

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 Juin 2019
Par Mr. Lavie Simon**

**PHARMACOLOGIE MARINE,
ENJEUX ET PERSPECTIVES**

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Docteur Philippe GERVOIS, Pharmacien, Maître de Conférences, HDR, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, laboratoire de Biochimie

Assesseur(s) : Docteur Thomas MORGENROTH, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, laboratoire de Droit et d'Économie de la Santé

Membre(s) extérieur(s) : Docteur Maxime DASSONNEVILLE, Pharmacien d'officine ; Docteur Gabrielle ROOSEN, Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier au CH Dron

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 26 Juin 2019
Par Mr. Lavie Simon**

**PHARMACOLOGIE MARINE,
ENJEUX ET PERPECTIVES**

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Docteur Philippe GERVOIS, Pharmacien, Maître de Conférences, HDR, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, laboratoire de Biochimie

Assesseur(s) : Docteur Thomas MORGENROTH, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, laboratoire de Droit et d'Économie de la Santé

Membre(s) extérieur(s) : Docteur Maxime DASSONNEVILLE, Pharmacien d'officine ; Docteur Gabrielle ROOSEN, Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier au CH Dron



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2

Président : Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président : Damien CUNY
Vice-présidente Formation : Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche : Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales : François-Olivier SEYS

Directeur Général des Services : Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe : Marie-Dominique SAVINA

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche : Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales : Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel : Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie : Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité : Christophe BOCHU
Responsable des Services : Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Monsieur le Docteur Philippe GERVOIS,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance pour votre soutien et accompagnement tout au long de la rédaction, votre disponibilité et votre implication m'ont été d'une grande aide. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Thomas MORGENROTH,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, je vous en suis très reconnaissant. Je tiens à vous remercier pour votre soutien pendant toutes ces années d'études et votre implication dans la vie étudiante et sportive de la faculté.

Monsieur le Docteur Maxime DASSONNEVILLE,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury, et aussi pour ton amitié sincère et durable.

Madame le Docteur Gabrielle ROOSEN,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury, pour tes précieux conseils sur le travail effectué. Et aussi pour ta gentillesse et bienveillance.

Mes parents,

Merci de m'avoir soutenu et donné l'opportunité de pouvoir réaliser de longues études en pharmacie. Vos carrières respectives dans le milieu médical m'ont donné l'envie de réaliser ces études. Les valeurs transmises et votre éducation m'ont aidé à devenir ce que je suis.

Ma sœur et mon frère,

Merci pour votre présence, gentillesse et les bons moments que nous avons passés ensemble.

Mes oncles, tantes, cousins

Merci à vous tous pour tous ces moments passés ensemble qui ont été précieux. Ces valeurs familiales sont pour moi essentielles dans ma vie.

Mes amis,

Merci pour tous ces moments inoubliables passés ensemble et votre présence pendant ces années. Je vous remercie pour votre amitié fidèle et sincère, dans les bons comme les mauvais moments. Vous êtes pour moi comme une seconde famille.

Merci à Eric qui m'a accompagné chaque jour tout au long de mes études.

Madame le Docteur Laurence TORCHY et Monsieur le Docteur Hervé WARTEL,
Merci de m'avoir accueilli et accompagné pour mes stages durant les études, vos conseils m'ont été précieux dans l'exercice de la pharmacie.

Laurie,

Pour ton soutien et ton aide précieuse dans la réalisation de cette thèse, pour ta patience et tes encouragements. Merci de me supporter tous les jours et pour les années à venir.

Liste des figures

Figure 1. Concentration des anions et cations les plus abondant dans l'eau de mer

Figure 2. Tableau des 20 principaux éléments chimiques marins

Figure 3. Absorption de la lumière dans l'eau de mer en fonction de la profondeur

Figure 4. Nombre total de nouveaux composés isolés de différentes sources d'organismes marins, 2001-2010

Figure 5. Tableau des caractéristiques des classes d'organismes photosynthétiques marins

Figure 6. Aspect général d'un spongiaire

Figure 7. Aspect général d'une ascidie

Figure 8. Aspect général d'un bryzoaire cyclostome et d'un bryzoaire chilostome

Figure 9. Schéma d'un mollusque ancestral

Figure 10. Nombre de nouveaux composés bioactifs isolés d'organismes marins par décennie depuis 1970 (Ferdous Mehbub & co. 2014)

Figure 11. Tableau du portefeuille des médicaments inspirés du milieu marin ([Medhi Bennidir](#) 10/2017)

Figure 12. Structure de la céphalosporine C

Figure 13. *Eunicella cavolinii*

Figure 14. Cytarabine

Figure 15. Vida A et Zovirax

Figure 16. Photo de *Conus magus*

Figure 17. Schéma du mode d'action du ziconotide dans la moelle épinière

Figure 18. Photo Prialt®

Figure 19. Structure du ziconotide

Figure 20. Études sur le ziconotide en double-aveugle contrôlées par placebo de 2000 à 2006

Figure 21. Études ouvertes sur le ziconotide entre 1997 et 2006

Figure 22. *Ecteinascidia turbinata*

Figure 23. Structure Trabectédine et cyanosafracine B

Figure 24. Structure trabectédine

Figure 25. Rappel sur le cycle cellulaire

Figure 26. Structure Bryostatine 1

Figure 27. Test MMSE (comporte ce texte et un dessin à reproduire et faire ce qui est indiqué en fermant les yeux)

Figure 28. Structure de la Dolastatine 10

Figure 29. Structure d'*Arenicola marina*

Introduction.....	15
1ere Partie : Présentation du milieu marin	17
1.1. Spécificité de l'eau de mer.....	17
1.1.1. Caractéristiques générales.....	17
1.1.2. Spécificité chimique.....	17
1.1.3. Spécificité optique.....	19
1.2. Généralités sur les substances d'intérêt pharmacologique	20
1.2.1. Méthodes de recherches.....	20
1.2.2. Notion métabolites primaires et secondaires.....	21
1.3. Biodiversité végétale	23
1.3.1. Les algues bleues ou Cyanobactéries.....	25
1.3.2. Les algues vertes.....	26
1.3.3. Les algues rouges.....	26
1.3.4. Les algues brunes.....	27
1.4. Biodiversité animale.....	28
1.4.1. Spongiaires.....	28
1.4.2. Ascidies.....	30
1.4.3. Bryozoaires.....	32
1.4.4. Mollusques.....	33
2eme Partie : Acquis en pharmacologie marine, exemple de molécules déjà connues et utilisées en tant que médicaments	36
2.1 Base de la pharmacologie marine	36
2.2 Découverte de la céphalosporine	40
2.2.1 Utilisations actuelles.....	41
2.3 Arabinosylcytosine et Arabinosyladénine	41
2.3.1 Découverte, isolement, synthèse.....	41
2.3.2 Intérêt de cette découverte.....	42
2.3.3 Utilisations actuelles.....	43
2.4 Ziconotide	45
2.4.1 Découverte/Synthèse.....	45
2.4.2 Mécanisme d'action.....	46
2.4.3 Utilisations actuelles.....	48
2.4.4 Intérêts et Essais cliniques.....	49
2.5 Ecteinascidine 743.....	57
2.5.1 Découverte / synthèse.....	57
2.5.2 Mécanisme d'action.....	58
2.5.3 Utilisations actuelles.....	60
2.5.4 Intérêt et essais cliniques.....	62
3eme partie : Perspectives et exemples de molécules en cours d'études précliniques et cliniques	66
3.1 Bryostatine	66
3.1.1 Découverte/synthèse.....	66
3.1.2 Structure et mécanisme d'action.....	67
3.1.3 Essais précliniques et cliniques.....	68
3.2 Dolastatine 10	75
3.2.1 Découverte/synthèse.....	75
3.2.2 Structure et mécanisme d'action.....	75
3.2.3 Essais cliniques et perspectives.....	76
3.3 HEMO2life.....	77
3.3.1 Découverte.....	77
3.3.2 Essais et intérêts.....	78
Conclusion	80
Bibliographie.....	82

Introduction

Dès l'Antiquité l'océan a été une source de fascination pour l'Homme. Ce dernier l'exploite depuis toujours, bien avant l'invention des navires, avec la pêche de poissons, crustacés, coquillages et la récolte d'algues.

Dans un premier temps les produits marins ont été utilisés pour l'alimentation, puis, le « materia medica » chinois décrit des préparations à but thérapeutique composées de produits marins.

Cependant la majorité des médicaments utilisés de nos jours est essentiellement tirée du milieu terrestre. (B.BANAIGS L. C., 1985)

La Terre est à majorité recouverte d'eau (70%) et c'est à l'intérieur des océans, de profondeur moyenne de 3,8km, que la vie est apparue. Le problème est l'accessibilité, en effet 75% des surfaces immergées sont à plus de 3km de profondeur.

Les parties les plus riches au niveau biologique représentent 8% de la surface totale, cela est peu mais correspond tout de même à une surface comprise entre 25 et 30 millions de km². (KORNPROBST, 2005)

Les recherches de molécules biologiquement actives ont débuté dans les années 1960.

Plusieurs pays ont lancé des programmes de recherche sur le milieu marin, notamment :

- USA : National Sea Grant Programm
- France : CNEXO, SNOM

Plusieurs projets ont été abandonnés, mais les américains ayant maintenu le leur ont découvert de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique dans les années 1980.

Le début des années 1990 marque un regain d'intérêt pour la recherche marine en France.

Au cours de cette thèse nous verrons d'abord la description du milieu marin et les différentes espèces qui en font partie (de façon succincte), puis dans un deuxième point nous verrons quelques exemples de molécules ayant prouvé leur efficacité et

ayant obtenu une AMM et enfin nous verrons quelques exemples de molécules en cours d'études précliniques et cliniques.

1ere Partie : Présentation du milieu marin

1.1. Spécificité de l'eau de mer

1.1.1. Caractéristiques générales

La salinité est le caractère essentiel de l'eau de mer, c'est la quantité des résidus solides (en grammes) contenus dans un kilogramme d'eau de mer, quand tous les carbonates ont été transformés en oxyde, le brome et l'iode remplacés par le chlore et que toute la matière organique a été oxydée.

La concentration moyenne de sel dans l'océan est de 35‰, légèrement plus basse aux pôles et plus élevée aux tropiques.

Cela représente 48 millions de milliards de tonnes sur l'océan entier. Certaines propriétés sont modifiées par rapport à l'eau douce, comme la densité, le point de congélation. L'absorption de la lumière et la viscosité ne sont pas impactées de manière significative par la présence de sel, mais la conductivité et la pression osmotique sont dépendantes de la quantité de sel présente.

La température varie entre 30°C et -2°C en surface, en profondeur la température est considérée comme constante à plus de 1000m. (3°C) (KORNPROBST, 2005) (Lecalve)

1.1.2. Spécificité chimique

Dans le paragraphe précédent nous avons défini la salinité. Le chlorure de sodium n'est qu'un des nombreux sels composant la solution, six ions majeurs entrent dans la composition de 99% des sels dissous dans l'eau de mer.

Il s'agit des ions sodium, chlorure, sulfate, magnésium, calcium, et potassium, comme nous pouvons le voir sur la Figure 1.

Espèces	Concentrations*	
	g kg-soln ⁻¹	mol kg-soln ⁻¹
ion sodium Na ⁺	10,77	0,4685
ion magnésium Mg ²⁺	1,290	0,05308
ion calcium Ca ²⁺	0,4121	0,01028
ion potassium K ⁺	0,399	0,01021
ion strontium Sr ²⁺	0,0079	0,000090
bore total B(OH) ₃ + B(OH) ₄ ⁻	0,0045	0,00042
ion chlorure Cl ⁻	19,354	0,54591
ion sulfate SO ₄ ²⁻	2,712	0,02823
hydrogénocarbonate HCO ₃ ⁻ + carbonate CO ₃ ²⁻	0,118 – 0,146	0,00194 – 0,00240
ion bromure Br ⁻	0,0673	0,000842
ion fluorure F ⁻	0,0013	0,00007

Figure 1 : Concentration des anions et cations les plus abondants dans l'eau de mer

Les ions Na⁺ et Cl⁻ représentent tout de même 50% du total de la concentration en sel.

Certains composés ne pourront être détectés qu'une fois qu'ils auront été accumulés par des organismes marins, c'est notamment le cas du cobalt (homard et moules), du plomb (cendres d'organismes marins), du nickel dans certains mollusques et de l'iode (*Laminaria* genre).

On retrouve tous les éléments chimiques dans l'eau de mer, le tableau suivant montre les 20 éléments les plus retrouvés.

Ordres de grandeur	Éléments	ppm	Ordres de grandeur	Éléments	ppm
> 10 ³	Cl	18 980	de 10 à 1	B	5,00
	Na	10 560		Si	4,00
	Mg	1 275		F	1,50
de 10 ³ à 10 ²	S	885	de 1 à 10 ⁻¹	N	0,70
	Ca	400		Al	0,50
	K	380		Rb	0,20
de 10 ² to 10	Br	65	de 10 ⁻¹ à 10 ⁻²	Li, P	0,10
	C	30		Ba, I	0,05
	Sr	15		As	0,02

Figure 2 : Tableau des 20 principaux éléments chimiques marins

La concentration en CO₂ (gaz dissous) est soixante fois plus élevée dans la mer que dans l'air, « l'océan apparaît comme un régulateur de la teneur en CO₂ de l'atmosphère ».

La proportion des éléments les plus importants est quasiment la même en fonction du lieu.

L'azote est présent sous forme inorganique, comme le carbone, c'est à dire azote gazeux, dissous et sels divers.

Le silicium est peu présent dans l'eau de mer contrairement à la croûte terrestre, il compose sous forme de silice l'exosquelette des diatomées et l'endosquelette des éponges. (KORNPROBST, 2005)

1.1.3. Spécificité optique

À l'image du milieu terrestre, les « végétaux » sont la base des chaînes alimentaires du milieu marin, et la photosynthèse permet leur développement.

Pour rappel, la photosynthèse est le processus bioénergétique qui permet aux plantes, aux algues et à certaines bactéries de synthétiser de la matière organique à partir de la lumière du soleil.

Bilan simplifié de la photosynthèse :



C'est donc une réaction dépendante de la lumière, or la présence de lumière est dépendante des propriétés optiques de l'eau. L'eau est un milieu très absorbant, surtout au niveau des infrarouges, mais malgré les sels qui sont abondants dans l'eau de mer, le spectre d'absorption d'une eau de mer claire n'est pas impacté par leur présence en comparaison à l'eau distillée.

La diffusion de la lumière est un phénomène physique que l'on rencontre lorsque l'on a deux milieux non homogènes, ou avec la présence de particules en suspension. L'eau nous paraît bleue car le jaune et le rouge sont absorbés très rapidement en

quelques mètres et les longueurs d'ondes absorbées plus profondément sont le bleu et le vert.

L'atténuation de la lumière sous l'eau est due à l'absorption principalement et, est fonction de la longueur d'onde, et des caractéristiques physiques et chimiques de l'eau.

(Lecalve)

Profondeur (mètre)	Absorption (%)
0	0
1	60
2	75
10	86
20	93
40	98

Figure 3. Absorption de la lumière dans l'eau de mer en fonction de la profondeur

Comme montre la Figure 3, l'absorption de la lumière est très rapide, dès le premier mètre de profondeur l'intensité lumineuse est réduite de plus de la moitié. (KORNPROBST, 2005)

Ceci va avoir un certain impact sur le monde vivant sous marin, effectivement les algues ont besoin de lumière pour effectuer la photosynthèse et donc on ne les retrouvera quasiment plus en dépassant 30 mètres de profondeur.

1.2. Généralités sur les substances d'intérêt pharmacologique

1.2.1. Méthodes de recherches

Il y a trois moyens utilisés pour rechercher de nouveaux composés à potentiel pharmacologique :

- l'étude des toxines et des venins : c'est une méthode qui arrive en bout de course car on connaît déjà la plupart des espèces qui en ont, celles ci sont identifiées et étudiées.
- le criblage (screening) : c'est une méthode qui permet d'effectuer un tri parmi des substances naturelles ou synthétiques dont on ignore les propriétés pharmacologiques. Seules sont présélectionnées les molécules qui présentent une activité intéressante.
- Recherche grâce à l'activité « antifouling ». Le fouling peut être défini comme une colonisation dans le milieu marin, les organismes s'accrochent sur une structure (exemple coque de bateaux). L'antifouling est la capacité d'une espèce à empêcher la colonisation de son milieu par d'autres espèces, de nombreux invertébrés marins vivent fixés sur un substrat et n'ont pas de moyens physiques pour se protéger. Les éponges ou les ascidies par exemple, seraient donc des espèces capables de sécréter des substances chimiques pour préserver leur place. Ce sont donc leurs métabolites secondaires qui auraient une activité antifouling vis à vis des bactéries, champignons etc. (Lecalve) (Aquaportail) (B.BANAIGS L. C., 1985) (Universalis) (A.CHOUIKHI)

1.2.2. Notion métabolites primaires et secondaires

Il est important de définir en quoi les métabolites secondaires tiennent une place centrale dans le milieu marin.

Les métabolites primaires sont les métabolites issus des réactions nécessaires à la survie de la cellule et à sa reproduction (Acides aminés, sucres...). Par exclusion les métabolites secondaires n'appartiennent pas au métabolisme primaire, ce sont des substances non essentielles très diverses (terpènes, alcaloïdes...) qui sont synthétisés dans plusieurs buts, comme la défense, la communication entre les individus (on parle d'écomone, dont font partie les phéromones). (DG., 2011) (dictionnaire)

Ce sont souvent les métabolites secondaires qui intéressent beaucoup les chercheurs. Ces métabolites issus du monde marin se démarquent car ils possèdent souvent un élément chimique ou une structure qui ne se rencontre pas ou peu dans les molécules chimiques issus du monde terrestre. En effet, les 20 éléments

chimiques les plus abondants (tableau 2) sont retrouvés dans les métabolites des organismes marins, ce qui fait d'eux des molécules exclusives au monde marin.

D'après le docteur Kingston (chercheur au département de chimie du Virginia Polytechnic Institute and State University), les métabolites secondaires sont des molécules biologiques qui peuvent être considérées comme les produits d'un procédé de «chimie combinatoire naturelle de mère nature ». Soit parce qu'ils sont issus de gènes qui ont souvent été "mélangés" entre les taxons, soit parce qu'ils sont les produits de ce que l'on peut appeler «co-métabolisme» par lequel une molécule est synthétisée par un organisme puis modifiée par un autre. (DG., 2011)

Les molécules qui possèdent une activité biologique contiennent souvent au moins un atome d'azote, c'est pourquoi les recherches sont plus importantes au niveau des groupes qui possèdent cet atome d'azote dans leurs métabolites.

Pour la présentation des organismes marins nous allons nous limiter uniquement à ceux qui possèdent le plus de métabolites avec un atome d'azote, ou des métabolites avec une structure particulière, le but n'étant pas de faire une encyclopédie, mais d'avoir un regard global sur le monde marin et son potentiel en terme d'utilisation des molécules à des fins pharmacologiques. Ci-dessous nous pouvons voir le nombre de molécules découvertes entre 2001 et 2010 dans les différents phylums. (Figure 4)

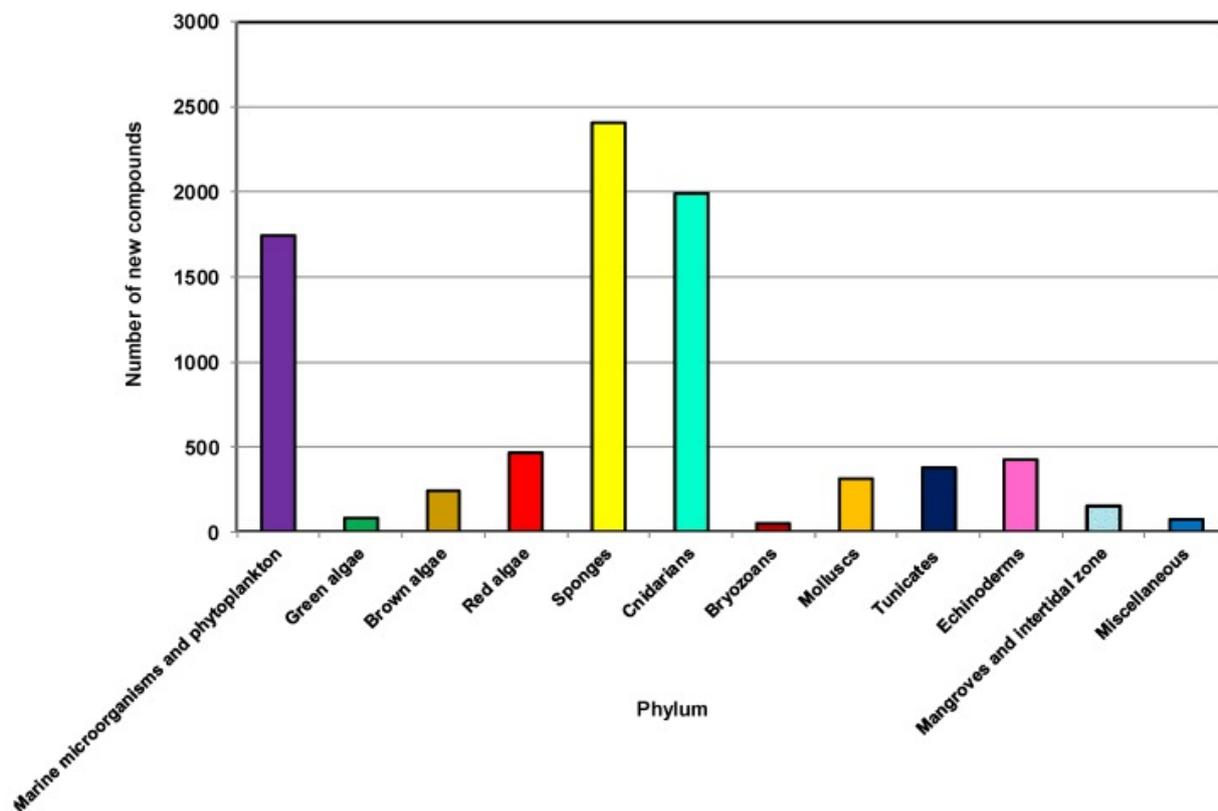


Figure 4. Nombre total de nouveaux composés isolés de différentes sources d'organismes marins, 2001-2010

1.3. Biodiversité végétale

On a vu que dans le milieu marin il y a un phénomène important qui est l'absorption assez rapide de la lumière. Dès lors, il paraît logique que la plupart des végétaux marins sont présents majoritairement sur les côtes et quasiment absents en profondeur, sauf à de rares exceptions (notamment mer des caraïbes).

Les algues sont les végétaux les plus anciens, leur appareil végétatif est appelé le thalle (sauf algues bleues groupe particulier). Le thalle peut être uni- ou pluricellulaire.

Les algues ne sont pas un ensemble homogène, on retrouve plusieurs voies d'évolution indépendantes. En simplifiant, pour les algues marines, qui sont celles qui nous intéressent ici, on peut considérer quatre groupes principaux selon les pigments qu'elles contiennent, qui sont les algues rouges, les algues brun-dorées, les algues vertes, et les algues bleues ou les cyanobactéries, qui sont plus proches des bactéries.

On peut distinguer deux groupes selon la taille :

Les macroalgues (algues vertes, brunes et rouges) que l'on retrouve dans les eaux peu profondes sont des algues qui vivent généralement fixées sur un support (Sauf les sargasses, dans la mer du même nom).

Le terme macroalgue signifie que ces populations sont des organismes pluricellulaires.

Les microalgues, ce sont les algues qui composent le phytoplancton, elles sont présentes dans les zones superficielles où elles font leur photosynthèse. Ex cyanobactéries ; diatomées, dinoflagellés (algues unicellulaires).

Le phytoplancton se définit comme étant l'ensemble des organismes végétaux vivant en suspension dans l'eau et autotrophes vis à vis du carbone.

On distingue quatre classes d'algues :

Nous avons d'un côté les organismes procaryotes représentés majoritairement par les cyanobactéries ou algues bleues, l'autre groupe étant les prochlorophytes. Et d'un autre côté les organismes eucaryotes qui comprennent les algues rouges, algues brunes et algues vertes.

La taille des algues est très hétérogène, elle varie du micromètre jusqu'à plusieurs dizaines de mètres pour certaines.

Les algues sont « les plantes de la mer », comme elles, elles possèdent des pigments de chlorophylle qui leur permettent d'effectuer la photosynthèse.

(J.CABIOCH, 2014)

La Figure 5 présente ces différents groupes et leurs principales caractéristiques.

	Chlorophylle	Pigments surnuméraires	Polysaccharide de réserve	Polysaccharide de soutien
Algues bleues	A	β -carotène xanthophylles	Cyanophycine (amidon particulier)	Peptidoglycane a base d'acide muramique
Algues brunes	A et C	β -carotène xanthophylles	Laminarane et chrysolaminarane	Cellulose, acide alginique, fucoïdanes
Algues rouges	A	A et β carotène xanthophylles phycobiline	Amidon floridéen, floridoside	Cellulose, carraghénans, agars
Algues vertes	A et B	β -carotène xanthophylles	amidon	cellulose

Figure 5. Tableau des caractéristiques des classes d'organismes photosynthétiques marins

1.3.1. Les algues bleues ou Cyanobactéries

Ce sont des microorganismes à mi-chemin entre la plante et la bactérie. Elles sont unicellulaires, sans noyau, ce sont donc des procaryotes. Elles sont autotrophes pour le carbone et possèdent la chlorophylle a et des pigments surnuméraires : phycocyanine, phycoérythrine. Leur réserve glucidique est le glycogène (comme chez les animaux). Elles participent à des symbioses, et sont riches en protéines.

Elles seraient à l'origine du chloroplaste des cellules végétales. La théorie endosymbiotique est la suivante : une cellule eucaryote aurait phagocyté une cyanobactérie et donné ainsi naissance à un chloroplaste à double membrane dans la cellule. Ce qui serait le point de départ de la lignée verte.

Exemple d'une cyanobactérie : Spiruline

Plusieurs molécules issues des cyanobactéries ou des symbioses dont elles font partie sont étudiées comme agents anticancéreux.

1.3.2. Les algues vertes

Les chlorophytes sont les premiers organismes pluricellulaires apparus et l'évolution a conduit aux végétaux supérieurs.

On les retrouve jusqu'à 25 mètres de profondeur mais la plupart du temps avant 10 mètres de profondeur.

Elles possèdent les chlorophylles a et b, ainsi que le β -carotènes, des xanthophylles et leur polysaccharide de réserve est l'amidon. Leur polysaccharide de soutien est la cellulose. Les végétaux terrestres sont des descendants de cette lignée d'algues, tandis que les algues brunes et rouges n'ont pas de descendance terrestre, ce qui explique en partie que certaines molécules issues de végétaux sont exclusives au monde marin.

1.3.3. Les algues rouges

Les métabolites primaires et secondaires sont totalement différents de ceux des algues vertes. Ce sont des algues très souvent de petite taille mais qui peuvent être retrouvées à de grandes profondeurs.

Elles possèdent les chlorophylles a et d masquées par un pigment présent en grande quantité qui est la phycoerythrine.

Leur polysaccharide de réserve est l'amidon floridéen, c'est un polymère dont la structure est intermédiaire entre l'amylopectine et le glycogène.

Elles possèdent plusieurs polysaccharides matriciels : la cellulose, les carraghénanes et agars. Ces deux derniers sont utilisés en pharmacie ce sont des excipients : gélifiants, stabilisants ou épaississants (on trouve de l'acide kaïnique dans certaines d'entre elles comme *Digenea simplex*, qui est utilisée en neurobiologie (excitotoxine)).

Les polysaccharides des algues rouges (carraghénane et analogues) présentent souvent des activités antivirales, ce qui représente des possibilités de développement. (KORNPROBST, 2005)

1.3.4. Les algues brunes

Les algues brunes sont des macroalgues, on les retrouve plus souvent dans les eaux froides et tempérées. Elles vivent attachées à un substrat, leur thalle est formé de trois parties : crampon (pour s'accrocher), la stipe et la fronde. C'est dans cette classe que l'on retrouve les Sargasses.

Elles sont souvent de grande taille, certaines d'entre elles mesurent plusieurs dizaines de mètres. On les retrouve entre 10 et 20m de profondeur dans des eaux agitées.

Elles possèdent les chlorophylles a et c et le β -carotène, la fucoxanthine, l'acide alginique.

Comme les algues rouges, leurs polysaccharides sulfatés peuvent présenter des possibilités pour la recherche, ceux des algues brunes présentent des activités antitumorales, anticoagulantes et immunomodulatrices.

(J.CABIOCH, 2014) (P.HAYWARD, T.NELSON-SMITH, & C.SHIELDS, 2009)
(DUPONT, 2008-2009)

Exemples d'applications en pharmacie :

Les alginates sont utilisés de plusieurs façons :

- Excipients : en présence d'eau, l'acide alginique gonfle et permet ainsi une libération rapide du principe actif contenu dans le médicament.
- Pansement et compresses :
 - Algostéril® : compresses et mèches stériles composées d'alginate de calcium ayant des propriétés cicatrisantes hémostatiques diminuant le risque infectieux.
 - Coalgan® : mèches stériles composées de fibres d'alginate de calcium. C'est un hémostatique local très couramment utilisé, notamment en cas d'épistaxis.
 - Gaviscon® : médicament contre le reflux gastro-œsophagien composé d'alginate de sodium et de bicarbonate de sodium.

1.4. Biodiversité animale

Une chose est notable au niveau de la biodiversité animale. Sur terre on recense 85% des espèces animales connues mais seulement 20% des ordres, en revanche dans l'océan on ne recense que 15 % des espèces connues mais 80% des ordres.

Ce chiffre montre qu'on a beaucoup plus d'individus qui seront éloignés d'un point de vue biologique (phylogénétique) dans l'évolution. Effectivement, l'évolution des espèces a débuté dans le milieu aquatique, et seule une partie des phylums a évolué pour s'adapter à la vie terrestre. (ALIOUAT, 2008-2009) (KORNPROBST, 2005)

Cela signifie qu'on va trouver une grande variabilité de molécules différentes d'une espèce à une autre. Et surtout des molécules exclusives au monde marin comme beaucoup d'ordres n'ont pas de descendance terrestre.

1.4.1. Spongiaires

Ce sont des métazoaires diploblastiques. Leur anatomie est archaïque, sans symétrie. Ce sont des espèces aquatiques et microphages. Ce sont des animaux immobiles qui vivent fixés et filtrent l'eau pour en extraire les éléments nutritifs, ils possèdent des cellules spécialisées qui sont les choanocytes dont le rôle consiste à assurer une circulation de l'eau dans l'éponge. Les choanocytes constituent l'endoderme des éponges. La paroi externe, le pinacoderme, est percée de pores inhalant qu'on appelle ostium. L'eau circule vers l'endoderme et arrive vers l'oscule. Les éléments minéraux qui constituent le squelette sont appelés spicules. La Figure 6 présente l'aspect général des spongiaires.

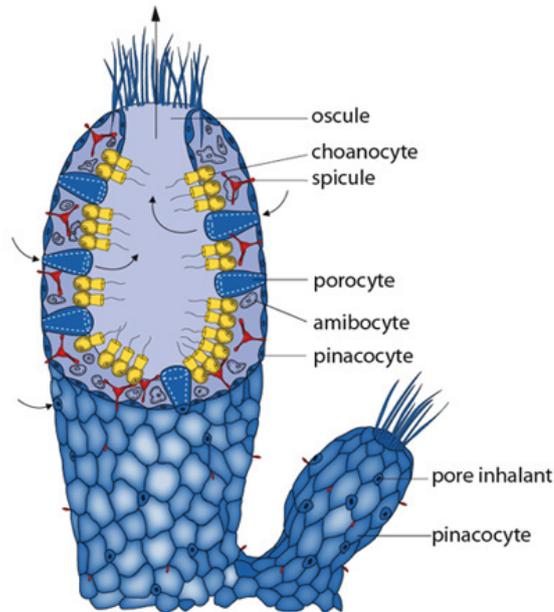


Figure 6. Aspect général d'un spongiaire

(UCLOUVAIN)

On distingue trois lignées qui se différencient par la structure de leurs spicules :

- les démosponges

Leurs spicules sont siliceux, leur squelette est en partie constitué de spongine, qui est une protéine fibreuse, comme la kératine. Le groupe des démosponges contient plus de 90% des espèces répertoriées.

- les hexactinellides

Leurs spicules sont siliceux et ont trois axes, on parle d'haxactines et ne possèdent pas de choanodermes ni de pinacodermes. On les retrouve en profondeur.

- les éponges calcaires

Leurs spicules sont calcaires.

(ALIOUAT, 2008-2009)

Les éponges représentent une importante source de nouvelles molécules. De par leur nature d'animaux fixes, immobiles et creux, on va retrouver un certain nombre de symbiose avec différents organismes. Certains vont vivre dans l'éponge comme des crustacés qui profitent de l'abri offert, mais on va surtout avoir de nombreuses bactéries et cyanobactéries qui vont vivre en symbiose avec les

éponges. Ceci peut expliquer l'originalité et la variabilité de leurs métabolites, car ils peuvent provenir de l'éponge directement, ou des bactéries symbiotiques ou du résultat de la symbiose éponge-bactérie (KORNPROBST, 2005). Les éponges et les ascidies sont les seuls métazoaires avec lesquels on a retrouvé une symbiose avec des cyanobactéries.

1.4.2. Ascidies

Les ascidies sont des organismes deutérostomiens (la bouche apparaît après la formation de l'anus au niveau de l'embryon), ces animaux possèdent une symétrie bilatérale et font partie du super embranchement des Chordés. La corde est une structure rigide dorsale qui se situe entre le système nerveux (dorsal) et le tube digestif (ventral). Les chordés possèdent fentes branchiales au niveau du pharynx.

On a donc un axe dorso ventral, la corde constitue un endosquelette, qui deviendra la colonne vertébrale chez les vertébrés. Ils appartiennent à l'embranchement des urocordés, chez lesquels la corde est caudale au stade larvaire. La larve est aquatique, libre et nageuse, tandis que l'adulte est lui aussi aquatique mais a un mode de vie fixé sur les roches, coques de bateaux, algues.

Ces animaux possèdent un tégument constitué de tunicine (riche en cellulose) qui permet la fixation et sert d'abri, on retrouve aussi des polysaccharides sulfatés, des protéines (élastine, collagène).

Les adultes vivent soit en colonies, soit de façon solitaire.

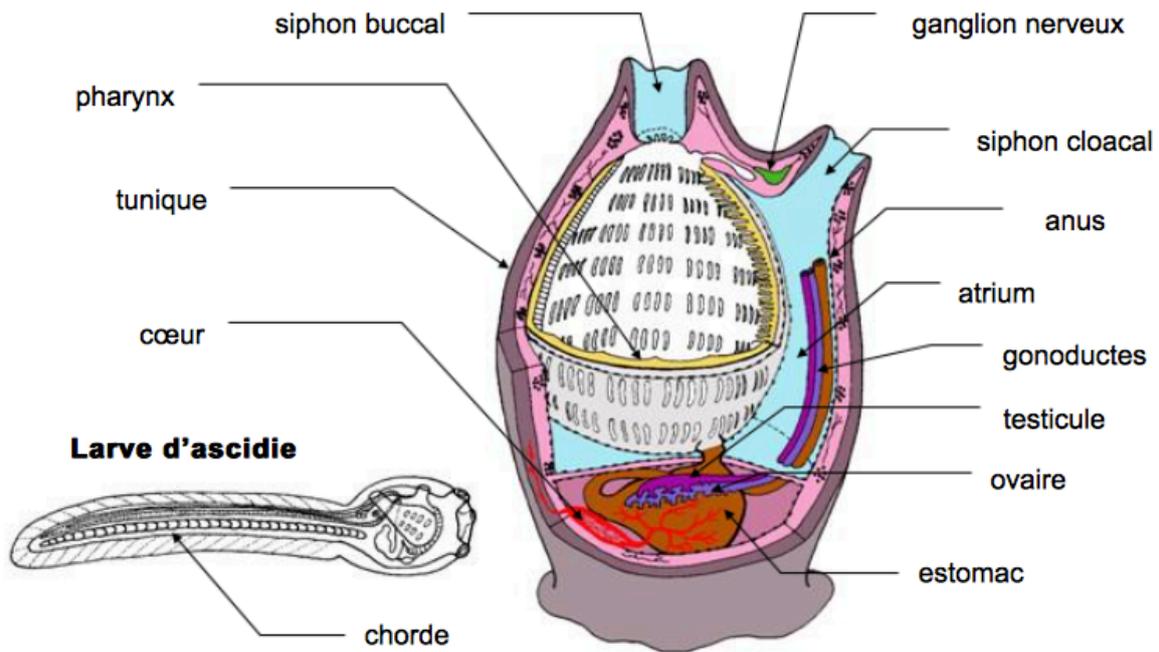


Figure 7. Aspect général d'une ascidie

Ce sont des animaux filtreurs microphages, comme on peut le voir sur la Figure 7, on va avoir un circuit de l'eau dans l'ascidie. L'eau va entrer par le siphon buccal et va être filtrée au niveau du pharynx, des cellules ciliées assurent son trajet, les nutriments vont se diriger vers l'estomac et l'eau va se diriger dans une cavité péribranchiale. Les fentes branchiales assurent la fonction respiratoire et nutritive. L'anus se situe dans la cavité péribranchiale, les déchets et l'eau vont être redirigés vers le siphon cloacal et être ainsi évacués.

Ce sont des animaux hermaphrodites, on peut avoir une reproduction sexuée ou asexuée, par bourgeonnement chez les espèces coloniales.

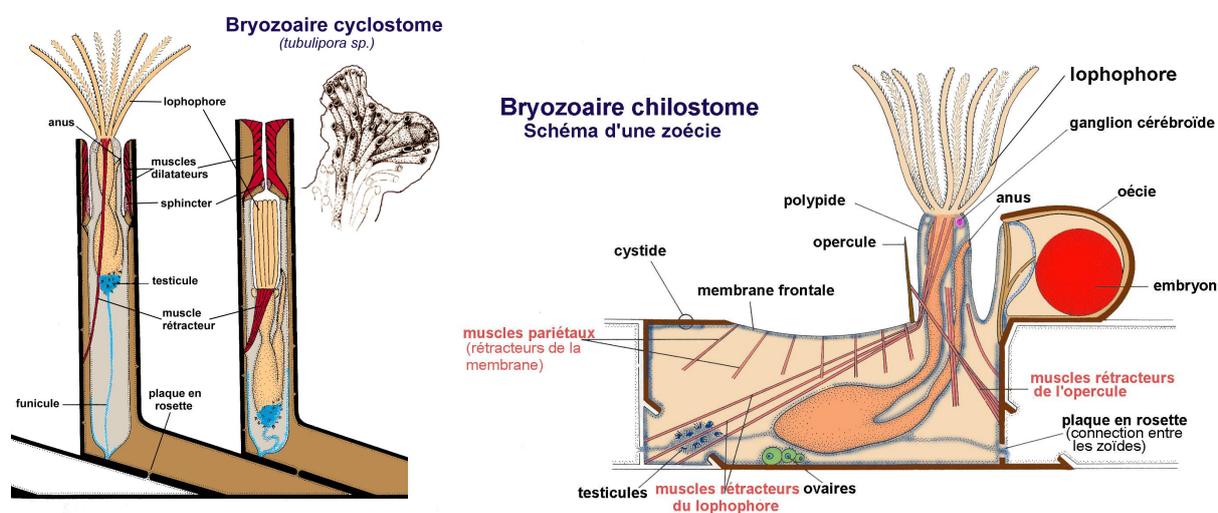
Dans leurs métabolites secondaires, on retrouve beaucoup d'alcaloïdes possédant des activités antitumorales ou antivirales. (Les ascidies sont les seuls animaux chez qui on n'a pas retrouvé de tumeurs. Nous n'en avons pas trouvé chez le requin non plus, mais pour celui-ci cela s'est avéré faux récemment).

Les ascidies fixées peuvent accueillir des symbiotes chez certaines espèces, qui peuvent être des cyanobactéries, comme pour les éponges. (ALIOUAT, 2008-2009) (Mer-littoral.org) (A.BEAUMONT, P.CASSIER, & D.RICHARD, 2009)

1.4.3. Bryozoaires

Bryzoaire signifie « Animaux mousse ». Les bryozoaires sont des organismes de petite taille qui vivent uniquement en colonies. Ce sont des animaux mous qui vivent dans un squelette composé de nombreuses loges. La colonie est la partie visible qui est constituée de plusieurs centaines de zoïdes. Les zoïdes (ou zoécie) ont une taille de l'ordre du millimètre, leur forme se ressemble d'une espèce à l'autre mais c'est la colonie qui va prendre un aspect différent selon l'espèce. On trouve des formes dressées, encroûtées ou encore d'autres qui ont l'aspect d'arbustes.

Ce sont des lophophoriens, ils se nourrissent à l'aide d'un lophophore : c'est une sorte d'anneau portant des tentacules ciliées qui se situe autour de la bouche du zoïde. C'est aussi grâce à lui que le zoïde respire. Selon les différents groupes on trouve différents types de zoïdes, ci dessous sur la Figure 8, deux exemples de zoïdes :



On trouve deux parties, le cystide et le polypide. Le cystide est un exosquelette qui a une structure qui permet de protéger le polype en cas de danger (chitineuse ou calcaire). Les plaques en rosette permettent les interactions parmi les zoïdes composant la colonie, échange de messages nerveux ou échanges alimentaires entre les individus.

Comme les ascidies ce sont des animaux filtreurs, les tentacules des lophophores permettent de capturer et d'amener des organismes planctoniques. On a ensuite une digestion et élimination des déchets par l'anus.

Au niveau de la reproduction on aura une reproduction principalement asexuée par bourgeonnement, permettant d'agrandir les colonies. Leur reproduction sexuée crée un œuf qui est libre dans l'eau puis se fixera sur un substrat et créera une nouvelle colonie. (DORIS (Données d'Observation pour la Reconnaissance et l'Identification de la faune et la flore Subaquatiques)) (Université libre de Bruxelles)

1.4.4. Mollusques

Les mollusques constituent un groupe varié, c'est le groupe que l'on connaît plus facilement car on en consomme depuis longtemps.

Ils comprennent les eumollusques et les mollusques vermiformes. Ils possèdent un manteau et sécrètent du calcaire, leur structure buccale est chitineuse, c'est la radula (plusieurs rangées de petites dents). Ils ont un appareil circulatoire lacunaire (hémosquelette), l'appareil respiratoire est une branchie. Leur reproduction est sexuée.

Chez les eumollusques on distingue trois parties :

- la tête, qui comporte la bouche, des yeux et tentacules.
- Le pied, qui permet le déplacement
- Le manteau, il est replié, on parle de cavité palléale, il sécrète la coquille de protection.

Chaque sous embranchement à ses propres caractéristiques, la Figure 9 présente l'anatomie général du mollusque ancestral.

Schéma du mollusque ancestral

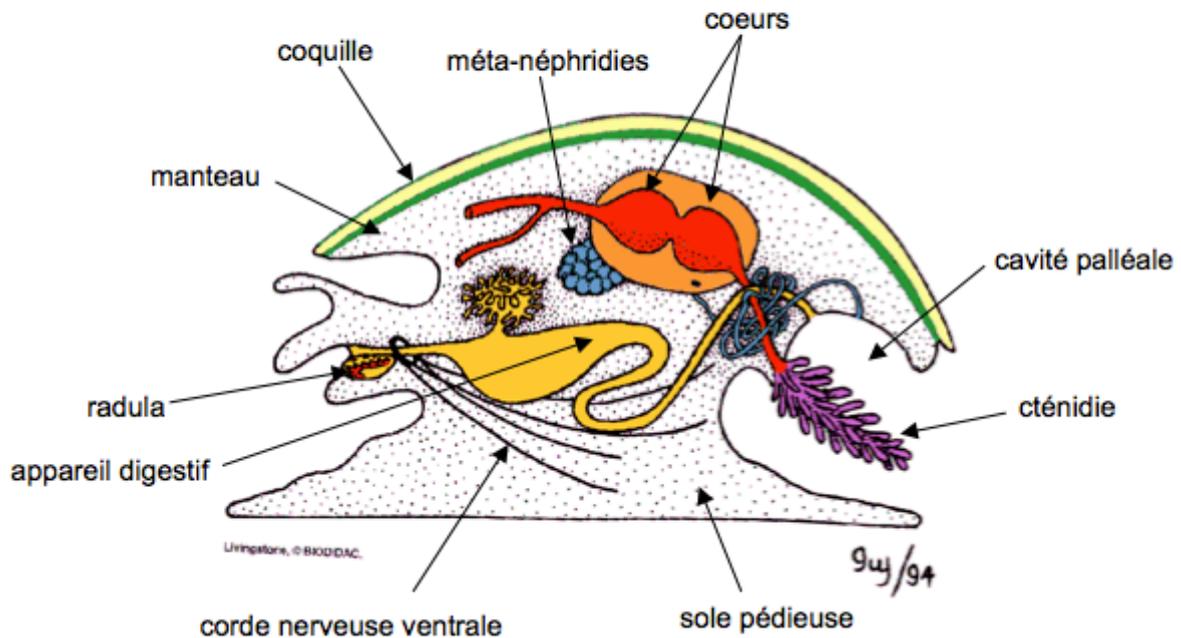


Figure 9. Schéma d'un mollusque ancestral

C'est un des plus grands groupes en nombre d'espèces.

Voici les différentes classes de mollusques marins :

- les polyplacophores ex : chiton commun

Il en existe 900 espèces, ils ont une coquille divisée en huit plaques. Les branchies se trouvent dans le repli palléal. Ce sont des animaux brouteurs d'algues qui vivent en eau peu profonde.

- les monoplacophores ex : neopilina

Ce sont les mollusques les plus archaïques.

- les prosobranches ex : bigorneau, patelle

Ils possèdent une coquille (généralement spiralée). Leurs branchies et anus se situent à l'avant. Ce sont des animaux herbivores comme la patelle ou carnivore, comme les cônes.

- les opisthobranches

Ce sont les « limaces de mer ». Ils vivent dans le plancton. Opisthobranchie signifie branchie à l'arrière du cœur, par opposition aux prosobranches. Ils sont céphalisés et mobiles. Leurs branchies et anus sont à l'arrière du cœur et ils ne possèdent pas de coquille. On retrouve des espèces herbivores et carnivores.

- les céphalopodes ex : seiche, calmar, pieuvre

Céphalopode signifie pied sur la tête. Leurs tentacules se situent dans le prolongement de la tête. Ils en ont 8 ou 10. Ils sont céphalisés et très mobiles. Ils sont cérébralisés, on a une soudure des ganglions nerveux protégés par un cartilage. Ils possèdent une aptitude à la mémorisation, ils ont un œil perfectionné et possèdent des cellules pigmentaires déformables (des espèces peuvent imiter un décor pour se cacher). Ce sont des animaux carnivores.

- les bivalves ex : moule, coque, huitre

Il en existe 12 000 espèces. Ils possèdent deux valves fermées par un ou deux muscles adducteurs. Ils n'ont pas de céphalisation. La circulation de l'eau se fait grâce à des cils. Ils possèdent deux orifices (siphons). Ils ont des organes sensoriels sur le rebord du manteau.

- les scaphopodes :

Il en existe 400 espèces, ils ont une coquille conique ouverte aux deux extrémités. Ce sont des animaux fouisseurs qui s'enfoncent dans le sédiment.

(ALIOUAT, 2008-2009) (Diversité & Evolution animale : Les non vertébrés, 2017)

2eme Partie : Acquis en pharmacologie marine, exemple de molécules déjà connues et utilisées en tant que médicaments

2.1 Base de la pharmacologie marine

L'étude de la pharmacologie marine est assez récente. Elle n'a réellement commencé que dans la seconde partie du XX^{ème} siècle. Mais très vite les moyens dont on disposait à l'époque ont été un frein dans la recherche, plusieurs projets ont été abandonnés, mais comme cela a été dit en introduction certains ont continué malgré tout leurs recherches, et depuis le début des années 1990 on note un réel regain d'intérêt pour l'étude des molécules issues du milieu marin. En France notamment, plusieurs programmes ont vu le jour.

La découverte de nouvelles molécules a considérablement augmenté depuis les 25 dernières années. Entre 1990 et 2010 plus de 10 000 molécules ont été découvertes. (Figure 10)

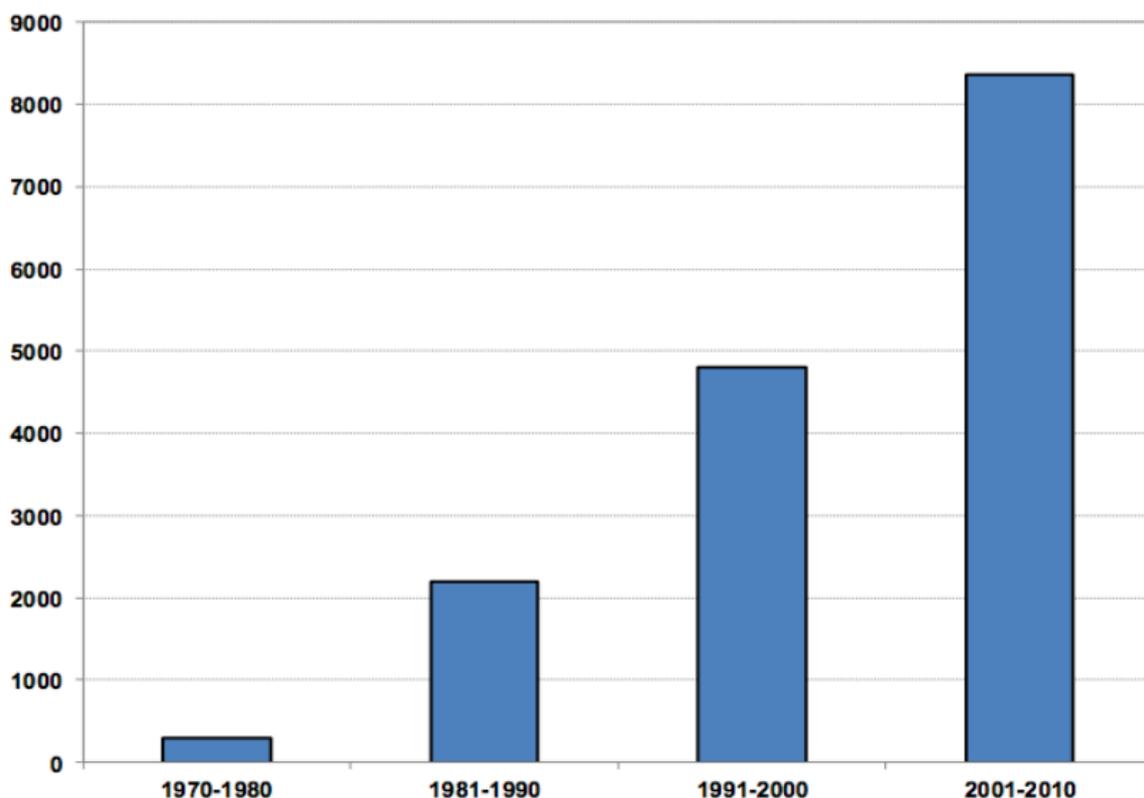


Figure 10. Nombre de nouveaux composés bioactifs isolés d'organismes marins par décennie depuis 1970 (Ferdous Mehbub & co. 2014)

Comme nous l'avons dit dans la première partie, la richesse du monde marin est due à la diversité des molécules rencontrées. On aura des effets thérapeutiques divers et souvent puissants. On a donc souvent un effet cytotoxique car la majorité des espèces que nous avons décrites dans la première partie sont fixes et ne possèdent pas ou peu de moyen de défense mécanique face à une autre espèce. On retrouve donc très souvent une activité cytotoxique à l'origine des effets qu'ont les métabolites secondaires des organismes marins.

De très nombreuses molécules issues du milieu marin possèdent des propriétés antivirales ou anticancéreuses, ce sont sur ces propriétés qu'on trouve le plus de travaux actuellement. Cependant on a aussi des propriétés antalgiques, antipaludéennes...

Nous allons voir dans cette partie ici plusieurs exemples de molécules, par ordre de découverte, qui sont issues du milieu marin et qui ont eu ou disposent encore actuellement d'une AMM.

La Figure 11 présente un aperçu des différentes molécules médicaments ou candidat médicaments issus du monde marin.

Tableau – Portefeuille des médicaments inspirés du milieu marin

Statut	DCI (ND)	Production	Source	Classe thérapeutique	Firme
AMM	Trabectédine (Yondelis®)	Hémisynthèse	Tunicien	Anticancéreux	PharmaMar
	Brentuximab védotine (Adcetris®)	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Seattle Genetics
	Mésylate d'éribuline (Halaven®)	Synthèse totale	Éponge	Anticancéreux	Eisai, Inc.
	Esters éthyliques d'acide gras oméga-3 (Omacor®)	Hémisynthèse	Poissons	Hypolipémiant	GSK
	Ziconotide (Prialt®)	Synthèse totale	Mollusque	Antidouleur	Elan Pharmaceuticals
	Cytarabine (Cytosar-U®, Aracytin®, DepoCyt®)	Synthèse totale	Éponge	Anticancéreux	Bedford Laboratories
Phase III	Plinabuline	Synthèse totale	Champignon	Anticancéreux	BeyondSpring Pharmaceuticals
	Plitidepsine (Aplidin®)	Synthèse totale	Tunicien	Anticancéreux	PharmaMar
	Lactate de squalamine	Synthèse totale	Requin	Anticancéreux	Ohr Pharmaceutical Inc
	Tétradotoxine (Tectin®)	Extraction	Poisson	Antidouleur	Wex Pharmaceutical Inc
	Glembatumumab védotine	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Wex Pharmaceutical Inc
Phase II	ABT-414EGFRvIII – MMAF	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	AbbVie
	DMXBA	Synthèse totale	Ver	Antipsychotique	Commentis
	SGN-CD19A	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Seattle Genetics
	Lurbnectédine	hémisynthèse	Tunicien	Anticancéreux	PharmaMar
	AGS-16C3F	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Agensys & Astellas Pharma
	Lifastuzumab védotine	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Genentech/Roche
	Pinatuzumab védotine	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Genentech/Roche
	Polatuzumab védotine	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Genentech/Roche

Tableau – Portefeuille des médicaments inspirés du milieu marin (suite)

Statut	DCI (ND)	Production	Source	Classe thérapeutique	Firme
Phase I	GSK2857916	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	GSK
	DSTP-3086 S	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Genentech/Roche
	ABBV-085	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	AbbVie
	ABBV-399	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	AbbVie
	ABBV-221	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	AbbVie
	ABBV-838	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	AbbVie
	ASG-67E	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Agensys & Astellas Pharma
	ASG-15ME	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Seattle Genetics
	Enfortumab védotine	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Seattle Genetics
	Bryostatine	Synthèse totale	Bryozoaire	Anticancéreux	Neurotrope BioScience
	Tisotumab védotine HuMax [®] -TF-ADC	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	GenMab
	Salinosporamide A (Marizomib [®])	Fermentation	Actinomycète marin	Anticancéreux	Triphase
	MLN-0264	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Millennium
	PM060184	Synthèse totale	Éponge	Anticancéreux	PharmaMar
SGN-LIV1A	Synthèse totale	Mollusque/ cyanobactérie	Anticancéreux	Seattle Genetics	

Figure 11 : Tableau du portefeuille des médicaments inspirés du milieu marins (Mehdi Beniddir 10/2017)

2.2 Découverte de la céphalosporine

Tout d'abord, historiquement en 1948 G.BROTZU (professeur d'hygiène à l'université de Cagliari en Italie) remarque que la fièvre typhoïde est moins virulente dans sa ville qu'ailleurs. Il prélève un échantillon de l'eau dans laquelle les jeunes de sa ville vont se baigner, à l'endroit où le système d'égout de sa ville se déverse dans la mer. Il découvre une molécule qu'il isole d'un champignon marin : *Cephalosporium acremonium*. Il a remarqué que les cultures produisaient des substances contre les bactéries à Gram-négatif et à Gram-positif. Et vers les années 1960 des chercheurs de l'Université d'Oxford ont isolé la céphalosporine C qui a une structure proche de la pénicilline.

(CC.MUNIZ, 2007)

C'est la première céphalosporine qui a vu le jour, on en est aujourd'hui à la quatrième génération.

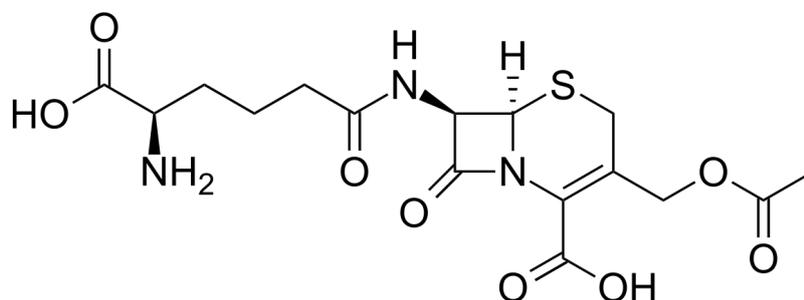


Figure 12. Structure céphalosporine C

2.2.1 Utilisations actuelles

Les céphalosporines sont des antibiotiques. Elles sont très courantes et utilisées dans plusieurs maladies infectieuses comme par exemple :

- Cefixime : Utilisé principalement en relais per os dans les pyélonéphrites de la femme.
- Cefpodoxime : sinusite aigüe bactérienne, angine à streptocoque A, exacerbation bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), pneumopathies, otites moyennes aiguës.
- Ceftazidime : Traitement de première intention dans les infections documentées *Pseudomonas* résistants à la Ticarcilline et sensibles à la Ceftazidime. Traitement probabiliste des infections sévères (neutropénie fébrile, VIH <200mm³ CD₄, réanimation).
- Ceftriaxone : utilisé dans les méningites, les pyélonéphrites, et les infections pulmonaires graves

Puis à la même époque W.BERGMANN a découvert dans une éponge des caraïbes, *Cryptotethya crypta*, une molécule proche des bases puriques de l'ADN. (B.BANAIGS, 2013)

2.3 Arabinosylcytosine et Arabinosyladénine

2.3.1 Découverte, isolement, synthèse

En 1951, W.BERGMANN et R.FEENEY ont découvert deux molécules dont les structures sont proches des bases puriques qu'on retrouve dans les acides nucléiques. Ces molécules sont la spongouridine et la spongothymidine, dans lesquelles le ribose est remplacé par l'arabinose. Ils ont découvert ces molécules dans une demosponge, *Cryptotethya crypta*.

Quelques années plus tard deux analogues importants ont été synthétisés à partir de ces deux molécules, il s'agit de l'arabinosylcytosine dans un premier temps, et ensuite l'arabinosyladénine. Cette dernière a d'ailleurs été isolée quelques années

plus tard dans un cnidaire : *Eunicella cavolinii* (Figure 13) en 1984 (D.J.NEWMAN & G.M.CRAGG, 2006)



Figure 13 : *Eunicella cavolinii*

2.3.2 Intérêt de cette découverte

Ces deux composés ont été très importants en terme de découverte, car ils ont permis de montrer que les systèmes biologiques reconnaissent la base et n'accordaient que peu d'importance à la fraction osidique. On peut les considérer comme les prototypes des analogues nucléosidiques modifiés que les chimistes ont ensuite développés. Ils ont commencé à substituer les «pentoses réguliers» par des entités acycliques et avec sucres cycliques portant des substituants inhabituels. Ces expériences ont conduit à un grand nombre de dérivés qui ont été testés comme agents anti-viraux et antitumoraux. Plus tard, cela a permis la synthèse de l'azidothymidine (AZT), bien qu'aucune mention directe ne soit faite sur les fils originaux contenant de l'arabinose provenant de sources naturelles.

2.3.3 Utilisations actuelles

L'arabinosylcytosine ou cytarabine (Figure 14), analogue nucléosidique de la pyrimidine, est un agent anticancéreux qui inhibe la synthèse de l'ADN en prenant la place des nucléosides naturels. En s'incorporant dans la chaîne elle bloque ainsi la réplication de l'ADN et la division cellulaire des cellules cancéreuses. La cytotoxicité passerait aussi par une inhibition de l'ADN polymérase et par une action sur le système des kinases. (Vidal, 2014) (SS.COHEN, 1977)



Figure 14 : Cytarabine

La cytarabine est indiquée dans les leucémies aiguës myéloblastiques de l'adulte et de l'enfant, les leucémies aiguës lymphoblastiques et localisation méningée de la maladie et dans la transformation aiguë des leucémies myéloïdes chroniques et des myélodysplasies.

Différents schémas thérapeutiques existent selon la pathologie et la visée préventive ou curative. (Vidal, 2014)

L'arabinosyladénine a été synthétisée un peu plus tard et a ensuite été isolée dans un cnidaire : *Eunicella cavolini*. Le médicament a d'abord été pensé comme anticancéreux, et des tests ont permis de démontrer son efficacité sur le virus de l'herpès simplex 1. Il bloque la réplication du virus en bloquant l'ADN polymérase du virus.

Ce médicament a obtenu son AMM en 1981, sous plusieurs formes, mais il a été retiré du marché en 1993 après une étude comparative avec l'aciclovir qui a

démontré que même si la vidarabine avait un moindre coût, son efficacité était moins importante que l'aciclovir. (Figure 15)

(Site de l'ANSM)



Figure 15 : Vida A et Zovirax

2.4 Ziconotide

2.4.1 Découverte/Synthèse

Une grande partie du monde animal (marin et terrestre) est composée d'espèces qui produisent naturellement des venins dont le but est d'immobiliser, tuer ou prédigérer des proies.

Le ziconotide (SNX-111) est la forme synthétique du MVIIA, une ω -conotoxine, c'est un polypeptide de vingt-cinq acides aminés. Le MVIIA est extrait du venin de *Conus magus* (Figure 16).

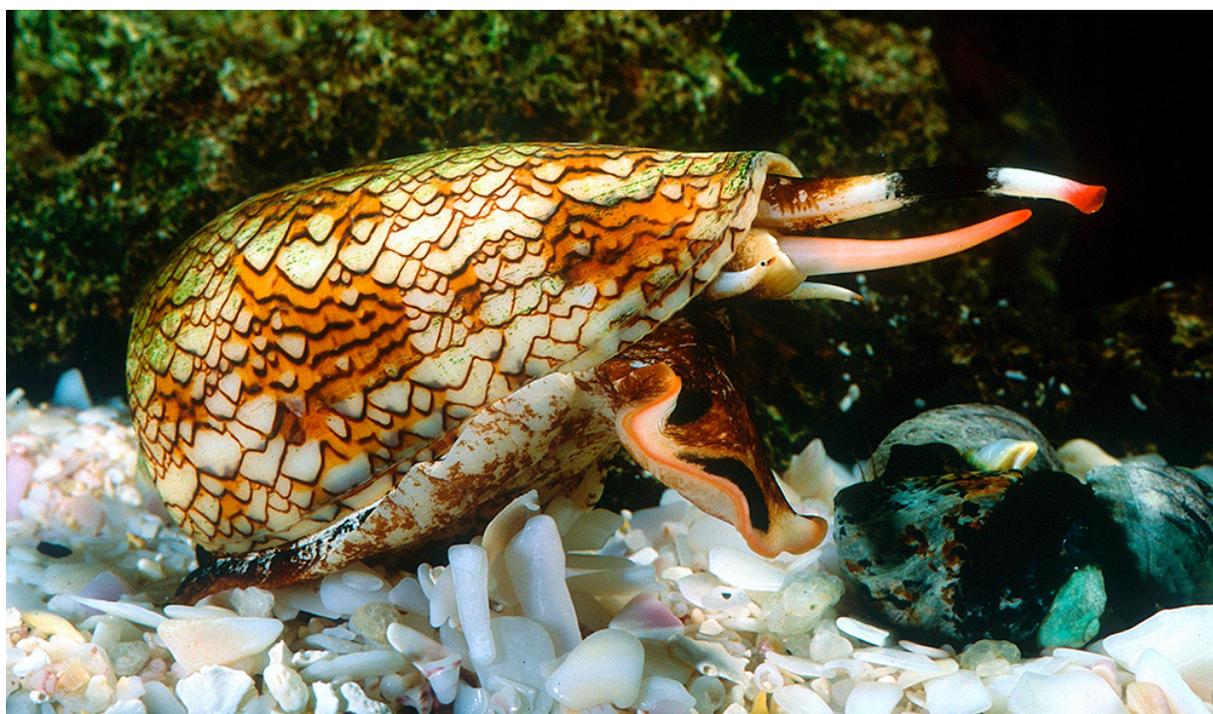


Figure 16 : Photo du *Conus magus*

Pour information, le venin des cônes est composé de nombreuses conotoxines. Les premières recherches ont démontré qu'il y avait plus de 100 conotoxines dans le venin d'une seule espèce de Cône, mais des études plus récentes ont prouvé que ce nombre était bien plus important et s'élevait même jusqu'à 8000 peptides pour le venin du *Conus marmoreus*. Cette diversité importante des peptides fait des Cônes, les animaux au venin le plus complexe, dépassant de loin celui des araignées (1000 peptides) et des scorpions (200 peptides).

Cette molécule a été découverte sur un individu de *Conus magus* au début des années 1980 par M.McIntosh, chercheur de l'université de l'Utah. Après administration du venin chez des souris on a constaté qu'elles étaient prises de tremblements. En testant chez l'animal des molécules issues de l'hémisynthèse, l'une d'entre elles s'est démarquée : le ziconotide, qui peut avoir une action antalgique mille fois plus importante que la morphine, et peut supprimer les douleurs neuropathiques pour lesquelles la morphine est inefficace.

C'est la société ELAN corporation qui a obtenu l'AMM du produit en 2005/2006. (EU, puis Europe) (C.BOHUON & C.MONNERET, 2009)

2.4.2 Mécanisme d'action

Rappels sur la douleur

La douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des dommages matériels réels ou potentiels » (Association internationale pour l'étude de la douleur), elle peut être classée selon l'intensité (légère, modérée, sévère) ou la durée (aigue ou chronique) son origine peut varier, il existe des douleurs nociceptives et des douleurs neuropathiques.

Pendant le stimulus douloureux on a d'abord une activation du système de perception de la douleur, puis le système de modulation de la douleur peut exercer un rétrocontrôle négatif pour diminuer la sensation douloureuse ou peut en modifier l'intensité ou la durée.

Le stimulus douloureux est créé suite à une agression, au niveau des terminaisons nerveuses du premier neurone situées au niveau de la peau, des muscles et des viscères. Le potentiel d'action remonte ensuite jusqu'à la corne postérieure de la moelle épinière au niveau de laquelle on va avoir une synapse avec le second neurone. Les neurotransmetteurs qui permettent la transmission du signal à ce niveau là sont la substance P, les neurokinines A et B et la bradykinine.

Le stimulus douloureux peut aussi être activé par des substances algogènes qui sont libérées suite à une lésion tissulaire par un certain nombre de cellules. Parmi ces substances on a les prostaglandines, l'histamine, la sérotonine, les bradykinines, dont certaines sont synthétisées par des cyclo-oxygénase (COX).

Les canaux calciques voltages dépendants sont une des voies principales d'entrée du calcium dans la cellule nerveuse, ce qui provoque une excitabilité cellulaire et permet d'enclencher les processus de la transmission synaptique par la libération de médiateurs. (douleur) (Toulouse)

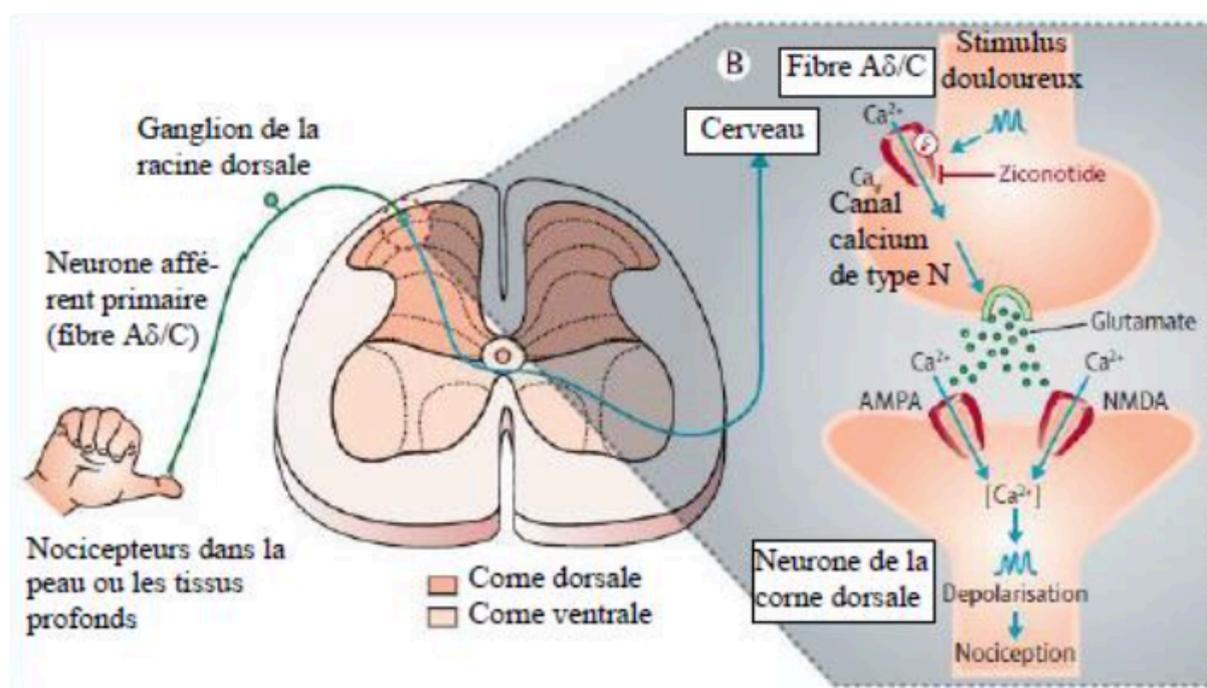


Figure 17. Schéma du mode d'action du ziconotide dans la moelle épinière (F.NAVARRO, 2012)

Depuis le début des années 2000, la caractérisation moléculaire de ces canaux et la démonstration de leur rôle dans les processus nociceptifs en ont fait une cible importante des recherches dans le traitement de la douleur.

Le ziconotide est justement un inhibiteur des canaux calciques de type N (situés au niveau des neurones) responsables de la libération de neuromédiateurs au niveau rachidien (Figure 17). En se liant à ces canaux calciques, le ziconotide inhibe le courant calcique voltage-dépendant dans le neurone de la voie afférente et empêche ainsi la libération des neuromédiateurs, et donc la transmission de la douleur au niveau rachidien. (N.WEISS & WAARD, 2006)

2.4.3 Utilisations actuelles



Figure 18. Photo Prialt®

Le ziconotide est commercialisé sous le nom de Prialt® (Figure 18), par les laboratoires ESAI en France, sous forme de flacons de 1mL ou 5mL.

Il est utilisé dans le traitement des douleurs intenses, chroniques chez les adultes nécessitant une analgésie intrarachidienne.

En général on le retrouve en complément à la morphine lorsque celle-ci n'est plus suffisante pour calmer les douleurs dans certains cancers à un stade avancé.

Il n'a qu'une capacité limitée à traverser la barrière hémato-encéphalique, pour obtenir une efficacité analgésique optimale et limiter le risque d'effets secondaires graves il faut l'administrer par voie intrathécale.

Cela permet d'avoir la concentration locale maximale rapidement et donc d'avoir un effet analgésique rapide. (J.G.McGIVERN, 2007)

Le traitement doit être instauré à la dose de 2,4µg/jour et doit être ensuite adapté en fonction de la réponse analgésique du patient et de la survenue d'effets indésirables. L'administration se fait en perfusion continue grâce à un cathéter intrarachidien avec une pompe à perfusion mécanique externe ou implantée.

Bien que l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme du ziconotide aient été étudiées au cours d'essais cliniques ouverts, aucun essai contrôlé d'une durée supérieure à trois semaines n'a été réalisé. La possibilité d'effets toxiques locaux à long terme au niveau de la moelle épinière n'est pas exclue et les données précliniques disponibles sont limitées. (Vidal, 2014)

Le nombre de patients souffrant de douleurs de long terme nécessitant une injection intrarachidienne étant faible, le Prialt® a obtenu en 2001 le statut de médicament orphelin. Un médicament orphelin désigne un médicament qui est utilisé dans le traitement de maladies entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de 5/10 000 personnes dans l'UE. Ce sont des maladies si rares que les promoteurs ne les développent pas dans les conditions commerciales habituelles. Ils manquent de rentabilité mais sont toutefois nécessaires car ils répondent à un besoin de santé publique. (EMA European Medicines Agency, 2014) (dictionnaire) (Orpha.net, 2019)

2.4.4 Intérêts et Essais cliniques

Il existe de nombreux médicaments pour traiter les douleurs inflammatoires aiguës ou chroniques, mais moins pour les douleurs neuropathiques chroniques. Les douleurs légères ou modérées peuvent être traitées par du paracétamol, celles d'origine inflammatoire par des AINS par exemple, les plus sévères seront traitées par des opioïdes, mais ces derniers ont plusieurs effets indésirables et peuvent notamment entraîner une dépendance et une tolérance. Les douleurs neuropathiques, elles, sont traitées par gabapentine, prégabaline par exemple, mais nécessitent souvent des doses élevées. C'est à ce palier là que le ziconotide se situe, et contrairement aux autres il ne nécessite pas une quantité importante pour agir sur la douleur.

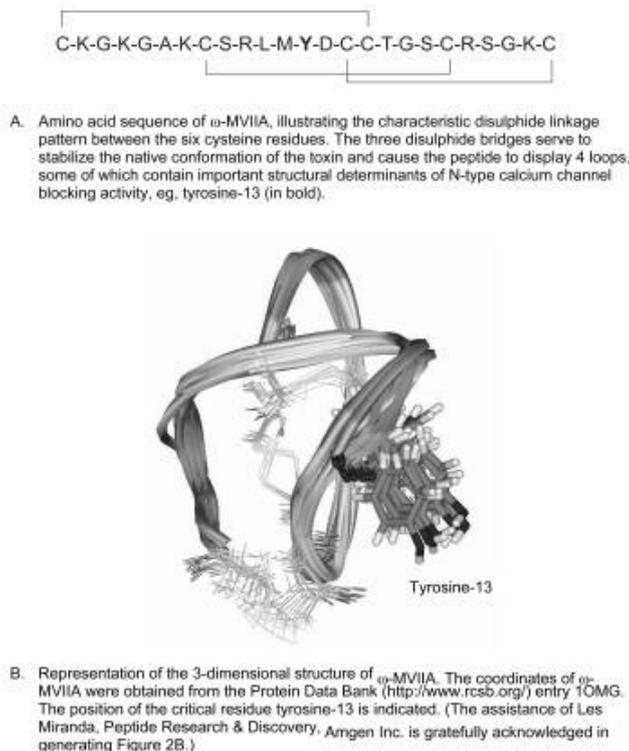


Figure 19. Structure du ziconotide

Les effets pharmacologiques du ziconotide ont été étudiés sur des modèles in vitro et in vivo, par voie intrathécale le ziconotide est une molécule antalgique très puissante dans les douleurs chroniques et a un mécanisme d'action différent de ce qu'il y avait de disponible sur le marché. Son mécanisme d'action est donc un blocage sélectif très puissant des canaux calcium voltages-dépendants du neurone présynaptique, il est le premier médicament antagoniste de ces récepteurs à avoir été autorisé pour un usage médical.

Nous avons vu que le ziconotide est une ω -conotoxine, les ω -conotoxines se lient avec une affinité élevée aux canaux calciques voltages-dépendants et bloquent le flux de calcium. Les peptides des différentes conotoxines présentent des spécificités distinctives pour les canaux.

Le ziconotide contient vingt-cinq acides aminés dont six cystéines reliées par des ponts disulfures qui assurent une conformation spatiale permettant à la molécule de se lier au canal calcique (Figure 19). La structure spatiale du ziconotide a été déterminée par RMN.

La liaison du ziconotide aux canaux calcium de type N a été déterminée par une étude chez le rat et a permis de montrer que cette liaison est rapide, réversible et il se lie à ces canaux avec une affinité élevée.

2.4.4.1 Etudes précliniques in vivo

Le ziconotide a été étudié pour ses propriétés antalgiques antinociceptives puissantes et durables lorsqu'il est administré par voie intrathécale.

Au début des années 1990 ces propriétés ont été mises en évidence de façon expérimentale et des études ont ensuite été menées pour caractériser ses effets dans plusieurs modèles de douleurs.

Ces études ont permis de mettre en évidence son effet antalgique supérieur à la morphine ainsi que son efficacité importante dans les modèles de douleurs chroniques (durée mesurée en heures et jours) mais il s'est révélé moins efficace dans les tests de douleur aiguë (durée mesurée en minutes). Il est efficace avec différents schémas d'administration intrathécale, par bolus ou perfusion continue. Malgré son efficacité, cette molécule possède un index thérapeutique faible et à des dosages élevés des études ont révélé des déficits moteurs chez les animaux. On peut aussi noter que le ziconotide peut provoquer une hypotension s'il rentre dans la circulation systémique, bien qu'il passe difficilement la barrière hémato encéphalique. Cet effet sur la tension artérielle pourrait s'expliquer partiellement par le blocage de la neurotransmission sympathique en bloquant les canaux calciques de type N dans le système nerveux sympathique. (WANG YX et Al, 1998)

Le test au formol a été utilisé pour évaluer son efficacité, il s'agit d'un test utilisé pour évaluer la douleur chez l'animal. Lors de l'injection sous cutanée dans la patte du rat, le formol provoque une réaction comportementale typique. Ce test ne consiste pas à rechercher un seuil de nociception (comme test de plaque chaude ou stimulus électrique), mais à observer et à quantifier l'évolution temporelle d'un comportement suite à l'injection de cet agent algogène.

Le comportement douloureux est classé selon une échelle à quatre niveaux. Suite à l'injection de formol on a d'abord une phase précoce dans les trois minutes suivant l'injection puis une phase tardive vingt à trente minutes plus tard. (Le BAR D. et Al, 2001)

Les canaux calcium de type N semblent jouer un rôle dans les réponses électrophysiologiques avec la libération de neurotransmetteurs, et aussi dans la réponse comportementale du rat suite à l'injection de formol. Le ziconotide, comme d'autres ω -conotoxines supprime l'hyperexcitabilité des neurones de la corde dorsale induite par le formol. L'efficacité du ziconotide peut être observée sous plusieurs dosages différents, avec des réponses plus ou moins fortes. Il est plus efficace quand il est administré en prophylaxie, mais est aussi actif lorsqu'il est administré 9 minutes après l'injection. Il semble être plus efficace sur la phase tardive que sur la phase précoce de la réponse comportementale.

Dans les tests plus simples de douleur aiguë comme la chaleur ou le test de la queue chez les rats il n'est pas très efficace pour réduire les douleurs.

Il a été étudié sur les douleurs inflammatoires et celles induites par des lésions nerveuses. Pour les douleurs inflammatoires des agents biochimiques sont utilisés et entraînent des douleurs spontanées en activant les neurones afférents primaires avec une hyperréactivité des stimuli douloureux. Pour les lésions nerveuses, un nerf est sectionné et entraîne un comportement qui se rapproche d'anomalies sensorielles dont souffrent les patients atteints de douleurs neuropathiques, comme l'hyperalgésie, qui est le fait d'avoir une sensibilité excessive face à un stimulus douloureux, ou l'allodynie, qui est l'apparition d'une douleur à la suite d'une stimulation normalement indolore. Le ziconotide a des effets anti-hyperalgésiques et anti-allodyniques puissants dans ces deux modèles de douleurs. Dans le cas de la douleur inflammatoire aiguë il est capable de prévenir cette douleur s'il est injecté 1h avant l'agent biochimique, et d'antagoniser les réponses douloureuses dans l'heure s'il est injecté en perfusion 4 heures après l'injection de l'agent biochimique. Dans le cas de la douleur inflammatoire chronique, un bolus administré 5 jours après l'injection est efficace. Pour les douleurs neuropathiques il est efficace pour inverser les hyperalgésies ou allodynies induites par la lésion du nerf sciatique ou les racines du nerf spinal, qu'il soit injecté en bolus ou en perfusion continue. (McGIVERN, 2007)

2.4.4.2 Etudes cliniques

La mise sur le marché du ziconotide a compris trois essais cliniques randomisés, contrôlés par placebo (Staats et al 2004 ; Wallace et al 2006 ; Rauck et

al 2006). Ces études de phase III ont établi l'innocuité du produit et son efficacité analgésique. Tous les patients des essais souffraient de douleurs chroniques sévères d'origine maligne ou non, la participation aux essais impliquait que ces douleurs soient mal contrôlées par d'autres médicaments, y compris les dérivés morphiniques. L'efficacité du ziconotide a été évaluée sur des modèles de dosages chroniques (test d'administration quotidienne ou bi-quotidienne, 3 doses testées : une dose forte, une moyenne et une faible), jusqu'à trois semaines de traitement, dans le but de déterminer le potentiel et la tolérance de la molécule. (Figure 20)

En parallèle un autre essai clinique contrôlé par placebo a démontré l'efficacité analgésique du ziconotide dans un contexte de douleurs post-chirurgicales (Atanassoff et al 2000). Plusieurs études ouvertes ont été réalisées et ont montré que le ziconotide pouvait être une solution thérapeutique efficace dans les douleurs neuropathiques.

Table 4

Summary of clinical trials conducted with ziconotide

A. Double-blind, placebo-controlled studies		
Study report	Ziconotide dosing	Clinical Observations
Intractable severe pain due to cancer or AIDS (Staats et al 2004)	<ul style="list-style-type: none"> 68 patients received ziconotide and 40 received placebo Ziconotide was administered by continuous intrathecal infusion at 0.1–2.4 µg/h or 0.4–7.0 µg/h for up to 6 days, followed by a 5-day maintenance phase for responders 	<ul style="list-style-type: none"> Ziconotide provided moderate to complete pain relief. Pain scores were reduced by an average of 53% during the initial phase, with no loss of efficacy during the maintenance phase Adverse events included dizziness, nystagmus, nausea, postural hypotension, somnolence, and confusion
Intractable non-malignant severe chronic pain (Wallace et al 2006)	<ul style="list-style-type: none"> 169 patients received ziconotide and 86 received placebo Ziconotide was administered by continuous intrathecal infusion at 0.4–7.0 µg/h or 0.1–2.4 µg/h for 6 days, followed by a 5-day maintenance phase for responders 	<ul style="list-style-type: none"> Ziconotide provided moderate to complete pain relief. Pain scores were reduced by an average of 31% during the initial phase, with no loss of efficacy during the maintenance phase Adverse events included dizziness, nausea, nystagmus, and abnormal gait
Intractable severe chronic pain (Rauck et al 2006)	<ul style="list-style-type: none"> 112 patients received ziconotide and 108 received placebo Ziconotide was administered by continuous intrathecal infusion at 0.1–0.9 µg/h for up to 3 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> Ziconotide provided significant pain relief. Pain scores were reduced by an average of 15% and there was decreased consumption of opioids Adverse events included dizziness, confusion, ataxia, abnormal gait and memory impairment
Post-operative pain (Atanassoff et al 2000)	<ul style="list-style-type: none"> 18 patients received ziconotide and 12 received placebo Ziconotide was administered by continuous intrathecal infusion at 0.7 or 7.0 µg/h for 48–72 h 	<ul style="list-style-type: none"> Ziconotide provided significant pain relief at both low and high doses. Pain scores were reduced by an average of 50% and there was decreased consumption of morphine Adverse events included dizziness, blurred vision, nystagmus, and sedation

Figure 20. Etudes sur le ziconotide en double-aveugle contrôlées par placebo de 2000 à 2006

Le premier essai a été réalisé sur des patients qui souffraient de douleurs chroniques dues à un cancer ou au VIH. Dans cet essai 68 patients ont reçu le

ziconotide par perfusion intrathécale continue pendant une période de 5 à 6 jours, puis le traitement a été maintenu pour les patients chez lesquels la première perfusion a été efficace. La dose initiale était faible : 0,4µg/h puis augmentée si besoin toutes les 12 à 24h jusqu'à un soulagement efficace de la douleur. La dose maximale atteinte a été de 2,4µg/h et à cette dose des effets indésirables ont été signalés, tel que des étourdissements, la vision floue, un effet sédatif.

Au cours de cette phase un soulagement de la douleur modéré voire complet a été atteint, il y a eu une réduction moyenne de 53% des scores de la douleur estimée sur une échelle visuelle de l'intensité de la douleur (EVA : échelle visuelle analogique avec règle)). Pendant la phase de maintenance du traitement il n'y a pas eu de perte d'efficacité du traitement, ce qui laisse penser qu'il n'y a pas de tolérance qui s'installe chez l'homme. Les effets indésirables observés ont été réduits soit en utilisant des doses initiales plus faibles ou en diminuant la fréquence.

Le deuxième essai a évalué l'innocuité de la molécule chez des patients atteints de douleur chronique d'origine non maligne, principalement neuropathique. Comme dans l'essai précédent, la dose initiale était de 0,4µg/h et la dose maximale de 2,4µg a été atteinte, dose à laquelle des effets indésirables ont été observés. Là encore un soulagement de la douleur modéré à complet a été observé, mais il était plus faible que dans le premier essai.

Le troisième essai a évalué l'innocuité de la molécule chez des patients atteints de douleurs chroniques sévères résistantes aux traitements habituels, dont la majorité était neuropathique. Il a été réalisé suite à des enjeux réglementaires concernant l'incidence et la gravité des effets indésirables. Ici une augmentation de 0,1µg/h toutes les 24 heures a été utilisée et la dose maximale autorisée était de 0,9µg/h et la durée de l'essai était de 3 semaines. Un soulagement de la douleur était présent chez la majorité des patients. L'amélioration moyenne des scores de l'EVA était de 15%, plus faible que dans les essais précédents, cela s'explique par les doses plus faibles utilisées. Les patients du groupe recevant du ziconotide ont diminué leur consommation de médicaments opioïdes de 24% par rapport à ceux du groupe placebo. Des effets indésirables ont été observés mais ils étaient légers voire modérés et ont mis plus de temps à s'installer.

L'essai clinique sur la douleur post-opératoire a été réalisé dans un groupe plus petit, de 30 patients, ayant subi une hystérectomie abdominale totale, ou un remplacement de la hanche. Ici le ziconotide a été administré avant l'opération et poursuivi 72 heures après. Des doses faibles (0,7µg/h) ou fortes (7µg/h) ont été utilisées. Chez les patients ayant reçu du ziconotide, un soulagement significatif de la douleur a été observé et la consommation de morphine a diminué. Les effets secondaires ont été plus sévères dans le groupe ayant reçu une forte dose de ziconotide et ont été résolus après l'arrêt du traitement.

B. Open-label studies

Study report	Ziconotide dosing, efficacy and adverse events
Intractable de-afférentation pain (Brose et al 1997)	<ul style="list-style-type: none"> • One patient received ziconotide • Ziconotide was administered by continuous intrathecal infusion at 0.3–3 ng/kg/h for 8 days • Complete pain relief was experienced with 2–3 ng/kg/h – the patient's pain score was reduced from 85 mm to 0 mm • Adverse events included dizziness, blurred vision, and lateral gaze nystagmus
Neuropathic pain (Wermeling et al 2003)	<ul style="list-style-type: none"> • 22 patients received ziconotide • Ziconotide was administered by intrathecal infusion of 1, 5, 7.5, or 10 µg over 1 hour • Analgesia was dose-dependent, being greatest in the 7.5 µg group and lowest in the 1 µg group • Adverse events included myasthenia, dizziness, headache, nausea, abnormal gait, and somnolence
Neuropathic pain (Wermeling and Berger, 2006)	<ul style="list-style-type: none"> • Patient 1 received a single epidural dose of ziconotide at 5 µg. Significant pain relief was achieved, with the patient's pain score reduced from 85 mm to <10 mm. Adverse events included light-headedness, headache, and somnolence • Patient 2 received a single epidural dose of ziconotide at 10 µg. Complete pain relief was experienced, with the patient's pain score reduced from 68 mm to 0 mm. Adverse events included decreased blood pressure, somnolence, itching, nausea, and headache • Patient 3 received continuous intrathecal infusion of ziconotide at 0.3–100 ng/kg/h for up to 34 days. Ziconotide delivered significant pain relief at 5–12 ng/kg/h, with the patient's pain score reduced from 67 mm to 4 mm. Adverse events included sedation, confusion, memory impairment, slurred speech, and double vision.

Figure 21. Études ouvertes sur le ziconotide entre 1997 et 2006

D'autres études ouvertes ont eu lieu (Figure 21), l'un des premiers essais cliniques déclaré a eu lieu en 1997 chez un patient souffrant depuis plus de 20 ans d'une douleur de désafférentation à la suite d'une amputation. Le ziconotide a été administré par perfusion intrathécale continue pendant 8 jours et un soulagement complet de la douleur a été atteint avec des doses se situant entre 2 et 3 ng/kg/h.

Puis il y a eu un essai sur la douleur neuropathique, chez 22 patients qui ont reçu le ziconotide à des doses de 1, 5, 7,5 ou 10µg pendant une heure. L'efficacité du ziconotide était dose-dépendante et a duré jusqu'à 48h après l'administration. La plupart des effets indésirables de cette étude étaient légers à modérés, les seuls effets indésirables sévères ont été présents uniquement chez les patients ayant reçu la dose la plus élevée.

Une autre étude chez 3 patients a été réalisée, sur la douleur neuropathique de longue durée. Deux d'entre eux ont reçu une dose unique de ziconotide et le dernier a reçu une administration continue. Chez ce dernier les effets indésirables ont été

plus marqués que chez les deux autres, mais il a pu les prévenir par la suite en diminuant la concentration de la perfusion.

La demi-vie du ziconotide mesurée chez l'homme est de 4h30, ce qui est semblable à celle observée chez le rat, et chez la plupart des patients le ziconotide n'était pas détectable dans le plasma, ce qui a confirmé la difficulté à passer la barrière hémato-encéphalique. (J.G.McGIVERN, 2007)

2.5 Ecteinasidine 743

2.5.1 Découverte / synthèse

Au début des années 1970 une activité anticancéreuse est mise en évidence à partir d'un extrait de tunicier (ou ascidie) : l'*Ecteinascidia turbinata* (Figure 22). En 1990 les molécules actives sont isolées et identifiées, la plus efficace étant l'ecteinasidine 743 ou trabectédine. (C.CUEVAS & A.FRANCESCH, 2009)

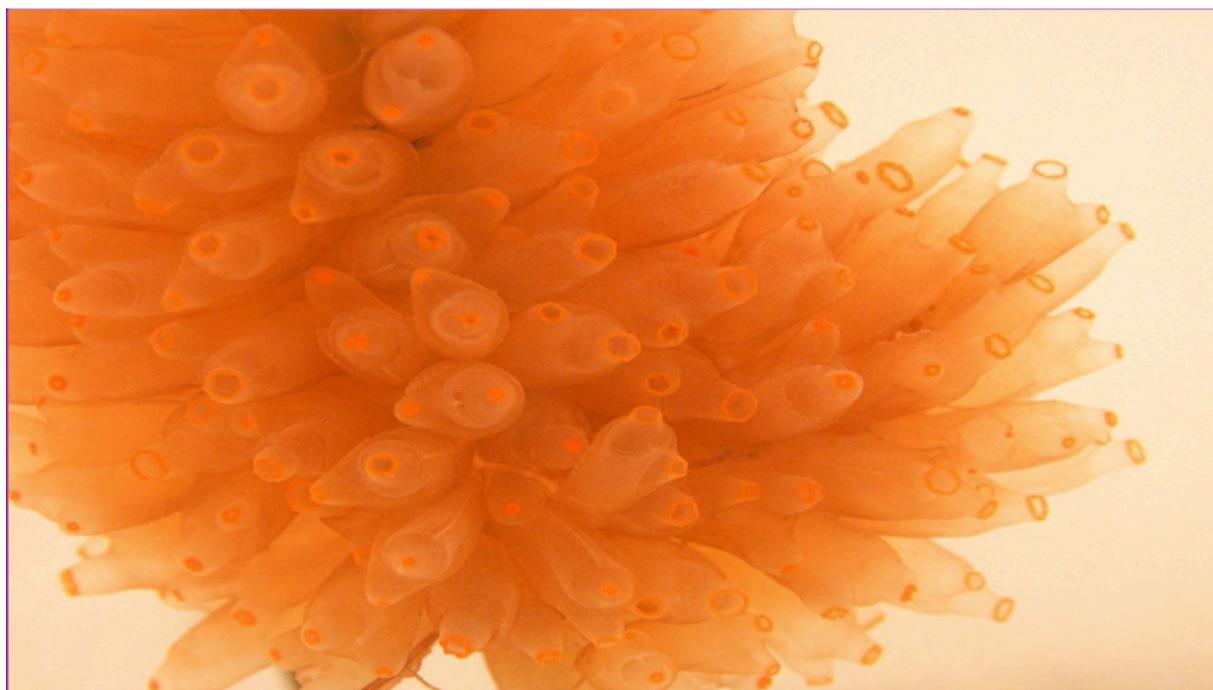
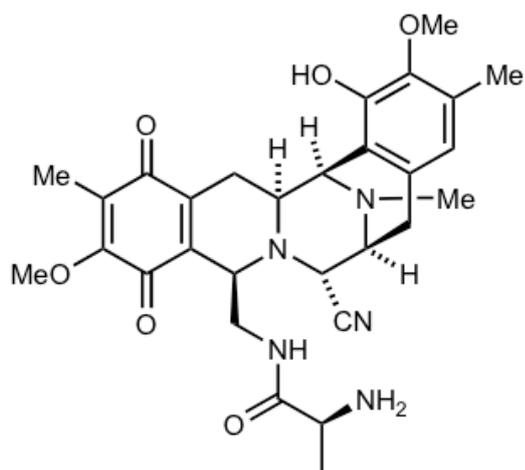


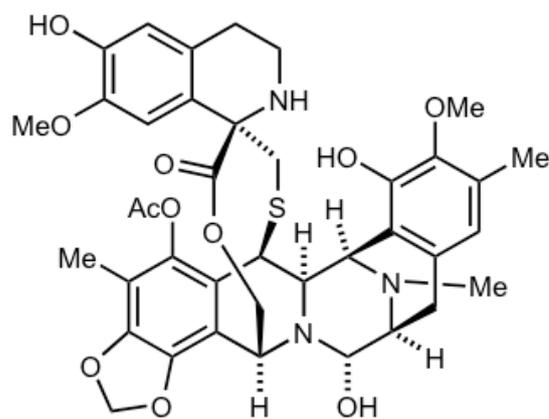
Figure 22. *Ecteinascidia turbinata*

Pour obtenir en quantité satisfaisante la trabectédine il faut une quantité importante du tunicier, ce qui explique que des cultures ont été faites ainsi que des recherches pour la synthèse organique. Les chercheurs ont donc essayé de la produire par hémisynthèse et synthèse, et c'est en 1996 qu'a eu lieu la première synthèse totale de trabectédine. Au début des années 2000, la société Pharma Mar réussit une hémisynthèse de la molécule à partir de la cyanosafracine B obtenue par fermentation des bactéries *Pseudomonas fluorescens* (Figure 23).

La trabectédine est un alcaloïde dont la structure contient trois anneaux fusionnés de tétrahydroisoquinoline.



cyanosafraicine B



trabectédine

Figure 23. Structure Trabectédine et cyanosafraicine B
(Académie nationale de Pharmacie, 2017)

2.5.2 Mécanisme d'action

La trabectédine est un puissant agent alkylant et sa cytotoxicité est due à un mécanisme d'action unique avec les mécanismes de réparation de l'ADN.

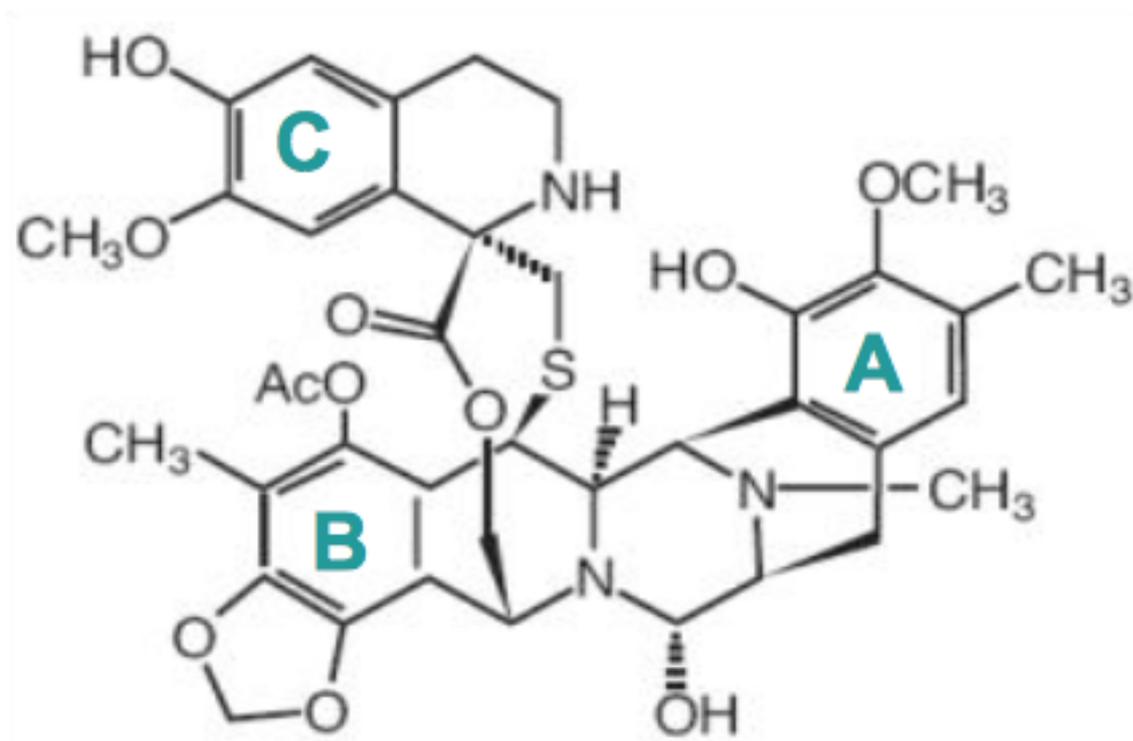


Figure 24. Structure trabectédine

Sur la Figure 24 on peut identifier trois anneaux fusionnés de tetrahydroisoquinoline. Ce sont ces trois anneaux qui sont responsables de l'activité anticancéreuse de la molécule. Les sous-unités A et B permettent la formation d'une liaison covalente avec la double hélice d'ADN. Le troisième cycle dépasse du duplex d'ADN et va interagir avec des protéines nucléaires adjacentes.

Les agents alkylants traditionnels se lient en général avec l'azote N₇ ou l'oxygène O₆ de la guanine dans le grand sillon de l'ADN car ce sont eux les plus réactifs. Dans le cas de la trabectédine, celle-ci va se lier au groupe aminé N₂ exocyclique des guanines dans le petit sillon grâce au fragment carbinolamine du cycle A. Ce fragment est impératif pour l'activité pharmacologique de la trabectédine car d'autres dérivés ne possédant pas ce groupe carbinolamide étaient cent fois moins actifs que la trabectédine. Les groupes nucléotidiques qui semblent être ses cibles préférées sont TGG, CGG, AGC et GGC.

La liaison créée est stabilisée par des interactions de type liaison hydrogène entre les anneaux A et B et des nucléotides voisins.

Le cycle C ne participe pas à la liaison avec l'ADN et peut interagir avec des protéines qui se lient à l'ADN comme les facteurs de transcription ou les protéines de réparation de l'ADN.

(DEMEUNYNCK M., 2002) (M. D'INCALCI, 2014)

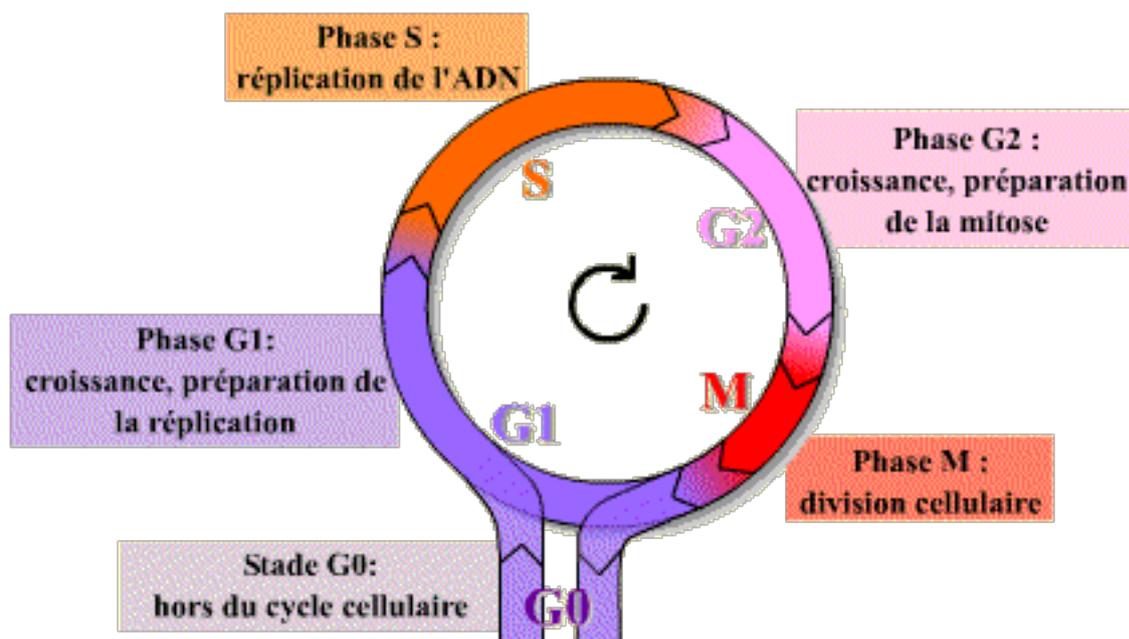


Figure 25 : Rappel sur le cycle cellulaire

Ces événements provoquent une entrée retardée dans la phase S et un arrêt dans l'interphase G2/M conduisant à l'apoptose par un mécanisme indépendant de p53 (Figure 25 rappel sur les différentes phases du cycle cellulaire). D'autres études du mécanisme ont aussi montré que la trabectédine peut induire des complexes de clivage de la topoisomérase I et provoquer une désorganisation dans le réseau de microtubules autour de la membrane nucléaire. Ces effets ont été observés sur des cellules exposées à des doses plus élevées de trabectédine que celles requises pour induire une cytotoxicité et au dessus des doses thérapeutiques actives chez les patients cancéreux. (European medicines agency, 2007)

2.5.3 Utilisations actuelles

En 2007, la trabectédine a obtenu l'autorisation de mise sur le marché de la commission européenne pour le traitement des patients atteints d'un sarcome des tissus mous avancé en deuxième intention, après échec des traitements par anthracyclines et de l'ifosfamide ou chez qui ces traitements sont contre indiqués. En 2007 l'AMM est délivrée sous circonstances exceptionnelles, en 2015 le statut exceptionnel de l'AMM a pris fin et le statut de l'AMM est désormais normal. Le sarcome des tissus mous constitue un groupe rare et hétérogène de tumeurs classées en fonction du tissu normal qu'elles imitent. Malgré le contrôle du site primaire, environ 50% des patients succombent à des métastases ou à des récives locales. La survie moyenne attendue après le diagnostic de maladie métastatique est comprise entre 3 et 27 mois en fonction de plusieurs facteurs dont la nature histologique du cancer et le grade notamment et de la réponse au traitement. (Demetri GD, 2017)

Les données d'efficacité ont été obtenues principalement chez des patients atteints de liposarcome et léiomyosarcome.

En 2009, elle a obtenu une AMM en association avec la doxorubicine liposomale pegylée (DLP) dans le traitement des patients atteints d'un cancer de l'ovaire sensible au platine et récidivant. (H.A.S, 2017) (Site officiel Yondelis Pharma Mar, 2017)

Il a également un statut de médicament orphelin, comme pour le Ziconotide.

On trouve le Yondelis® sous forme de poudre à diluer pour perfusion à deux dosages différents, à 0,25mg et 1mg. Il est disponible uniquement à l'hôpital comme pour le Prialt®. La dose recommandée pour le traitement du sarcome des tissus mous est de 1,5mg/m² de surface corporelle, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 24 heures toutes les 3 semaines. Pour le cancer des ovaires, la dose recommandée est de 1,1mg/m² de surface corporelle, toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse administrée sur une durée de 3 heures immédiatement après l'administration d'une dose de 30mg/m² de DLP. Tous les patients doivent recevoir des corticostéroïdes (ex : dexaméthasone) par voie intraveineuse 30 minutes avant l'administration de DLP ou Yondelis pour la prévention antiémétique, mais aussi parce que ce traitement semble avoir des effets hépatoprotecteurs.

Les critères à remplir pour pouvoir traiter un patient par Yondelis sont :

- Nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1500/\text{mm}^3$.
- Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$.
- Taux de bilirubine \leq limite supérieure de la normale (LSN).
- Phosphatases alcalines $\leq 2,5$ fois la LSN
- Albumine ≥ 25 g/l.
- Alanine-aminotransférase (ALAT) et aspartate-aminotransférase (ASAT) $\leq 2,5$ fois la LSN.
- Clairance de la créatinine ≥ 30 ml/min (en cas de monothérapie), créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dl ($\leq 132,6$ $\mu\text{mol/l}$) ou clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min (en cas de thérapie combinée).
- Créatine-phosphokinase (CPK) $\leq 2,5$ fois la LSN.
- Hémoglobine ≥ 9 g/dl.

Les paramètres hématologiques, la bilirubine, les phosphatases alcalines, les transaminases et la CPK devront être contrôlés une fois par semaine lors des deux premiers cycles de traitement et au moins une fois entre chaque traitement lors des cycles suivants.

La durée de traitement n'a pas été prédéfinie lors des essais cliniques. Le traitement a été poursuivi tant qu'un bénéfice clinique était observé. Les schémas en monothérapie et en thérapie combinée ont été utilisés respectivement pendant une durée maximale de 38 et 21 cycles. Aucune toxicité cumulative n'a été observée chez les patients traités par des cycles multiples.

Le Yondelis® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la molécule ou un de ses excipients, en cas d'infection concomitante grave ou non contrôlée, en cas d'allaitement et en association au vaccin contre la fièvre jaune. (Vidal, 2018)

2.5.4 Intérêt et essais cliniques

L'intérêt de la trabectedine est que son mécanisme d'action est différent des autres agents alkylants qui étaient connus jusqu'ici. La compréhension de son mécanisme d'action unique au niveau cellulaire et moléculaire peut être utile dans la conception de nouveaux médicaments et dans la mise en place de nouvelles stratégies thérapeutiques, utilisée seule ou en association avec d'autres médicaments anticancéreux.

Son activité clinique actuelle est évaluée dans le traitement d'autres cancers, et des dérivés de la trabectedine sont actuellement à l'étude dans différents cancers.

Il faut aussi préciser que pour les anticancéreux, il y a quelques particularités dans leur développement. Dans les essais cliniques on a trois phases. Dans la première, on va chercher à définir la tolérance : le but de la phase I est d'obtenir l'information sur l'action et la tolérance du produit, et de choisir une dose associée à un niveau « acceptable » de toxicité. Ce niveau est très dépendant de la pathologie, en cancérologie on aura des niveaux acceptables de toxicité parfois élevés, dus aux taux de morbi-mortalité élevés.

L'objectif de la phase I est de déterminer la dose à recommander pour les essais de phase II, c'est la dose qui peut être administrée sans avoir une toxicité trop grande. La DLT est la dose-limiting toxicity ou dose limitante. C'est la toxicité définie à l'avance qui empêche d'augmenter la dose. Le mot toxicité n'a pas de définition réglementaire, ici ce sont des événements indésirables déterminés qui constituent la DLT.

La DMT est la dose maximale tolérée, c'est la dose qui est associée à une proportion fixée de toxicité considérée comme tolérable. Elle est définie comme la dose provoquant une DLT chez 1/3 des patients.

Efficacité clinique

- Étude(s) dose-réponse

Lors de la première application, il y a eu quatre études de phase I chez des patients présentant des tumeurs solides (ET-A.001, PMA-002-95, ET-A-003-95 et ET-A-004-97). Ces études ont évalué différents schémas d'administration (perfusions de 1, 3, 24 et 72 heures par semaine, tous les 21 jours et perfusion de 1 heure pendant 5 jours dans un cycle de 21 jours). Les doses évaluées allaient de 50 à 1800 µg / m² toutes les trois semaines. Les DLT étaient la thrombocytopénie, la pancytopénie, la fatigue, la léthargie, les vomissements, la rhabdomyolyse et l'hépatotoxicité. La DMT pour les perfusions de 3h et de 24 heures était de 1,8 mg. Les perfusions de 1h et de 72h ont été jugées moins appropriées par la suite pour les études de phase II. Une étude supplémentaire (ET-A-005-99) a été fournie. Cette étude a testé des perfusions de 3 heures par semaine pendant trois semaines sur des cycles de quatre semaines à des doses allant de 300 à 650 µg / m² par semaine, chez 31 patients. Les DLT étaient la neutropénie, l'hépatotoxicité et la rhabdomyolyse et la DMT était de 650 µg / m². L'activité antitumorale n'a été évaluée que dans les études ET-A-004-97 (perfusion de 72 h) et ET-A-005-99.

- Étude principale

L'étude principale est une étude randomisée, multicentrique et ouverte de Yondelis (ET-743 Ecteinascidin) administrée avec deux schémas différents (hebdomadaire pendant 3 semaines sur 4 vs 3 semaines) chez les sujets présentant un liposarcome ou un léiomyosarcome localement avancé ou métastatique suite à un traitement par une anthracycline et de l'ifosfamide (ET743-STS-201).

L'étude avait à l'origine été conçue pour sélectionner le meilleur schéma d'administration pour des tests ultérieurs. Suite à la modification du protocole, l'objectif était de comparer le délai de progression après traitement par la trabectedine, administrée selon deux schémas thérapeutiques différents chez des patients atteints de liposarcome ou de léiomyosarcome (L-sarcomes) ayant déjà été traités avec une anthracycline et de l'ifosfamide.

Résultats/problématique

La problématique principale est l'estimation (Intervalle de confiance IC à 95%) du bénéfice clinique, soit un taux CR (rémission complète), de PR (rémission partielle) ou de SD (stable disease, la maladie n'a pas progressé et le sujet n'est pas

en rémission partielle ou complète) confirmé pendant au moins 24 semaines. Si le taux de bénéfice clinique réel était inférieur à 20% (14 patients ou moins obtenant un bénéfice clinique), ceci conduirait à ne pas recommander une évaluation plus poussée du schéma posologique. Si un bénéfice clinique est observé chez 15 patients ou plus, une évaluation plus poussée sera poursuivie.

Des données descriptives préliminaires prometteuses ont été rendues publiques lors d'une présentation orale à la réunion annuelle de 2004 de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO = American Society for Clinical Oncology). Ces données descriptives précoces chez 80 patients évaluable suggèrent que le schéma posologique Q3WK 24h pourrait être plus efficace que le programme QWK 3h. De plus, ces premières données suggéraient également que le programme QWK de 3h était actif dans ce contexte clinique. Cela a conduit à la poursuite de l'étude en élargissant la taille de l'échantillon afin de permettre une comparaison formelle entre les deux schémas thérapeutiques de la trabectedine, en modifiant l'objectif qui était alors l'évaluation du bénéfice clinique en TTP (time to progression), qui représente l'intervalle d'échec du traitement (soit le traitement ne fait plus effet, soit il présente trop de toxicité et ne peut plus être administré).

Les critères d'évaluation secondaires portaient sur l'estimation du taux et de la durée de la meilleure réponse globale, la comparaison de la PFS (laps de temps qui sépare le début de l'essai clinique et la progression de la maladie ou décès du patient) et de la survie globale (OS = Overall Survival), la caractérisation du profil d'innocuité et l'estimation de la pharmacocinétique de la trabectedine.

Le TTP a été calculé en tant que temps entre la date de randomisation (dans l'étude randomisée ET743-STS-201) ou la première dose (dans les études à un seul bras) et la date de progression de la maladie. Les patients qui étaient sans progression au moment de la coupure des données ou décédés sans progression de la maladie dans chaque étude ont été censurés à la date de la dernière évaluation de la tumeur. Le TTP a été évalué par un examen indépendant.

La SSP (survie sans progression) a été calculée en fonction du temps écoulé entre la date de randomisation (étude randomisée ET743-STS-201) ou la première dose (études initiales non randomisées) et la date de progression de la maladie ou de décès. Les patients qui étaient sans progression au moment de la coupure des données dans chaque étude ont été censurés à la date de la dernière évaluation de la tumeur. La SSP a été évaluée par un examen indépendant. L'OS a été calculée

entre la date de randomisation (étude randomisée ET743-STS-201) ou la première dose (dans les études initiales) et la date du décès. Tous les patients décédés, quelle que soit la cause du décès, ont été considérés comme ayant eu un événement.

La réponse objective a été notée selon RECIST.

La taille initiale de l'échantillon de l'étude initiale était de 45 patients dans chaque bras de l'étude. La taille de l'échantillon a été recalculée avec l'amendement du protocole. Avec 260 patients évaluable et l'observation de 217 événements TTP (analyse finale), l'étude aurait un pouvoir supérieur à 90% pour détecter une amélioration minimale de 60% du TTP médian à un niveau de signification bilatéral de 5%.

Randomisation

Les sujets ont été assignés de manière centrale à l'un ou à l'autre bras selon un rapport de 1:1 par randomisation en blocs permutés et ont été stratifiés selon le statut ECOG (0-1).

Abréviations utilisées p63 à 65 :

DLT	Dose-limiting toxicity (dose limitante)
DMT	Dose maximale tolérée
IC	Indice de confiance
CR	Rémission complète
PR	Rémission partielle
SD	Stable disease
TTP	Time to progression
PFS	Progression Free Survival
OS	Overall Survival
SSP	Survie sans progression

3eme partie : Perspectives et exemples de molécules en cours d'études précliniques et cliniques

3.1 Bryostatine

3.1.1 Découverte/synthèse

Cette molécule a été découverte en 1968 par des chercheurs à l'université de l'état d'Arizona, elle provient du bryzoaire *Bugula neritina*. Le premier essai clinique a été lancé par l'Institut National du cancer aux USA. Il a fallu 13 tonnes de cet organisme pour récolter 18 grammes de composé actif.

Le bryzoaire vit en symbiose avec une bactérie : *Candidatus Endobugula sertula* qui produit la bryostatine 1. (Sudek & al, 2007)

En 1980 les scientifiques pensaient que des médicaments à base de bryostatine seraient mis sur le marché dans les années 1990, mais la difficulté est la suivante, pour 100kg de matière première on arrive à extraire une quantité d'un milligramme de bryostatine. L'extraction ne permet pas d'en avoir une quantité suffisante pour une production à grande échelle. (OMPI, 2009)

Si la bryostatine est difficile à récolter on a pourtant pu produire beaucoup de dérivés de synthèse, qui diffèrent de la molécule originelle, et plusieurs de ces composés sont testés dans différentes pathologies depuis des années.

Nous allons voir quelques exemples, la bryostatine-1 dans la dépression chez le rat et sur les fonctions cognitives dans la maladie d'Alzheimer. Elle possède aussi une activité antitumorale en association avec d'autres molécules.

3.1.2 Structure et mécanisme d'action

La bryostatine 1 est un macrolide.

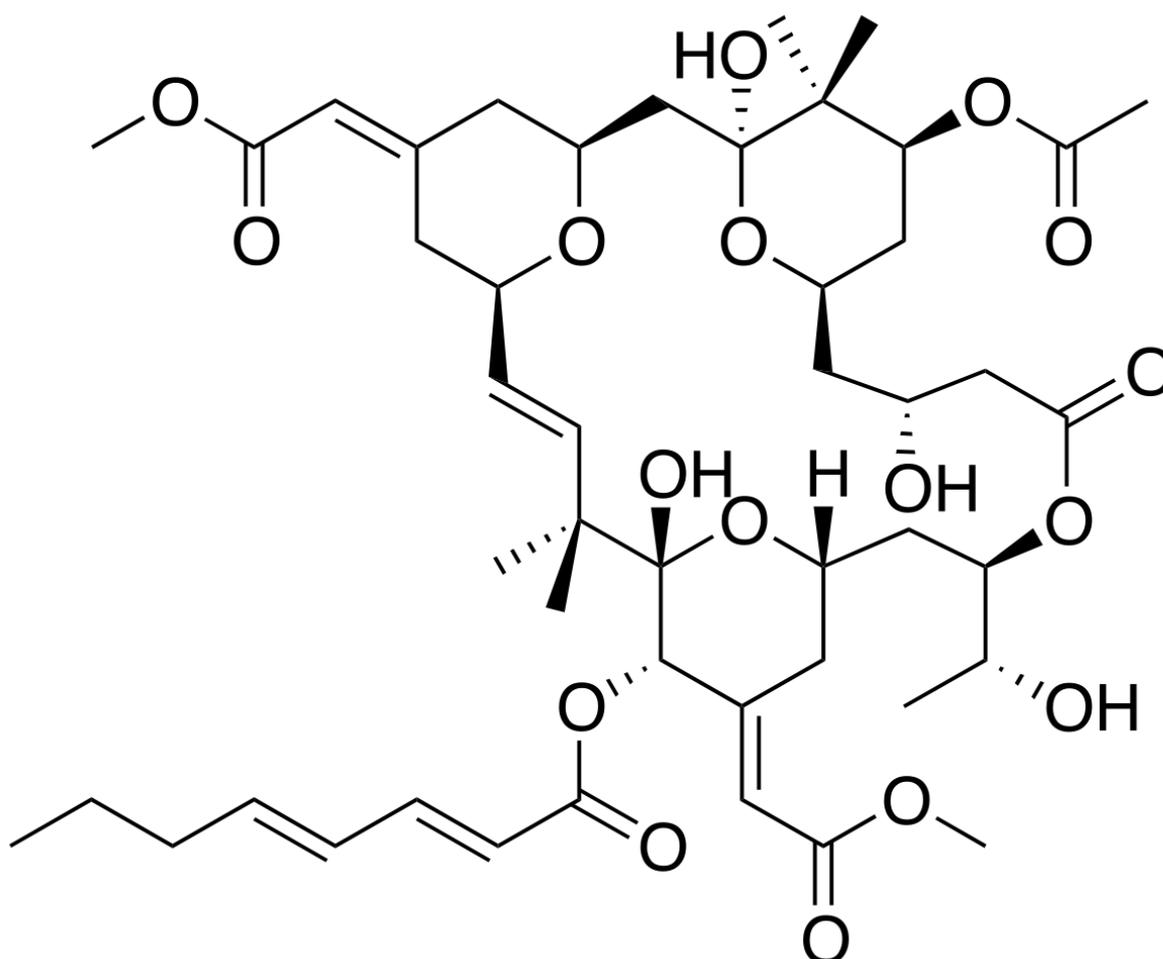


Figure 26. Structure Bryostatine 1

La bryostatine-1 a pour cible les PKC (Protéine Kinase C). C'est un agoniste partiel de ces protéines kinases. Ces kinases permettent de phosphoryler d'autres protéines et participent à la régulation de différentes fonctions de la cellule, notamment l'apoptose, l'activation des plaquettes, la modulation de l'activité des canaux ioniques, la prolifération cellulaire et les sécrétions cellulaires.

Il existe dix isoformes de PKC répartis en trois sous groupes : les classiques (cPKC), nouvelles (nPKC) et atypiques (aPKC). La bryostatine va moduler l'activité des deux premiers groupes de PKC cités. (Futura-sciences)

Cette modulation des PKC permet de comprendre l'intérêt des chercheurs pour ses propriétés antitumorales, car en modulant l'activité des PKC elle permet l'apoptose et inhibe la croissance tumorale.

La bryostatine 1 a fait l'objet de nombreux essais cliniques dans le traitement du cancer pour laquelle elle était considérée comme un inhibiteur des PKC en raison de sa capacité à réguler à la baisse le taux de PKC, nous verrons ce processus dans le paragraphe suivant.

Elle a ensuite été étudiée pour son activité dans deux pathologies importantes : la maladie d'Alzheimer et la dépression.

3.1.3 Essais précliniques et cliniques

3.1.3.1 Dans la maladie d'Alzheimer

Rappels sur la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative. La dégénérescence neuronale démarre au niveau de l'hippocampe puis s'étend à l'ensemble du cerveau. Elle est caractérisée par des troubles de la mémoire à court terme et des fonctions cognitives comme l'orientation dans le temps et l'espace. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, le patient perd de plus en plus son autonomie.

La fréquence de la maladie est d'environ 1% chez les plus de 80 ans, elle est assez rare avant 60 ans.

Au niveau des lésions que l'on peut observer dans le cerveau des patients atteints on en distingue deux types :

- les plaques amyloïdes (dus au peptide B-amyloïde)
- les dégénérescences neurofibrillaires (dus à la protéine tau phosphorylée)

(Inserm, 2017)

En plus de ces lésions, une des caractéristiques pathologiques importantes de cette maladie est la perte synaptique qui entraîne un dysfonctionnement cognitif et une perte de mémoire.

Une étude récente montre que la PKCepsilon (nPKC présente dans le cerveau) est déficitaire dans les échantillons frais de la région de l'hippocampe du cerveau des patients atteints de la MA par rapport aux patients témoins.

Cette PKC est une enzyme impliquée dans l'apprentissage et la mémoire et participe à la croissance synaptique et la synaptogénèse.

En 2013 une étude menée par HONGPAISAN J. & Cie. a montré que la bryostatine 1, activateur de la PKCepsilon permettait de prévenir ou d'inverser la perte synaptique dans divers modèles de maladies chez des rats âgés. En 2011 ils avaient démontré ceci chez des souris souffrant de MA et ont mené deux autres études en 2008 et 2013 chez des rats ayant une perte neuronale et synaptique due à des processus d'ischémie et d'hypoxie. La bryostatine 1 permet d'élever le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) ; qui est un facteur de croissance impliqué dans la survie neuronale et la croissance et la différenciation des nouveaux neurones ; et facilite la maturation synaptique. Si cet effet se vérifie chez l'homme, la bryostatine pourrait être utile pour traiter la perte synaptique de la MA et d'autres troubles neurodégénératifs comme le retard mental, les suites d'AVC, en améliorant la perte de mémoire et en rétablissant d'autres fonctions cognitives. Ceci permettrait d'améliorer la qualité de vie de ces patients, cependant on sait peu de choses sur l'innocuité, la pharmacocinétique ou l'efficacité de la bryostatine 1 chez les patients atteints de la MA.

Au niveau moléculaire, la bryostatine 1 se lie aux domaines C1A et C1B des c et n PKC, son affinité est plus élevée pour la PKCepsilon et la PKCalpha. Comme le ligand naturel des PKC (le 1,2 diacylglycérol DAG) la bryostatine a un effet biphasique dépendant du temps sur la PKCepsilon. Dans un premier temps il y a activation de la PKC, puis une fois activée la PKC est dégradée par un processus de downregulation qui peut durer jusque 24h et on a enfin une synthèse de nouvelles PKC qui rétablit les taux normaux.

L'activation des PKC est nécessaire avant la downregulation, cette dernière peut donc servir d'indicateur de l'activation antérieure des PKC.

La régulation à la baisse des PKC est plus importante à des doses élevées de bryostatine. Cette downregulation peut poser un problème concernant l'utilisation thérapeutique de la bryostatine car elle pourrait produire des effets différents ou même inverses à ceux attendus par l'activation des PKC. Il faut donc optimiser les protocoles d'essais cliniques pour avoir l'effet à faible dose de l'activation des

PKCepsilon. Nous allons voir les essais cliniques humains dans la MA, dont une étude de phase 2a d'innocuité et de tolérance et des essais étendus (expanded access). Nous allons voir qu'en plus de l'activation des PKCepsilon, la bryostatine augmente aussi les taux de PKCepsilon qui sont associés à l'amélioration cognitive.

Les résultats comprennent aussi les phases précliniques chez la souris à partir desquelles les paramètres de distribution hémato encéphalique, la pharmacocinétique et les mécanismes dose-dépendants ont été déterminés et ont guidé les protocoles d'essais cliniques utilisés.

La bryostatine 1 pour les tests sur modèle animal a été obtenue auprès de TOCRIS, celle pour les essais cliniques a été fournie par le National Cancer Institute.

La bryostatine utilisée a été lyophilisée, les tubes contiennent 50µg de bryostatine 1 et 2,5mg de povidone C17, USP Le placebo a été préparé de la même façon en omettant la bryostatine. Le diluant est préparé dans des flacons stériles de 10mL et contient 1mL de solution de polyéthylenglycol 400 (60%), d'éthanol deshydraté(30%) et de polysorbate 80 (10%). La bryostatine pure a été stockée à -20°C, la bryostatine 1, le placebo et le diluant ont été stockés à des températures comprises entre +2°C et +8°C.

La stabilité et la pureté des solutions ont été contrôlées tous les 6 mois.

La bryostatine 1 et le placebo sont administrés en diluant le contenu d'un flacon avec 1mL de diluant et 9mL d'une solution de NaCl 0,9%. L'administration se fait goutte à goutte sur 1h grâce à un sac intraveineux à base de polyéfine intravia de 250mL (les tubes en PVC et les sacs ont été évités car des recherches antérieures ont montré que la bryostatine peut se lier au PVC).

Essais de Phase IIa

Les patients retenus sont ceux âgés de plus de 50 ans ayant un score compris entre 12 et 26 au test MMSE (Figure 27) et un diagnostic de MA soutenu par tomographie par émission de positons ou IRM et vivants en dehors d'une structure, mais avec un soignant. Ont été exclus des essais ceux dont la démence était due à une maladie autre que la MA (tumeur, Huntington, Parkinson, dépression), ceux qui ont eu un changement quel qu'il soit dans leur traitement dans les 14 jours précédents, ceux dont l'espérance de vie était inférieure à 6 mois et ceux dont l'état pouvait nécessiter une consultation médicale ou un traitement durant la phase d'essais.

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

- | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------------|
| Montrer un crayon. | 22. Quel est le nom de cet objet ?* | <input type="checkbox"/> |
| Montrer votre montre. | 23. Quel est le nom de cet objet ?** | <input type="checkbox"/> |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** | | <input type="checkbox"/> |

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Figure 27. Test MMSE (comporte ce texte et un dessin à reproduire et faire ce qui est indiqué en fermant les yeux)

L'objectif principal était l'évaluation de l'innocuité, la tolérance de la bryostatine, les objectifs secondaires étaient une évaluation de la pharmacocinétique et de ses effets sur la fonction cognitive.

Un examen de suivi a été fait quatre semaines après le traitement. Pour l'étude de la cinétique, du sang a été prélevé 30min avant la perfusion, à 15, 30 et 60min après le début de la perfusion et 20min, 1, 2, 6, 24, 48 et 72h après la perfusion.

3.1.3.2 Dans la dépression

Rappel sur la dépression :

La dépression est une des maladies mentales la plus courante chez l'Homme, avec une prévalence de 16,2% aux USA.

C'est une maladie associée à une haute morbidité et à un risque de mortalité prématurée. Ca devrait être la principale cause d'invalidité dans les pays occidentaux d'ici 2030. Malgré les recherches menées dans le monde entier depuis que les premiers antidépresseurs ont été utilisés dans le traitement de la maladie il y a plus d'un demi siècle, il n'y a pourtant pas eu de progrès dans le développement de nouveaux médicaments pouvant intervenir sur de nouvelles cibles. Les antidépresseurs actuellement disponibles ne sont pas optimaux.

Les options thérapeutiques pour les dépressions résistantes au traitement sont limitées. Au moins 30 % des patients avec un trouble dépressif majeur ne montrent pas d'effet thérapeutique bénéfique avec les antidépresseurs actuels. Les cas de non réponse aux traitements ont été qualifiés de dépression résistante ou dépression réfractaire, et demeurent aujourd'hui un défi clinique.

Récemment, le blocage du système glutamatergique de l'hippocampe en utilisant par exemple une faible dose de kétamine, un antagoniste non compétitif du récepteur du N-méthyl-D-Aspartate (NMDAR) montre une réponse antidépressive rapide et efficace.

Le système glutamatergique dans le cerveau est largement impliqué dans la cognition et la régulation du comportement. Parmi les problèmes potentiels associés à ces antagonistes utilisés en tant qu'antidépresseurs, on peut citer le fait que la sélectivité voulue pour cibler la mémoire négative est seulement partielle, et

l'efficacité de la kétamine s'estompe dans le temps, en plus d'autres effets indésirables. Les effets à long terme sur le fonctionnement et la récupération de la mémoire doivent être soigneusement évalués, en particulier lorsque la kétamine est administrée par voie intraveineuse en continu.

Etude de la bryostatine 1 dans la dépression chez le rat :

L'étude se fait chez une population de rats. Il a été constaté que les rats présentaient une immobilité dépressive durable résistant au traitement en réponse au test de la nage dans un espace ouvert. Typiquement, les rats entameraient une nage active durant la première minute et progressivement ils vont avoir des périodes avec une phase d'immobilité de plus en plus longue au fur et à mesure que la session de nage continue. Le comportement dépressif induit est associé à une dégradation de l'apprentissage et de la mémoire dans l'espace. Sans un traitement efficace, un rat en phase d'immobilité n'effectue que des mouvements suffisants pour garder la tête hors de l'eau, ce qui est un comportement caractéristique de la dépression similaire à celui signalé lors du test de nage forcée décrit dans d'autres études.

L'imipramine, antidépresseur standard servant à déterminer la sensibilité au traitement antidépresseur, et la bryostatine 1 ont été administrés de manière chronique pour évaluer leur impact sur l'immobilité induite.

Le traitement par l'imipramine n'a pas réduit l'immobilité par rapport au groupe de référence, ce qui indique un comportement dépressif avec une résistance au traitement.

En revanche, le traitement par la bryostatine 1 a permis de réduire l'immobilité en comparaison avec le groupe non traité, mais il a fallu 2 à 3 semaines de traitement pour obtenir des effets thérapeutiques qui ont duré 2,5 semaines après la dernière dose administrée.

Un jour après la dernière séance d'observation des effets des traitements sur l'immobilité induite par la nage en espace ouvert, l'apprentissage et la mémoire spatiale ont été testés chez trois groupes de rats en utilisant le labyrinthe d'eau à plateformes cachées (Groupe A dépressif non traité, groupe B contrôle, groupe C

traités par la bryostatine 1). La vitesse pour sortir de l'eau était différente dans chacun des groupes. La mémoire spatiale chez les rats après induction d'un comportement dépressif est significativement altérée, de façon plus sévère que l'atteinte associée à une immobilité dépressive induite par une session plus courte. Cependant la bryostatine 1 a préservé la capacité de mémorisation spatiale des rats traités, par rapport aux rats non traités et dépressifs. En effet dans ces résultats les Groupe B et C ont des temps pour s'échapper quasiment identiques à chaque essai (10sec au 8è essai) alors que le groupe dépressif, le groupe A, n'a pas du tout les mêmes résultats (encore plus de 50 secondes au 8è essai).

La rétention de mémoire a aussi été évaluée, 24h après le dernier essai du test du labyrinthe à plateforme cachée. Les rats ayant une dépression résistante n'ont pas cherché la plateforme dans le secteur où elle était présente la veille, mais les rats traités par la bryostatine 1 ont passé plus de temps à chercher cette zone, comme ceux du groupe contrôle. Ces résultats prouvent que l'administration de bryostatine 1 chronique permet aux rats de récupérer la mémoire spatiale.

Les analogues de la bryostatine 1 pourraient donc être utiles en thérapeutique pour le traitement de la dépression résistante.

(Alkon, 2017)

3.2 Dolastatine 10

3.2.1 Découverte/synthèse

La dolastatine 10 vient de *Dolabella auricularia*, un mollusque herbivore de l'océan indien. En 1972 le potentiel anticancéreux des extraits issus de ce mollusque ont été découverts. Il a fallu 1600 kg du mollusque et plus de 20 ans (jusqu'à la fin des années 1990) pour isoler et identifier les dolastatines 1 à 15. Parmi les dolastatines identifiées, seules la 10 et la 15 ont fait l'objet d'études pharmacologiques car ce sont les plus actives.

Comme pour d'autres molécules, la quantité récoltée était très faible, ce qui explique le nombre d'années nécessaires pour étudier leurs structures (environ 1mg/100kg de *Dolebella auricularia*). (Simmons T, 2005)

3.2.2 Structure et mécanisme d'action

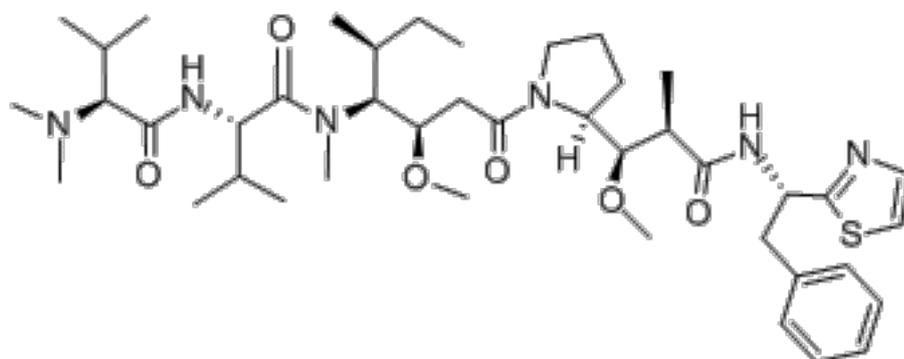


Figure 28. Structure de la Dolastatine 10

La dolastatine 10 est un pentapeptide comprenant quatre résidus amino acides, dont trois sont uniques, reliés à une amine complexe. (Figure 28)

C'est un puissant agent antimétabolique qui agit en s'opposant à l'assemblage des tubulines α et β en microtubules, et en induisant un désassemblage des microtubules préformés. Elle provoque l'accumulation des cellules tumorales en phase S et en phase G2 M du cycle cellulaire.

3.2.3 Essais cliniques et perspectives

La dolastatine 10 a montré beaucoup d'effets indésirables lors des essais de toxicité. En effet, chez près de la moitié des sujets on a pu observer des neuropathies périphériques ou une myélosuppression (en plus d'autres effets indésirable contrôlables).

Suite à cette toxicité, de nombreuses études de phase II n'ont pas été recommandées. Parmi les pathologies dans lesquelles la dolastatine 10 a été testée nous pouvons citer :

- cancer de la prostate : la molécule a été administrée à une dose bien tolérée chez les patients $400\mu\text{g}/\text{m}^2$ en IV toutes les 3 semaines, l'activité thérapeutique en monothérapie n'était pas assez importante
- cancer colorectal métastasé : pas d'activité sur ce type de cancer
- mélanome : pas d'activité sur ce type de cancer
- cancer du pancréas : faible activité

(Medchemexpress, 2019)

In vitro les dolastatines naturelles ont une activité très importante, mais in vivo leur activité en tant qu'agent unique n'est pas suffisante pour permettre leur utilisation à des doses où les effets toxiques sont encore tolérables. En effet la toxicité élevée de la dolastatine 10 ne permet pas son emploi direct en thérapeutique. Les études structures/activité ont permis de développer plusieurs dérivés des dolastatines qui sont mieux tolérés et efficaces en association comme la tasidotine (dérivé de la dolastatine 15) qui font l'objet de recherches.

Avec la mise sur le marché de Mylotarg aux USA qui associe un anticorps monoclonal (gemtuzumab) avec une molécule active l'ozagomicine il y a depuis quelques années plusieurs molécules qui avaient été abandonnées à cause de leur toxicité qui sont à nouveau étudiées. C'est le cas pour les dolastatines et leurs dérivés. (C. Monneret, 2010)

La monométhylauristatine (MMAE) est un dérivé synthétique de la dolastatine 10 présentant une activité et une toxicité prononcée. Des chercheurs ont développé une technologie permettant de coupler MMAE avec des anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux peuvent être ciblés contre divers antigènes de surface spécifiques de cellules cancéreuses comme CD30, présente sur plusieurs types de lymphomes ou encore la Nectine-4 exprimée par plusieurs cancers comme ceux de

la vessie, du sein, du poumon et pancréas. Ces couplages sont stables dans les liquides extracellulaires, ils sont liés par une liaison covalente permettant donc de diminuer la toxicité des dolastatines. Quand l'anticorps se lie à l'antigène de surface, cela permet d'internaliser le complexe dans la cellule visée. Une fois à l'intérieur une protéase clive la liaison et permet ainsi à la dolastatine ou son dérivé d'être libéré uniquement dans les cellules cibles et de diminuer la toxicité.

Comme exemple de médicament récent, en 2012 l'Adcetris® (brentuximab-vedotin) a obtenu une AMM conditionnelle dans le lymphome hodgkinien CD30 positif et des études complémentaires ont été demandées par l'EMA, depuis il a eu des AMM dans d'autres types de cancers.

(H.A.S, 2019) (Niedermeyer, 2012)

3.3 HEMO2life

3.3.1 Découverte

L'intérêt de l'utilisation du sang de ver marin comme substitut de l'hémoglobine apparaît dans la littérature dès 1933.

La société Hemarina, fondée en 2007 par l'ancien chercheur en biologie marine au CNRS Franck ZAL, produit une protéine issue du sang d'*Arenicola marina* (Figure 29).

L'*Arenicola marina* est le ver marin que l'on peut retrouver sur les plages enfoui dans le sable à marée basse.

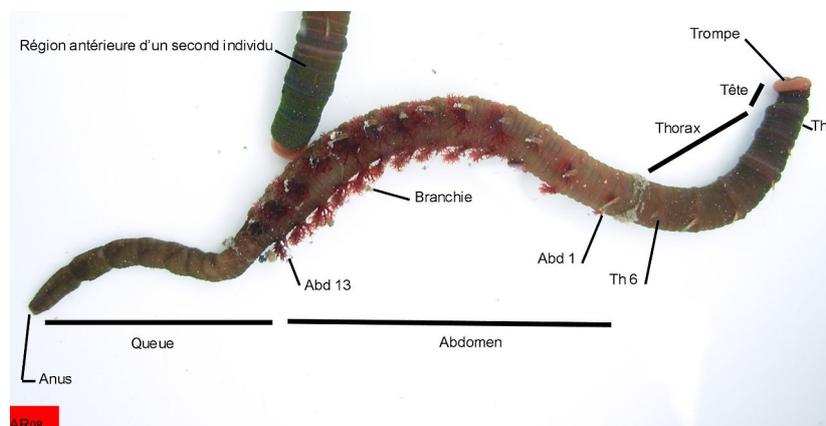


Figure 29 : Structure d' *Arenicola marina*

3.3.2 Essais et intérêts

Hemarina est une société française basée à Morlaix qui a développé un transporteur d'oxygène universel à partir de l'hémoglobine d'arénicoles.

L'utilisation de cette hémoglobine est une grande avancée car elle est lyophilisable, contrairement aux solutions existantes (développées à partir de cellules humaines ou bovines) qui présentent de nombreux effets secondaires.

L'hémoglobine issue d'*Arenicola* a un pouvoir 40 fois plus oxygénant que l'hémoglobine humaine et 250 fois plus petite qu'un globule rouge, elle est compatible avec notre organisme. Elle serait compatible avec tous les groupes sanguins et serait donc universelle.

En 2006, une publication dans laquelle apparaît déjà F.ZAL montre l'avantage du sang issu du ver marin par rapport à d'autres solutions. En effet devant la nécessité de développer un substitut du sang, due aux réserves de sang qui ont fortement diminué suite à l'épidémie mondiale du VIH, plusieurs solutions ont été étudiées. L'hémoglobine soluble extracellulaire a été étudiée pour son utilisation possible comme alternative à la transfusion sanguine, mais sans succès. Les essais cliniques ont révélé des effets indésirables comme la vasoconstriction. À partir de ce constat cette étude a trouvé un nouveau substitut de sang extracellulaire prometteur qui est donc l'hémoglobine polymérique extracellulaire naturelle d'*Arenicola marina*. L'utilisation d'hémoglobine naturelle est utile car on pourrait utiliser des techniques d'ADN recombinant pour exprimer la protéine en grande quantité. Cette hémoglobine est moins susceptible de provoquer une réponse immunogène de la part de l'organisme receveur. Ses propriétés intrinsèques sont intéressantes pour d'autres applications thérapeutiques liées au choc hémorragique (reperfusions, traitement du choc septique, préservation des organes avant transplantation).

(Rousselot M1, 2006)

C'est ensuite une étude publiée l'année dernière qui valide l'arrivée en 2019 de HEMO2life® comme solution.

En septembre 2018 cette étude décrit l'utilisation de l'hémoglobine pour la préservation des greffons pour la première fois chez l'homme, l'étude se nomme Oxyop, c'est une étude ouverte étudiant la sécurité de l'utilisation de HEMO2life® en tant qu'additif à la solution de préservation du greffon. Il a y eu six centres participants : le CHU de Brest, HCL Lyon, CHU Limoges, CHU Poitiers, CHU Tours et AP-HP Paris. Chaque donneur décédé en mort encéphalique était éligible pour cette étude. Seul le rein greffé à Brest a reçu 1g/L de la solution HEMO2life® dans la solution de préservation.

Il y a eu cinquante-huit greffons dans cet essai. À trois mois la survie patient est de 100%, il y a eu deux pertes de greffons. Il n'y a pas eu d'effets secondaires de nature immunologique, allergique ou infectieux dus directement au produit.

La comparaison par paire avec les reins controlatéraux non greffés localement a montré moins de retard de fonction dans le groupe HEMO2life®.

Cette étude révèle que l'utilisation de ce dispositif n'entraîne aucun effet secondaire pour le receveur et pour le greffon, et qu'en plus l'utilisation d'HEMO2life améliore la reprise de fonction du greffon. Suite à cette première étude chez l'homme il va être mis en place une large étude d'efficacité randomisée.

(Y.Le Meur, 2018)

Cette découverte serait également utile pour la cicatrisation des plaies, elle pourrait soigner des plaies chroniques par le biais d'un apport ciblé d'oxygène.

La Navy américaine serait aussi intéressée pour utiliser des doses d'hémoglobine lyophilisée et l'injecter directement sur des militaires blessés.

Suite à cette publication, Hemarina a reçu le prix de la start-up de l'année, c'est probablement une révolution dans le domaine de la greffe mais aussi dans celui de la médecine en général.

Conclusion

Nous avons vu que des molécules issues du milieu marin sont utilisées depuis un certain nombre d'années comme médicament, et que la recherche permet la découverte de milliers de molécules depuis quelques années. C'est un milieu méconnu car moins facile d'accès que le milieu terrestre, mais les molécules exclusives qui y sont retrouvées permettent d'envisager des traitements pour des pathologies pour lesquelles jusqu'à présent on ne disposait pas ou peu de molécules thérapeutiques.

Pour être efficace dans l'eau, les molécules produites par les organismes marins doivent être très puissantes, ce qui laisse présager des effets puissants en thérapeutique. Mais le plus grand problème rencontré dès le début des recherches, et encore maintenant, est que ces molécules ne se retrouvent souvent qu'en de très petites quantités au sein de l'individu, et en concentrations variables selon plusieurs facteurs comme la luminosité, la température, ce qui rend l'extraction compliquée, et impacte donc l'utilisation en thérapeutique humaine et l'avancée des recherches. L'autre moyen est la synthèse totale des molécules découvertes ou l'hémisynthèse, mais là encore ce sont des procédés parfois compliqués à réaliser car les molécules issues du milieu marin peuvent être très complexes, et leur synthèse trop onéreuse. L'autre frein au développement de nouvelles molécules comme médicament est que certaines molécules ne sont parfois utiles que dans des maladies rares, et les médicaments dits « orphelins » ne sont pas forcément rentables au niveau du coût des recherches et développement par rapport au retour sur investissement des grandes firmes. D'autres molécules pourraient être exploitées mais correspondent à des maladies présentes dans les pays du tiers monde : ces pays n'ayant pas les moyens pour les acheter, ces molécules sont abandonnées durant les phases de recherches et ne sont pas développées comme médicament.

Cependant, en mettant en parallèle le milieu marin et le milieu terrestre on a noté que la plupart des ordres du monde marin n'a pas de descendance terrestre. En effet sur terre on recense 20% des ordres et 85% des espèces, tandis qu'au niveau marin on recense 15% des espèces mais 80% des ordres.

La variabilité phylogénétique est plus importante et cela implique une multitude de molécules différentes qui peuvent être produites par les organismes marins.

À cela s'ajoutent les symbioses uniques avec des cyanobactéries que l'on n'arrive pas à reproduire en culture.

Il apparaît clairement que les recherches ; avec notamment des molécules en phase I ou II ou même en échec de phase I mais qui peuvent être couplées à d'autres pour continuer les études ; sont très prometteurs. Il y a déjà beaucoup de candidats médicaments depuis quelques années. Certaines molécules sont déjà sur le marché comme Prialt®, Yondélis®, Halaven®. Pour développer une molécule jusqu'à l'obtention de l'AMM les années sont nombreuses, mais le nombre de nouvelles molécules isolées chaque année est si important qu'il faudra sans aucun doute compter sur les médicaments d'origine marine dans les années à venir comme alternative thérapeutique chez des patients en échec avec les traitements existants ou pour des maladies qui n'ont pas encore de traitement efficace.

Bibliographie

- (s.d.). Consulté le Mai 2017, sur Université libre de Bruxelles:
<http://www.ulb.ac.be/sciences/dste/sediment/Paleonto/fossiles/bryozoaires.html>
- (2019). Consulté le 2019, sur Orpha.net: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR
- A.BEAUMONT, P.CASSIER, & D.RICHARD. (2009). *Biologie animale Les Cordés : anatomie comparée des vertébrés 9^e édition.*
- A.CHOUIKHI. (s.d.). Les applications potentielles des macroalgues et les activités pharmacologiques de leur métabolites : Revue.
Académie nationale de Pharmacie. (2017, Novembre). Récupéré sur dictionnaire.acadpharm.org
- ALIOUAT, C.-M. (2008-2009). Cours de biologie animale de Première année de pharmacie.
- Alkon, H. S. (2017, Mai). Effects of chronic bryostatin-1 on treatment-resistant depression in rats. *European Journal of Pharmacology* .
- Aquaportail. (s.d.). Consulté le janvier 2017, sur <https://www.aquaportail.com/definition-4302-fouling.html>
- B.BANAIGS. (2013, septembre). Les molécules marines pour la santé et la recherche médicale.
- B.BANAIGS, L. C. (1985). *Les médicaments tirés de la mer médecine/science 1985 Université de perpignan.*
- C. Monneret. (2010). Impact actuel des produits naturels sur la découverte de nouveaux médicaments anticancéreux . *Annales Pharmaceutiques Françaises Volume 68,n°4* .
- C.BOHUON, & C.MONNERET. (2009). *Fabuleux hasards : Histoire de la découverte de médicaments.*
- C.CUEVAS, & A.FRANCESCH. (2009). Development of Yondelis (trabectidin ET-743). A semisynthetic process solves the supply problem. *Nat Prod* .
- CC.MUNIZ, e. A. (2007). Penicillin and cephalosporin production: A historical perspective. *Revista Latinoamericana de Microbiologia* .
- D.J.NEWMAN, & G.M.CRAGG. (2006). Natural Products from Marine Invertebrates and Microbes as Modulators of Antitumor Targets. *Current Drug Targets* .
- Demetri GD, B. J. (2017). Advances and controversies in the management of soft tissue sarcomas. *Future Ocol*.
- DEMEUNYNCK M., A. (2002). *Small molecule DNA and RNA binders: From synthesis to nuclear acid complexes.*
- DG., K. (2011, Mars). Modern natural product drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. *Journal of natural products* , 496-511.
- dictionnaire, d. (s.d.). Consulté le Décembre 2016, sur <http://dictionnaire.sensagent.leparisien.fr/Métabolite%20secondaire/fr-fr/>
- Diversité & Evolution animale : Les non vertébrés.* (2017). Consulté le juin 2017, sur <https://www.zoologie-uclouvain.be/cours-audio-visuel.php?mode=ucl-biol&id=16>
- DORIS (Données d'Observation pour la Reconnaissance et l'Identification de la faune et la flore Subaquatiques).* (s.d.). Consulté le Juin 2017, sur <http://www.doris.ffesm.fr>
- douleur, C. E. (s.d.). Consulté le 2018
- DUPONT, F. (2008-2009). Cours de botanique de Première année de Pharmacie.
- EMA European Medicines Agency. (2014, février). *Résumé du rapport européen public d'évaluation relatif à Prialt®.* Consulté le janvier 2018, sur Site de l'EMA.
- European medicines agency. (2007, 12). *Yondelis : EPAR scientific discussion.* Consulté le 10 2017, sur site de l'EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000773/WC500045836.pdf
- F.NAVARRO. (2012). *Les toxines d'origine animale possédant des propriétés analgésiques: modes d'action et application en médecine humaine.*

Futura-sciences. (s.d.). Récupéré sur <http://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-etude-reaction-inflammatoire-partie-1-204/page/4/>

H.A.S. (2017, Novembre). Récupéré sur Site de la Haute Autorité de Santé: <http://www.has-sante.fr>

H.A.S. (2019). Récupéré sur Site de la Haute Autorité de Santé.

Inserm. (2017, Aout). Récupéré sur <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>

J.CABIOCH, A. (2014). *Algues des mers d'Europe*.

J.G.McGIVERN. (2007). Ziconotide : a review of its pharmacology and use in the treatment of pain.

KORNPROBST, J.-M. (2005). *Substances naturelles d'origine marine Tome 1*.

Le BAR D. et Al. (2001, avril). Evaluation de la douleur aiguë chez l'animal d'expérience première partie.

Lecalve. (s.d.). Consulté le Décembre 2016, sur lecalv.univ-tln.fr

M. D'INCALCI, N. B. (2014). Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *British Journal of Cancer* , 646-650.

McGIVERN, J. G. (2007, Mars). Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* .

Medchemexpress. (2019). *Dolastatin 10 (Synonyms: DLS 10; NSC 376128)*. Récupéré sur <https://www.medchemexpress.com/Dolastatin-10.html>

Mer-littoral.org. (s.d.). *Mer-littoral.org*. Consulté le Mai 2017, sur <http://www.mer-littoral.org/32/ascidiacea-1.php>

N.WEISS, & WAARD, M. (2006). Les canaux calciques dépendants du voltage au coeur de la douleur. *MEDECINE/SCIENCES* .

Niedermeyer, T. (2012). Consulté le 2019, sur <http://naturalproductforum.org/2012/11/the-story-of-the-dolastatins/>

OMPI. (2009). *Secret des profondeurs de nouveaux médicaments venus de la mer*. Récupéré sur Magazine de l'organisation mondiale de la propriété intellectuelle: http://www.wipo.int/wipo_magazine/fr/2009/01/article_0008.html

P.HAYWARD, T.NELSON-SMITH, & C.SHIELDS. (2009). *Guides des bords de mers*.

Rousselot M1, D. E. (2006, Mars). Arenicola marina extracellular hemoglobin: a new promising blood substitute. *Biotechnology journal* .

Simmons T, A. (2005). Marine natural product as anticancer drug. *Molecular Cancer therapeutic* .

Site de l'ANSM. (s.d.). Consulté le juin 2017

Site officiel Yondelis Pharma Mar. (2017, Octobre). Récupéré sur <http://www.allthepowerofthesea.com>

SS.COHEN. (1977). The mechanisms of lethal action of arabinosyl cytosine (araC) and arabinosyl adenine (araA).

Sudek, & al, e. (2007). Identification of the putative bryostatin polyketide synthase gene cluster from "Candidatus Endobugula sertula, the uncultivated microbial symbiont of the marine bryozoan Bugula neritina. *Journal of natural product* .

T.R.DEER, H. a. (2009, Mai). Safety and efficacy of intrathecal ziconotide in the management of severe chronic pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management* .

Toulouse, D. 2. (s.d.). Consulté le 2019

UCLouvain. (s.d.). *Zoology-uclouvain*. Consulté le 2018, sur <http://www.zoology-uclouvain.be/index.htm>

Universalis. (s.d.). Consulté le janvier 2017, sur <http://universalis.fr/encyclopedie/criblage-pharmacochimie/>

Vidal. (2014). Vidal.

Vidal. (2018). *Yondelis*. Consulté le janvier 2018, sur evidal.vidal.fr

WANG YX et Al. (1998). Peripheral versus central potencies of N-type voltage-sensitive calcium channel blockers. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* .

Y.Le Meur, E. M. (2018, Septembre). Utilisation pour la première fois chez l'homme d'un transporteur d'oxygène d'origine marine pour la préservation des greffons : étude Oxyop. *Néphrologie & Thérapeutique* .

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)
Année Universitaire 2018/2019

Nom : LAVIE
Prénom : SIMON

Titre du mémoire / thèse : PHARMACOLOGIE MARINE : ENJEUX ET PERSPECTIVES

Mots-clés : Pharmacologie marine, biologie marine, Ziconotide, Trabectedine, Bryostatine, HEMO2life®

Résumé : Depuis toujours la mer fascine l'Homme. Elle constitue pour le milieu médical une source peu exploitée mais riche en nouvelles molécules avec des propriétés pharmacologiques variées. Cette thèse présente dans un premier temps une description du monde marin avec les propriétés particulières de ce milieu et un aperçu des différents organismes qui y vivent. Ensuite plusieurs médicaments d'origine marine y sont décrits depuis les premiers jusqu'aux médicaments ayant obtenu une AMM plus récemment. Puis dans un troisième temps quelques molécules faisant l'objet de recherches à l'heure actuelle y sont présentées.

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Docteur Philippe GERVOIS, Pharmacien, Maître de Conférences, HDR, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, laboratoire de Biochimie

Assesseur(s) : Docteur Thomas MORGENROTH, Maître de Conférences, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, laboratoire de Droit et d'Économie de la Santé

Membre(s) extérieur(s) : Docteur Maxime DASSONNEVILLE, Pharmacien d'officine ; Docteur Gabrielle ROOSEN, Pharmacien Biologiste, Praticien Hospitalier au CH Dron