Accompagnant la croissance de la jeune entreprise basée à Morlaix, dans le Finistère, plusieurs dizaines d'emplois devraient être créés. Ce potentiel économique de l'exploitation marine devra cependant éviter des écueils : la création d'un marché douteux, voire frauduleux, prospérant sur la méconnaissance des particuliers, risque de déprécier les recherches plus sérieuses. Cela est bien illustré par le marché du cartilage de requin. Deux chercheurs américains, Lee et Langer, en affirmant dans une étude publiée en 1983 que le cartilage de requin pouvait limiter la formation des tumeurs cancéreuses, ont entraîné un véritable engouement pour ses dérivés et institué un marché florissant. Pourtant, malgré les affirmations des vendeurs sur Internet, aucun effet anti-cancéreux n'a été vérifié scientifiquement. Si l'on s'en tient aux conclusions du *Market for Lemons*² d'Akerlof, on peut craindre que l'inefficacité de ces produits risque d'entacher la confiance des consommateurs et des investisseurs dans les produits biotechnologiques issus des océans.

² Dans son article de 1970 intitulé *The Market for "Lemons": Quality Uncertainty and the Market Mechanism*, l'économiste américain George Akerlof décrit le phénomène d'asymétrie d'information dans un marché, en l'occurrence la construction automobile. Le vendeur en sait plus que l'acheteur sur la qualité de son bien et l'arrivée de produits de mauvaise qualité, les « Lemons », peut créer de la méfiance vis-à-vis de l'ensemble des produits du marché. Cela force finalement les vendeurs de produits de bonne qualité à quitter un marché où ils ne peuvent plus survivre.



2.3 L'engagement des partenaires économiques

Si les retombées économiques potentielles semblent si importantes, pourquoi n'assiste-t-on pas à une ruée de l'industrie pharmaceutique vers les ressources marines ? Il faut sans doute tenir compte des difficultés d'exploitation des ressources marines. La technologie n'étant pas toujours disponible, on assiste à la formation d'une véritable barrière de coûts fondamentaux, constitués des coûts de développement des technologies, matériels et infrastructures nécessaires à la poursuite des recherches, qui freinent des investisseurs désirant une maximisation rapide de leurs bénéfices. L'industrie pharmaceutique est prête à exploiter les fonds marins, mais personne ne souhaite payer ces coûts fondamentaux pour les autres. Quelles solutions pour débloquer la situation ? Le soutien des États à la recherche fondamentale marine joue un grand rôle, comme le projet *Oceanomics* du CNRS, qui cherche à promouvoir une utilisation durable et rationalisée des formes de plancton océanique, ou les actions et projets de recherche de l'Ifremer, Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer, qui s'engage en faveur de l'exploitation des fonds marins depuis sa fondation en 1984. L'engagement de l'industrie pharmaceutique à valoriser les produits issus des océans est également primordial. Le résultat d'une telle implication peut s'avérer payant, comme ce fut le cas pour l'entreprise espagnole PharmaMar, dont le Yondelis, médicament utilisé dans le traitement contre les sarcomes – des tumeurs cancéreuses malignes – connaît un beau succès commercial.



3. Vers une « révolution bleue » ?

3.1 Les atouts

L'exploitation scientifique des mers a de fortes chances d'amorcer une « révolution bleue » qui changerait radicalement le monde tel qu'il est. Des maladies pensées jusqu'alors comme incurables pourraient ainsi trouver leurs remèdes. Les exemples d'espoirs portés par des recherches actuelles sont multiples. Outre les composés efficaces dans la lutte contre le SIDA, on peut recenser des recherches au Japon sur un extrait marin permettant de lutter contre l'agent pathogène responsable de la maladie du sommeil, la découverte en Australie d'une algue contenant un principe actif efficace dans la lutte contre le choléra, ou encore en France, les recherches sur un produit dérivé d'un ver marin, le bryozoaire, aux effets potentiellement positifs contre les cancers du pancréas et du rein. Le développement des cultures marines, à l'aide de nouveaux pesticides et de manipulations génétiques, associé à la découverte de nouvelles sources nutritionnelles, pourrait éradiquer les problèmes de malnutrition. Ainsi, la recherche sur la spiruline a révélé des propriétés très intéressantes pour la nutrition humaine et a conduit les Nations unies à faire de cette micro-algue la nourriture du futur en vue d'éradiquer la faim dans le monde³. Celle-ci est en effet abordable et facile à produire tout en apportant une grande partie des besoins nutritionnels de l'homme. Si l'on doit garder à l'esprit que les actifs marins ne constitueront pas une panacée, il y a des raisons d'être optimiste quant aux promesses de l'avenir dans les domaines pharmaceutique et biotechnologique.

3.2 L'importance stratégique des avancées biotechnologiques

Les avancées biotechnologiques promises par l'exploitation marine posent également de nombreuses questions stratégiques. Qui pourra exploiter ces ressources ? Donneront-elles des avantages majeurs ? Pourront-ils bouleverser l'ordre du monde ? Les pays qui sauront exploiter les premiers ces ressources se verront concéder un avantage important d'un point de vue économique. La France, à la tête de la deuxième zone économique exclusive mondiale et abritant une série d'acteurs particulièrement dynamiques – la troisième firme pharmaceutique mondiale, Sanofi, est française et le nombre de jeunes sociétés en biotechnologies comme Hemarina va croissant – pourrait en tirer des effets très bénéfiques pour sa croissance. L'importance des capacités thérapeutiques dans le jeu international ne doit pas non plus être sous-estimée : répondre aux exigences croissantes de bien-être des populations et faire face à des crises sanitaires majeures est essentiel. La santé est devenue un véritable enjeu stratégique.

L'Europe est ainsi confrontée à des ruptures d'approvisionnement en matières premières pharmaceutiques car son industrie sous-traite en Asie. Or les pays producteurs, dont les besoins sont grandissants, réorientent les flux à des fins de consommation intérieure ou accélèrent la production au détriment de la qualité. L'exploitation marine permettrait donc de diversifier les sources d'approvisionnement et de retrouver ainsi une certaine autonomie de production. Par ailleurs, du point de vue militaire, les découvertes biotechnologiques peuvent s'avérer un atout tactique important. A titre d'exemple, la marine américaine cherche à se constituer un stock d'hémoglobine en poudre pour pouvoir faire face à la demande en cas de conflit. Une société comme Herminia, en proposant un dérivé de l'hémoglobine du ver marin, pourrait très bien répondre à cette demande. Enfin, si les ressources pharmacologiques et biotechnologiques sont stratégiques, cela signifie qu'elles peuvent être l'objet de conflits. Un pays qui serait plus avancé grâce à ses ressources aurait certes un atout,

³ Une organisation dépendante des Nations-Unies a même été créée, l'Institut Intergouvernemental pour l'Utilisation des Micro-Algues Spiruline contre la Malnutrition (<http://iimsam.org/en/iimsam-our-purpose/>)



mais il attirerait également les convoitises. Or, s'il y a bien une question en suspens, c'est celle de la propriété des composés trouvés dans les océans.

3.3 La biopiraterie

La privatisation des ressources génétiques marines pose un problème éthique et juridique, notamment lorsque lesdites ressources sont déjà exploitées par des populations locales. En effet, certaines ressources marines sont déjà utilisées à des fins médicales par les personnes vivant à proximité de leur source, qui les utilisent tout à fait librement, sans notion de propriété intellectuelle. Il arrive cependant que des laboratoires arrivent à isoler les gènes de l'organisme possédant ces propriétés convoitées et décident de déposer un brevet sur leur utilisation. Ceux-ci deviennent dès lors *de jure* propriétaires du gène, empêchant toute commercialisation par les locaux. Ces pratiques sont régulièrement dénoncées par les ONG. A ces critiques s'ajoutent souvent celles d'une oppression d'un Sud riche en ressources biologiques par un Nord industrialisé et technologiquement avancé. Mais aussi illégitimes et injustes que puissent paraître ces pratiques, sont-elles pour autant illégales ? Jusqu'aux négociations de 1992 et la Convention sur la diversité biologique, aucun instrument juridique international ne permettait de limiter ou interdire ce qu'on appelle la biopiraterie. Les enjeux économiques et politiques ont fortement pesé et empêché la constitution d'une législation efficace. En effet, les laboratoires dépendent fortement des ressources génétiques et savoirs traditionnels et doivent pouvoir déposer un brevet afin de protéger leur investissement en R&D. En outre, la souveraineté des États risquait d'être limitée par des normes internationales. Néanmoins les efforts des ONG ont permis l'adoption, en 2010, du protocole de Nagoya, entré en vigueur le 12 octobre 2014. S'il renforce la lutte contre la biopiraterie, il encourage aussi les groupes industriels à fonctionner dans une logique de partenariat avec les populations locales. Une nouvelle ère s'ouvre donc mais reste à mesurer les conséquences environnementales liées à ce nouvel univers.

3.4 Le risque environnemental

Les avantages que l'on pourrait retirer de l'exploitation biotechnologique des océans sont importants, mais ils comportent un revers. L'exploitation signifie une intervention à grande échelle de l'homme dans des écosystèmes auparavant inviolés. Les besoins actuels et futurs en composés actifs nécessiteraient, lorsque la culture en laboratoire est impossible, de récolter un nombre de sources qui pourrait peser sur les océans. Bien qu'apparaissant inépuisable, la biosphère marine reste en effet limitée. Une surconsommation des ressources pourrait vite tarir les sources, tuant ainsi la poule aux œufs d'or. Il est par conséquent indispensable de mettre en place une logique de développement durable, associant la « révolution bleue » à la « révolution verte », en permettant aux ressources de se renouveler. Les solutions alternatives les plus plausibles restent la production de composés chimiques synthétiques ou l'identification des gènes contenus dans les principes actifs marins et, à l'aide de l'ingénierie génétique, leur implantation dans des organismes facilement cultivables. Quoi qu'il en soit, l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies ne pouvant se permettre d'ignorer les enjeux environnementaux de l'exploitation marine doit dès à présent, et dans son propre intérêt, prendre des mesures en vue de protéger les écosystèmes exploités.

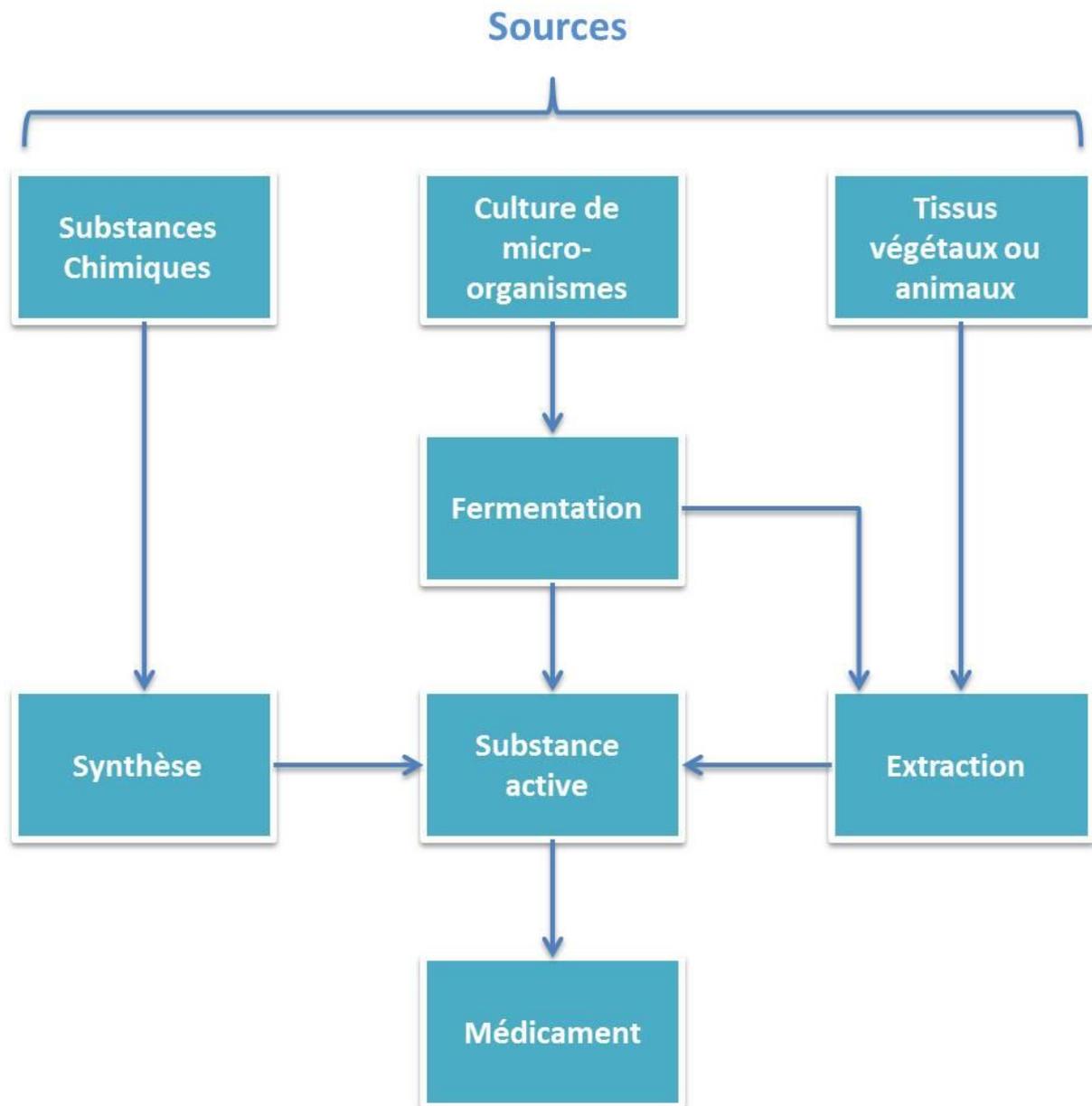


4. Conclusion

Au vu des évolutions récentes des recherches et des prises de position de l'industrie pharmaceutique, il semble aisé d'affirmer que les océans constitueront bel et bien les pharmacies du futur, c'est-à-dire une réserve de principes actifs qui pourront être employés en pharmacologie comme en biotechnologies. Les réserves sont immenses et les premières recherches ont montré de très larges potentialités, notamment pour ce qui est de la lutte contre des pathologies actuellement incurables. Le potentiel économique et stratégique est également très important. La France peut se targuer d'exceller dans ce domaine puisqu'on assiste à l'émergence de jeunes entreprises en biotechnologies qui investissent dans la recherche marine. Cependant, si l'exploitation des océans par l'industrie des biotechnologies paraît inéluctable, il est beaucoup plus difficile d'affirmer que celle-ci se fera dans le court ou moyen terme. Les barrières technologiques et économiques restent importantes tout comme les questions de propriété des ressources, sujettes à de nombreuses questions. Seul un véritable engagement des partenaires économiques, épaulés par une volonté politique de valoriser les ressources marines, permettrait de surmonter rapidement la barrière des coûts fondamentaux et d'initier la « révolution bleue » dans le domaine médical et biotechnologique. Attention cependant aux effets sur l'environnement : la « révolution bleue » doit s'accompagner d'une « croissance verte » pour être durablement profitable.



Annexe : Processus de création d'un produit pharmaceutique





Bibliographie

- « Biotechnologie : les pouvoirs du sang "universel" du ver marin », Sciences et Avenir avec AFP, 26/05/2014
- ALLEMAND D., « Les médicaments de la mer », La Chronique du Centre Scientifique de Monaco in La Gazette de Monaco, Monaco, 14/05/2009
- BOIVIN J., Les médicaments du futur à base d'organismes marins, CNRS – ICSN, 31/12/2013
- BRINGMANN G. et alt., Sorbicillactone A: a structurally unprecedented bioactive novel-type alkaloid from a sponge-derived fungus, Institute of Organic Chemistry, University of Würzburg, 2003
- LEE A. et LANGER R. Shark cartilage contains inhibitors of tumor antigenesis. Science. 1983, 221: 1185–1187
- MASSIOT G., Les médicaments de la mer : espoir ou illusion , Mediachimie, 15/10/2012
- PALACIN I., « Traitements du futur : les promesses de la mer », La Maison du Cancer, 17/04/2012
- AUBERTIN C. et MORETTI C., *Les marchés de la biodiversité*, chap. 3 : « La biopiraterie entre illégalité et illégitimité », IRD Editions, 2007

LES ÉDITIONS DU CESM

Centre de réflexion stratégique, le CESM diffuse cinq publications régulières sur la stratégie navale et les principaux enjeux maritimes :

Études marines :

revue semestrielle, véritable plongée au cœur du monde maritime (géopolitique, juridique, historique, économique...).

Cargo Marine :

études diverses et salées réalisées par le pôle Études et ses partenaires pour un point précis sur des sujets navals et maritimes.

La Hune du CESM :

tour du monde bimestriel des enjeux navals et maritimes vus par la presse et le net.

Brèves marines :

chaque mois, un éclairage synthétique sur des thèmes historiques, géopolitiques et maritimes.

Les @mers du CESM :

veille maritime bihebdomadaire de la presse et du net.

Rendez-vous sur notre site internet :

cesm.marine.defense.gouv.fr

Rejoignez le CESM sur :



[@CESMMarine](https://twitter.com/CESMMarine)



facebook.com/CESMMarine