LES BIOTECHNOLOGIES BLEUES : L'INSOUPÇONNABLE POTENTIEL DE L'INVISIBLE.

Le cas des bactéries marines

Plusieurs numéros de Taïkona précédents (notamment les numéros 1, 5, ou 12), ont abordé la question des biotechnologies marines et leur importance pour le futur en tant que porteuses d'une économie maritime nouvelle, innovante et écoresponsable.

Le présent article, après un rappel sur les richesses offertes par la mer en première partie, aborde en seconde la question générale des biotechnologies et en troisième celle des biotechnologies bleues avec un focus sur les micro-organismes et les biomolécules qui en sont extraites.

Après un développement en quatrième partie des applications de ces biomolécules et de leurs différentes valorisations, cet article explicite en partie 5 les cas particuliers des adaptations de ces micro-organismes à des milieux difficiles.

Un chapitre 6 est alors ouvert sur le cas de la Nouvelle-Calédonie, de ses milieux et environnements notamment littoraux et côtiers atypiques comme sur les réalisations d'une start-up locale et les produits désormais sur le marché qu'elle développe.

Une conclusion analyse les perspectives du domaine.

I. La Mer, notre richesse sur Terre ?

Les océans sont une richesse inestimable pour l'homme en lui procurant nourriture, énergie et eau. Ils sont aussi le gagne-pain de millions de personnes à travers le monde et offrent les principales voies de circulation autour de notre planète.
Enfin n'oublions pas surtout qu'ils participent, et de manière considérable, à l'équilibre de son climat.

Notre planète bleue est un habitat dominé à près de 70 % de sa surface par les mers et océans, avec un volume estimé à près de 1,33 10^9 km^3 et une profondeur moyenne de 3668 m.
Le seul domaine abyssal est le plus grand écosystème qui existe sur terre puisqu'il s'étend depuis le talus continental (profondeurs comprises entre 100 et 200 mètres) jusqu'aux plus grandes profondeurs de l'océan avec 11 020 mètres de profondeur au niveau de la fosse des Mariannes (nord-ouest de l'Océan Pacifique).

Mais le milieu marin est également un milieu bien spécifique de par sa chimie. Outre des teneurs variables en sels, les eaux marines sont riches en halogènes avec le chlore comme élément dominant, le brome, l'iode et le fluor mais elles le sont également en sulfates.

Ces caractéristiques chimiques peuvent conditionner les équipements enzymatiques de nombreux macro et micro-organismes et se retrouver dans la composition chimique d'un grand nombre de substances naturelles synthétisées par ces organismes.

Les mers et océans abritent une gigantesque biodiversité avec à ce jour près de 200 000 espèces identifiées. Mais on estime que près de 90 % de nouvelles espèces reste encore à découvrir ! Cette biodiversité est dans sa globalité très différente de celle qui est observée sur l'espace terrestre, comme le montre la présence dans les océans de nombreux phylums endémiques mais aussi comme le suggèrent les mises au jour de nombreuses espèces de toutes tailles et de formes nouvelles d'organisation du vivant. Comment alors ne pas considérer cette biodiversité comme un ensemble de ressources exploitables, valorisables et utiles pour l'homme ! Et ne pas considérer celles de la Nouvelle-Calédonie, que la Nature a doté en pleines richesses (cf. Taïkona numéro 1). Nous entrons alors dans le domaine des biotechnologies et notamment des biotechnologies marines, dites bleues.

II. Généralités sur les biotechnologies et introduction aux biotechnologies bleues.

En 2005, l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Economiques) a défini les biotechnologies comme étant « l'application de la science et de la technologie aux organismes vivants, à d'autres matériaux vivants ou non vivants, pour la production de savoirs, biens et services ».

Les biotechnologies sont un champ d'investigation multidisciplinaire. Elles résultent d'un mariage entre la science des êtres vivants, la biologie, et un ensemble de techniques nouvelles issues d'autres disciplines, telles que la microbiologie, la biochimie, la chimie, la physico-chimie, l'engineering, la génétique, la biologie moléculaire, la bio-informatique, etc…

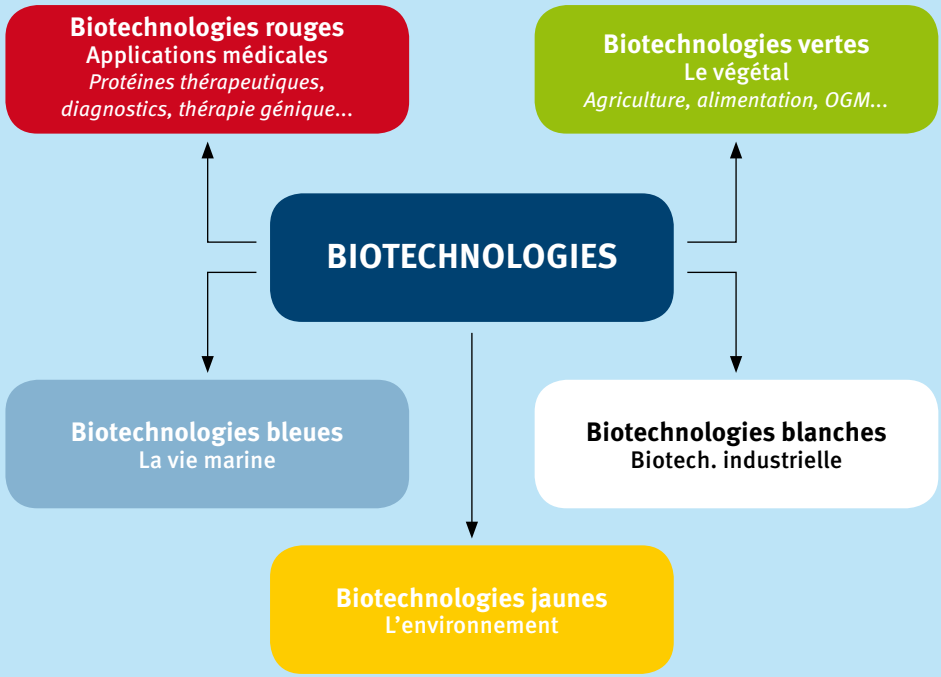


Figure 1 : Les cinq couleurs des biotechnologies.

On distingue, voir figure ci-dessous des biotechnologies rouges, vertes, jaunes, blanches et bleues.
Intéressons-nous aux bleues. Les biotechnologies bleues ou biotechnologies marines (Figure 1) sont définies comme l'application des sciences et des technologies à la transformation des ressources marines par des procédés de biotechnologies et ce pour des applications dans les domaines de la santé, cosmétique, agro-alimentaire, aquaculture, environnement, etc… Il est estimé pour ces seules « biotechnologies bleues », une croissance annuelle de 6 à 8 % pour les 5 prochaines années avec des revenus annuels supérieurs au milliard d'Euros.

III. Biotechnologies bleues et micro-organismes.

En règle générale quand on parle de biotechnologies marines ou bleues on évoque comme organismes marins principaux les macro-algues, certaines espèces comme les serpents marins, les poissons venimeux, les cônes et leurs venins, ou encore éponges, bryozoaires, crustacés, etc…

Et les bactéries dans tout cela ? Et si nous avions tout simplement négligé le « microscopique », l'invisible ?

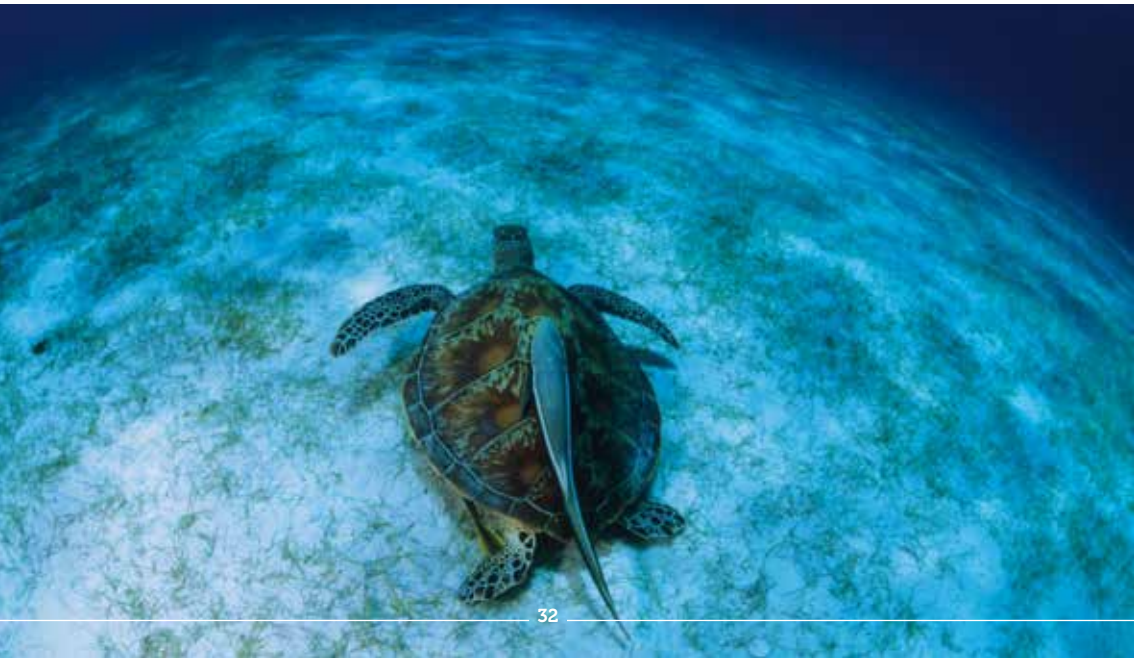
Le milieu marin est un milieu très riche en microorganismes. La vie dans les océans est en grande partie le fait d'organismes unicellulaires, procaryotes, bactéries, archées, cyanobactéries, etc…
Le nombre de cellules bactériennes varie de quelques centaines à plusieurs millions par millilitre d'eau de mer. Sur cette base, cette population microbienne pourrait se situer, selon certains calculs, aux alentours de plusieurs milliards de milliards de milliards de bactéries, d'archées et de virus (10^{30} cellules).

Les bactéries sont soit libres (bactéries planctoniques) soit, et le plus souvent, associées à du matériel particulaire (bactéries sessiles), ou présentes sur des surfaces, qu'il s'agisse de surfaces occasionnelles, artificielles ou « naturelles » tels que des substrats du fond mais surtout les organismes marins eux-mêmes.

Rappelons juste ici que ces microorganismes sont responsables de plus de 50 % de la production primaire et du cycle des nutriments et jouent un rôle clé dans les cycles biogéochimiques et les transferts de flux et de matière.

Face à cette profusion de vie inconnue, l'ensemble de la communauté scientifique, notamment marine, admet que moins de 1% des espèces microbiennes est cultivable, donc identifiable, avec les méthodes de microbiologie classique. De plus, la notion de « milieu de culture » mise en œuvre par ces mêmes méthodes, induit également celle de sélectivité. Il y a donc beaucoup d'attentes autour des sciences dites « omiques », initiées avec le séquençage du génome, comme la métagénomique, la métabolomique, la glycomique, protéomique, etc,…

Et si le milieu marin au travers de cette grande richesse biologique, est source de



nouvelles molécules, il est clair à ce jour que les microorganismes n'y contribuent pas autant que pourrait laisser supposer cette abondance microbienne. Mais nul doute que cette contribution ira croissante, compte tenu de la biodiversité bactérienne mais aussi, et surtout, de sa meilleure connaissance au travers de l'utilisation d'outils moléculaires, de spécificités liées aux bactéries (facilités de fermentation et d'extraction de molécules), et à l'exploration et exploitation de nouveaux écosystèmes.

There's a tremendous amount to be discovered in terms of microorganisms that produce new natural product structures. I think that is just the tip of the iceberg. Once microbiologists begin to focus on the diversity of bacteria and fungi in the marine environment, we're going to find all sorts of new and exciting things » (David H Sherman, Université du Minnesota, États-Unis).

Un autre point de très grande importance d'un point de vue écologique et surtout économique, est la question de l'origine réelle des molécules bioactives identifiées à ce jour chez des macro-organismes, dont des études récentes attribuent, pour certaines d'entre elles, leur synthèse plus aux bactéries associées qu'aux organismes hôtes eux-mêmes.

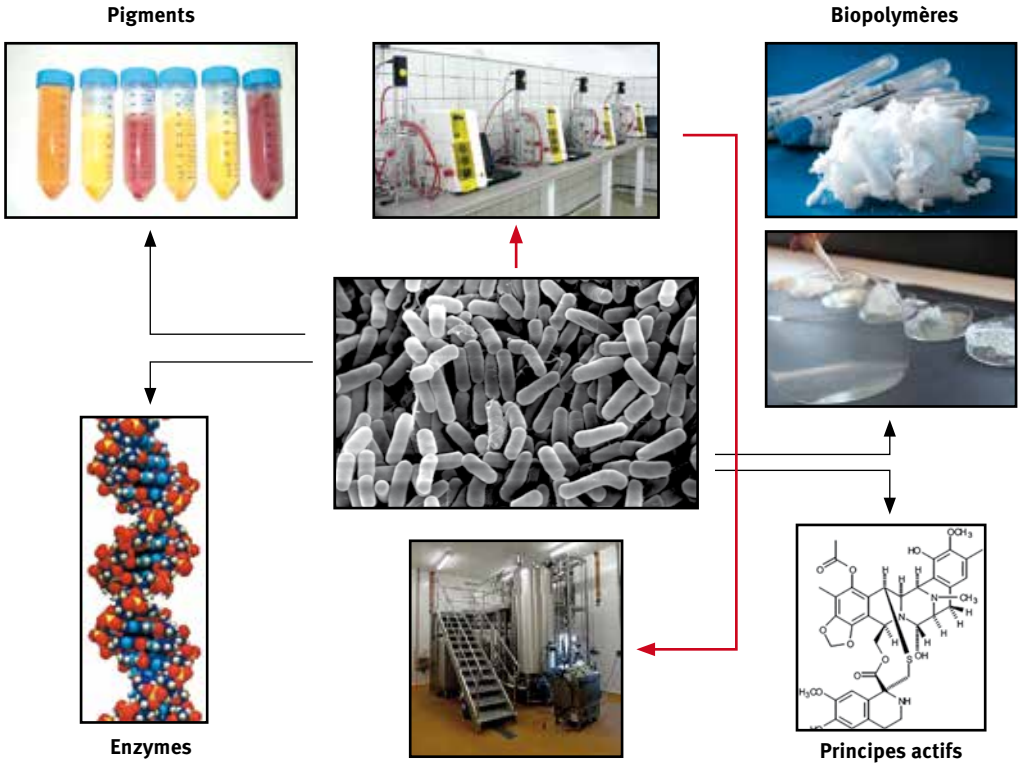
IV. Valorisation des microorganismes.

La synthèse de métabolites (composés organiques issus des fonctions de vie) constitue souvent pour les microorganismes une réponse à un environnement qui leur est défavorable. Ces métabolites sont considérés comme des molécules de défense, de survie ou encore d'adaptation. Et cette connaissance des mécanismes de réponse peut alors être reproduite ou stimulée en laboratoire. Quant aux appli-

cations biotechnologiques des microorganismes, deux approches sont possibles, soit une utilisation directe : on peut alors considérer la bactérie comme une « usine cellulaire » productrice d'enzymes utilisables pour des processus de bioremédiation[1] ou de biolixiviation[2],...) soit comme une « usine de production » via des procédés de mise en condition de fermentation : production de lipides, de métabolites secondaires, de biopolymères dont les EPS (exopolysaccharides) et PHA (polyhydroxyalcanoates). (Figure 2).

Parmi toutes ces molécules, les biopolymères (Exopolysaccharides, Polyesters biodégradables) et ce que l'on appelle les métabolites secondaires (ou médicaments de la mer) apparaissent les plus intéressants. Les enzymes présentent également un fort intérêt quelles soient thermostables (synthèse chimique) ou fonctionnant à basse température (industrie de la détergence), avec un marché en forte croissance, tout comme les (bio)surfactants avec des applications diverses dans le domaine de la chimie et dans celui de la cosmétique.

Figure 2 : Quelques pistes de développement pour les bactéries marines.



1 : Bioremédiation : ensemble des procédés visant à la restauration d'un écosystème grâce à la stimulation des populations microbiennes indigènes ou à l'apport de populations adaptées.
2 : Biolixiviation : procédé dans lequel les bactéries sont utilisés pour le traitement des minerais.

Les biopolymères

Les biopolymères issus de ressources renouvelables sont un challenge pour les années à venir et d'un grand intérêt tant pour leur origine que pour leur faible impact environnemental. Au rang de ces biopolymères bactériens, il y a les polymères de sucres ou (exo) polysaccharides (EPS) et les polyesters ou plastiques biodégradables (PHA) (Figure 3).

Les polymères de sucre ou exo polysaccharides (EPS).

Les (exo)polysaccharides sont des polymères constitués de l'enchaînement de différents sucres (oses) et sans nul doute les plus intéressants du point de vue de leurs propriétés et de leur potentiel de développements biotechnologiques.
Outre une très grande diversité de composition chimique et de propriétés physico-chimiques, ces polysaccharides présentent l'intérêt de pouvoir être produits à l'échelle industrielle, de manière contrôlée et reproductible et dans des conditions de réalité économique.

Ces biopolymères sont naturellement présents, et parfois très visibles, dans la nature. Ils constituent une part importante des biofilms et jouent un rôle majeur dans la survie des bactéries, en influençant leur environnement physico-chimique : dessication, protection contre les basses ou hautes températures ou la salinité… (Figure 4a). Il y a aussi et surtout celle d'assurer la fixation irréversible des microorganismes sur les surfaces exposées en milieu naturel (Figure 4b) et favoriser la formation et le développement d'un voile biologique (biofilm).

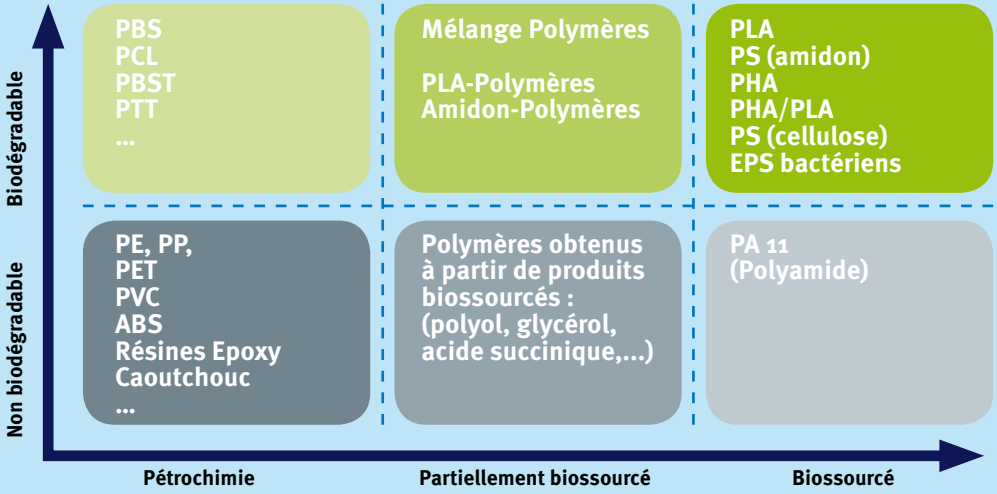


Figure 3 : Polymères versus origine et biodégradabilité. PLA : Polymère d'acide lactique ; PS : Polysaccharide ; EPS : (Exo) Polysaccharide ; PHA : Polyhydroxyalcanoate.

Quels marchés pour ces biopolymères ?

S'agissant des exopolysaccharides, le marché principal reste actuellement la cosmétique et cosméceutique avec comme allégations des activités photo-protective, anti-age, anti-rides, antimicrobiens ou encore hydratantes.

La prévision de croissance annuelle jusque 2022 est de 4% à 5% pour un marché estimé à plus de 430 milliards de dollars. Cette croissance est également portée par une demande sociétale forte pour des produits naturels. Et en ce sens le milieu marin s'inscrit totalement comme source de molécules innovantes associées à une origine naturelle.

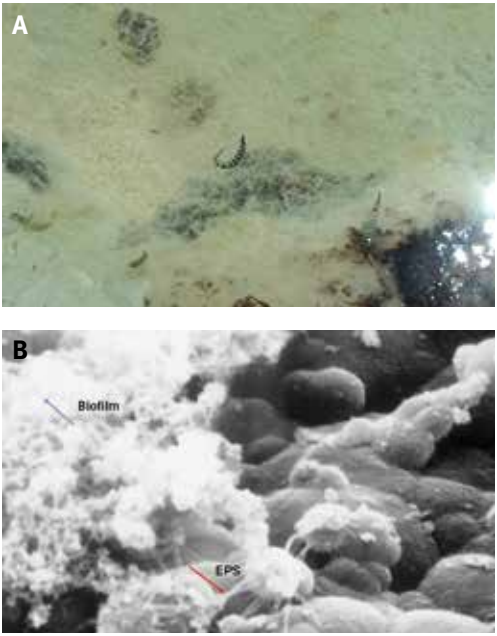


Figure 4 :
a) : Biofilm (+ EPS) (Parc National de Yellowstone USA).
b) : Production d'EPS par des bactéries marines
(Photos J.Guezennec).

Les autres domaines d'applications se situent dans l'environnement (RAP ou Récupération assistée du pétrole ; la bio détoxification ou élimination de métaux lourds et toxiques ; mais aussi la récupération de métaux précieux ou terres rares, les peintures antifouling, la perliculture,...) et dans la santé avec le développement de nouveaux médicaments.
Un certain nombre de ces (exo) polysaccharides, soit à l'état natif, soit modifiés, ont ainsi démontré d'intéressantes propriétés dans le domaine du cardio-vasculaire (anticoagulant/anti-thrombotique), celui de la reconstruction dermique et osseuse, de l'oncologie ou encore comme anti-inflammatoires (Figure 5).

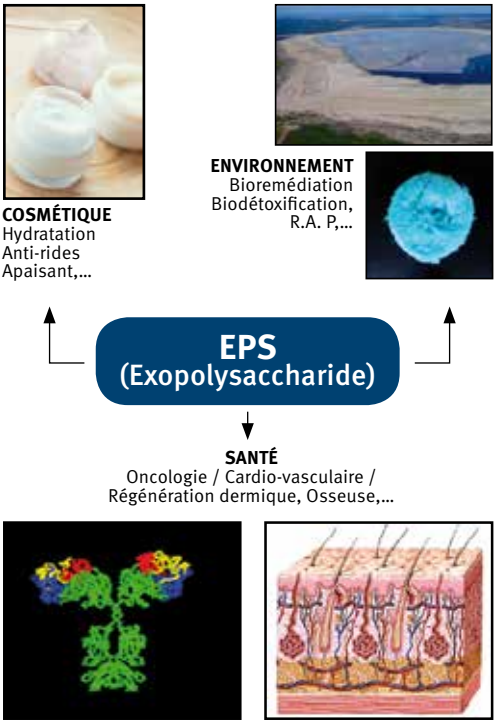


Figure 5 :
Exemples d'applications des exopolysaccharides bactériens

Les polymères (plastiques) bactériens biodégradables.

Près de 300 millions de tonnes de matériaux plastiques dérivés de la pétrochimie sont produits chaque année, dont 80 % sont destinés aux besoins de la vie courante.
La propriété principale de ces polymères, une résistance à toute dégradation chimique ou biologique, se retourne à présent contre eux avec le questionnement sur leur durée de vie et leur impact sur notre environnement. Ce qui demande quelques secondes à être synthétisé par le génie chimique demandera plusieurs siècles avant de disparaître.

Plus de 26 millions de tonnes de plastiques, soit près d'un dixième de la production totale, finissent dans les océans (voir Taïkona numéro 16)!

Et si une des solutions venait alors de la possibilité d'utiliser des polymères biodégradables, issus de ressources renouvelables et possédant des propriétés proches de celles de ces polymères dérivés de la pétrochimie ?
Et si les bactéries marines avaient cette capacité de produire de tels polymères : **Rêve ou réalité ?**

Au début du siècle, la part de ces polymères biodégradables dans le monde n'était seulement que de quelques dizaines de milliers de tonnes par an, soit un très faible pourcentage du marché des matières plastiques. Selon les prévisions de croissance, ces biopolymères pourraient quadrupler pour 2020 et atteindre, dans les prochaines décades, entre 10 et 20 % du marché des matériaux plastiques. Tout plaide en faveur du développement des biopolymères : l'évolution des législations en matière de développement durable, la réduction nécessaire de l'effet de serre et des rejets de CO_2, une meilleure gestion des déchets, la volonté de réduire la dépendance vis-à-vis des matières premières importées et la diminution de la ressource fossile.

Dans les faits, et pour être rigoureux avec la terminologie, seuls les polyhydroxyalcanoates (PHA) bactériens doivent être considérés comme des bioplastiques à la fois 100 % biodégradables et issus de ressources renouvelables. Ces biopolymères sont accumulés au sein des cellules bactériennes sous forme de granules (Figure 6). Cette accumulation intervient lorsqu'un nutriment (source d'azote, de phosphate, oligo-éléments, autres…) nécessaire à leur croissance devient limitant, et ce, en présence d'un excès de substrat carboné.

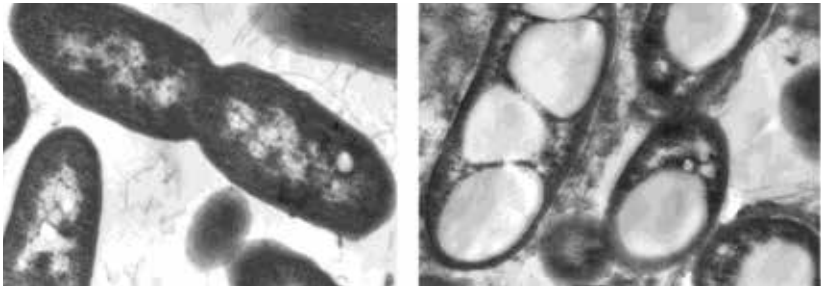


Figure 6 :
Présence de granules de PHA dans la cellule bactérienne (à droite) ; cellule normale (à gauche).

Ces biopolymères peuvent être comparés en ce qui concerne leurs propriétés physico-chimiques et mécaniques telles que les températures de fusion, cristallinalité, résistance à l'élongation ou encore perméabilité à l'air ou à l'eau, à des polymères synthétiques tels le polypropylène (PP) ou le polyéthylène (PE) et à degré moindre aux Polyesters (PET) mais avec l'énorme avantage d'être totalement biodégradables.
Une production contrôlée et l'accès à une grande diversité de compositions chimiques permettent d'envisager de multiples applications pour ces biopolymères bactériens.

Quelles applications pour ces PHAs ?

La première application qui vient à l'esprit est la possibilité d'utiliser ces bioplastiques sous forme de films (Figure 7a) et d'emballage notamment dans le domaine de l'agro-alimentaire. Quelques structures industrielles (agroalimentaire et cosmétique) commencent à envisager sérieusement une telle utilisation de ces biopolymères. Une dégradation contrôlée associée à une libération de principes actifs tels que pesticides, fongicides, molécules anti-microbiennes, les rendent intéressants en aquaculture, horticulture, agriculture, dans les peintures antifouling et surtout en cosmétique, pour une plus grande efficacité et un respect de l'environnement.

Utilisation des biopolymères dans l'agriculture

Mais c'est dans le domaine médical que la plupart des applications de ces polyesters se situe aujourd'hui en exploitant leurs propriétés spécifiques (biocompatibilité, grande diversité de structures, dégradation contrôlée…). La vectorisation et la libération contrôlée d'antibiotiques, d'anti-microbiens, d'anti-inflammatoires, de corticoïdes, voire de molécules anticancéreuses, est une voie très prometteuse pour le développement de ces biopolymères.
Ce système de libération contrôlée peut se présenter sous différentes formes (gels, patchs, films d'épaisseur variable, micro- ou (nano-) capsules, nanoparticules,…) ou encore sous forme de principes actifs directement greffés à ces biopolymères. D'autres applications sont imaginables et actuellement explorées dans le domaine cardio-vasculaire (Figure 7b), l'ophtalmolo-

gie, l'odontologie et comme biomatériaux. Alors Rêve ou Réalité ? Rêve, non ! mais la réalité peut se heurter à un problème économique, celui du coût actuel de ces bioplastiques.
Leur coût de production pour une application dite de grande consommation, les rend à ce jour, insuffisamment attractifs pour un développement rapide à grande échelle.

Mais les connaissances acquises sur les microorganismes et les progrès réalisés en matière de fermentation et d'extraction, laissent maintenant présager des coûts de production compatibles avec les réalités industrielles.

Beaucoup de paramètres, dont la prise de conscience sociétale et du consommateur vis-à-vis de la gestion des déchets, peuvent influencer et changer les mentalités.

Fig 7a : mise en forme de PHA sous forme de biofilm.

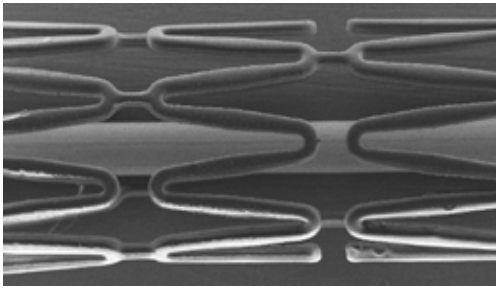


Fig 7b : endoprothèse vasculaire ou stent biofilmé avec un PHA renfermant un principe actif.

Les médicaments de la mer : Place aux résultats !

S'il existe un domaine où l'attente est énorme, c'est bien celui de la santé. Un des nombreux challenges en biotechnologies reste à l'évidence la découverte de nouveaux médicaments en réponse à la nécessité de quadrupler rapidement les capacités mondiales de production mais aussi, et surtout, à innover dans des domaines comme l'oncologie, les maladies neuro-dégénératives, le cardio-vasculaire, les anti-inflammatoires et bien naturellement les antibiotiques.

Depuis la découverte en 1929 du premier antibiotique connu, la pénicilline, par le médecin anglais Alexander Fleming à partir d'une moisissure appelée Penicillium notatum, plusieurs dizaines de milliers de produits naturels ont été identifiés comme étant synthétisés par des microorganismes marins et terrestres. Et grâce aux études faites par la Scripps Institution of Oceanography (États-Unis), il a été clairement démontré que les bactéries marines étaient capables de synthétiser des structures moléculaires qui n'avaient jamais été observées pour des microorganismes d'origine terrestre ! A cet immense espoir de découverte de nouvelles structures, viennent s'ajouter deux autres paramètres plaidant pour le fort intérêt de cette composante bactérienne marine : l'origine réelle des molécules identifiées et les problèmes d'approvisionnement liés à la culture des macro-organismes.

Car qui produit quoi ? Un nombre important de biomolécules actives a été caractérisé à partir de macro-organismes (éponges, ascidies, bryozoaires, tuniciers, cnidaires…). Mais ces molécules sont-elles vraiment synthétisées par ces organismes ou ont-elles pour origine des microorganismes associés ? La plupart des invertébrés marins connus comme synthétisant ces molécules à forte activité biologique, hébergent dans leurs tissus des microorganismes comme les bactéries, les champignons ou encore les micro-algues et

les cyanobactéries. Ces microorganismes peuvent ainsi représenter jusqu'à près de 40 % à 50 % de la biomasse de certaines éponges et autres organismes marins.
Cette présence bactérienne répond, dans la grande majorité des cas, à des stratégies de défense et de protection contre un environnement chimique ou biologique hostile. En l'absence de moyens propres de protection, ces macro-organismes abritent ces populations bactériennes qui, par la production de métabolites spécifiques, leur assure cette protection.

Ces bactéries symbiontes pourraient être, dans de nombreux cas, les véritables sources de ces molécules bioactives.

Ces hypothèses sur l'origine réelle de principes actifs trouvent de gros avantages dans la résolution de la problématique de leur production industrielle.
Par exemple pour des biomolécules actives tirées de macro-organismes il faudrait plus de 13 tonnes du bryozoaire Bugula neritina pour obtenir 18 grammes de bryostatine (anticancéreux)! Il faudrait aussi plus d'une tonne de l'éponge Lyssodendoryx sp. et de l'ascidie Ectanascidia turbinata pour obtenir respectivement au maximum un gramme de halicondrine (anticancéreux) et d'ectéinascidine (anticancéreux, Yondelis®) !

Or le fait que des microorganismes soient, le cas échéant, les véritables producteurs de ces métabolites ou aptes à produire des homologues, pourrait ramener le problème de la disponibilité à de « simples » fermentations, si tenté que l'on puisse identifier facilement le milieu de culture adapté à ces microorganismes ! Car le « Y'a qu'à ! » n'est jamais de mise en biotechnologie !

Il ne fait donc nul doute que le milieu marin et sa biodiversité se présentent aujourd'hui comme un champ d'investigation privilégié pour la recherche de nouvelles molécules présentant des activités biologiques au service de la santé. Le bilan actuel peut paraître faible mais reste satisfaisant (Tableau 1) : 6 médicaments (4 anti-cancéreux, un anti-douleur et un hypolipémiant) pour 25 000 entités chimiques décrites, ce qui correspond à 1 médicament pour 4 166 molécules mais à

comparer avec la moyenne observée dans les processus de criblage en industrie pharmaceutique soit 1 médicament pour 8 000 à 10 000 composés testés !
De plus, une trentaine de molécules sont à des stades de développement clinique avancé et donc susceptibles de devenir de nouveaux médicaments dans les prochaines années.

Force est toutefois de reconnaître qu'il devient de plus en plus difficile de découvrir de nouvelles molécules, même à partir de ces microorganismes. D'où l'intérêt d'explorer de nouveaux écosystèmes marins atypiques pour en étudier la biodiversité ainsi que les stratégies de survie mises en œuvre par les organismes vivants. Les microorganismes de ces environnements y ont probablement développé des capacités d'adaptation métaboliques et physiologiques uniques.

Ils offrent donc un potentiel de production de nouveaux métabolites qui ne seraient pas présents dans des environnements plus « classiques » et chez les microorganismes terrestres.

DCI (ND)	Production	Source	Classe thérapeutique	Firme
Trabectédine (Yondelis®)	Hémisynthèse + fermentation	Tunicier	anticancéreux	Pharmamar
Brentuximab védotine (Adcetris®)	Synthèse totale	Mollusque /Cyanobactérie	anticancéreux	Seattle Genetics
Mésylate d'éribuline (Halaven®)	Synthèse totale	Eponge	anticancéreux	Eisai, Inc.
Esters éthyliques d'acide gras oméga-3 (Lovaza®, Omacor®)	Hémisynthèse	Poissons	hypolipémiant	GSK
Ziconotide (Prialt®)	Synthèse totale	Mollusque	antidouleur	Elan Pharmaceuticals
Cytarabine (CytosarU®, Aracytin®, DepoCyt®)	Synthèse totale	Eponge	anticancéreux	Bedford Laboratories

Tableau 1 : Molécules d'origine marine ayant reçues l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché).

V. Milieux atypiques et biotechnologie ?

Si l'environnement et les conditions de cet environnement déterminent la synthèse de molécules de réponse, il semble alors tout à fait logique de considérer les environnements atypiques, voire extrêmes, comme une source de telles molécules !

Les microorganismes vivant dans ces milieux atypiques en termes de conditions physico-chimiques ont, au cours de l'évolution, développé des stratégies adaptatives très variées.
Ils présentent, de ce fait, un répertoire de voies métaboliques et de biomolécules originales leur permettant non seulement de survivre dans des conditions spécifiques, mais de se développer, se fixer, se reproduire, se protéger… et souvent de manière optimale, dans ces niches écologiques.
Plusieurs écosystèmes atypiques et extrêmes font l'objet depuis quelques années d'investigations sérieuses autour des microorganismes colonisant ces habitats : les sources hydrothermales profondes, les tapis microbiens (atolls de la Polynésie Française), la continent Antarctique et les littoraux et lagons de la Nouvelle Calédonie (voir chapitre suivant).
Sur la base de différentes collections de microorganismes (› 1500 isolats) mises en place à l'issue de campagnes de prélèvements pour chaque écosystème, les recherches se sont focalisées sur la recherche d'enzymes et de biopolymères innovants.
Quelques études se mettent en place actuellement pour identifier la présence de principes actifs pour des applications en santé humaine.
Les résultats sont déjà probants. Deux exopolysaccharides (EPS) produits en conditions laboratoire par des bactéries isolées de sources hydrothermales sont commercialisés dans le domaine de la cosmétique (Abyssine®657 et Hyalurift®) et d'autres font l'objet d'études approfondies pour leurs activités biologiques et applications dans le domaine de la santé (oncologie et cardiovasculaire).

Idem pour les tapis microbiens en Polynésie Française où 3 exopolysaccharides sont commercialisés (ExossineTM :–Exo-HTM, Exo-TTM Exo-PTM) (Figure 8) et des études bien engagées sur le développement de polyesters biodégradables. Mais que de choses restent à découvrir !

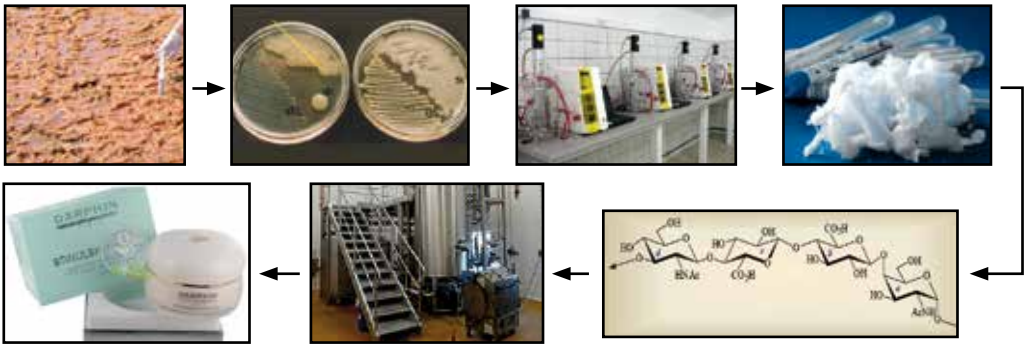


Figure 8 : Du prélèvement au produit (ex : EPS) commercialisé en cosmétique.

VI. Et la Nouvelle-Calédonie ?

La Nouvelle-Calédonie est un eldorado du vivant dans le Pacifique sud et possède un taux d'endémisme parmi les plus élevé au monde. Le plus grand lagon du monde regroupe dans sa grande diversité des espèces uniques et encore très méconnues, notamment celles de l'infiniment petit.

Face à la typologie des milieux littoraux et côtiers du territoire, leurs dimensions (plus de 3.000 km de linéaire côtier, plusieurs dizaine de milliers de km² de récifs et lagons) et leur extrême diversité, Ifremer a considéré l'existence de milieux atypiques, vraisemblablement favorables à la présence de bactéries ayant su s'adapter à des conditions extrêmes et donc productrices de biomolécules d'intérêt. Il a donc porté en ce sens un dossier vers le Secrétariat d'Etat à l'Outre-Mer en 2009 qui a abouti à un soutien au projet.

Ainsi est né un programme de recherche piloté par Ifremer en association avec l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) et l'Université (UNC). Celui-ci a permis le lancement de deux campagnes de bioprospection sur les littoraux des Provinces Sud et Nord, autorisant la récolte d'échantillons bactériens, leur mise en banque (souchothèque) et l'encadrement d'une thèse qui a conduit, on va le voir plus loin, à l'émergence d'une start-up calédonienne : BIOTECAL.

Des milieux atypiques

Le premier principe a été, pour des milieux facilement accessibles, ceux du littoral et du côtier calédonien et non des zones profondes, de scruter et d'assurer des campagnes de bio-prélèvements, là où les conditions de vie sont difficiles ou stressantes.

3 grands types de milieux naturels, offerts par les ressources propres du pays ont été considérées :

1/ à la différence de nombreux territoires coralliens, nous avons une marée significative (1,8m.) donc à marée basse nous avons des récifs qui se retrouvent hors d'eau, notamment pendant quelques heures, soumis alors à des chocs ultraviolet majeurs, on dit alors que le corail pleure !... Des bactéries n'auraient-elles pas su s'adapter ?

2/ résultant d'une côte basse, celle de l'ouest qui est à mangroves, et d'une climatologie à saison sèche, la Nouvelle-Calédonie possède de grands espaces intertidaux, plats, nus et azoïques en amont des mangroves, dits « tannes », (figure 9) utilisables pour établir des bassins d'aquaculture.

Ces environnements totalement spécifiques sont des lieux propices à 3 types de stress : des hypersalures (évaporations intenses avec des salinités de 200 pour mille ou plus), suivies de dessalures intenses lors de gros épisodes pluvieux ; des chocs ultraviolets puissants ; des différences très significatives entre des températures de nuit en saison fraîche descendant en dessous de 10 degrés et des températures extrêmes (50 degrés ou plus) en plein été sur sols foncés.
Là encore des bactéries opportunistes n'auraient-elles pas pu s'adapter ?

Figure 9 : exemple d'un milieu atypique calédonien : un tanne sursalé de la côte Ouest.

3/ originalité également majeure de ce pays, on trouve ici sur l'intertidal et en zone peu profonde, dans le Sud (Prony), un hydrothermalisme sous-marin hyper basique (pH de 11). Sur ce dernier type de milieu, des bactéries n'auraient-elles pas su développer des mécanismes de fixation ou de défense originaux ?

En outre, dans les 3 cas de figure nous sommes sur des terrains extrêmement soumis à l'influence de métaux-lourds en raison de la composition naturelle de terrains nickelifères (péridotites) et de leur dégradation.
Bref nous ne citons ici que 3 originalités, mais il y en a d'autres, qui ont été à l'origine des bio-prospections citées plus haut.

Alors rêve ?

Eh bien non ! Ces milieux-là ont montré qu'ils étaient propices à l'existence insoupçonnée de micro-organismes originaux, et sur la base de leur découverte est née BIOTECAL.

Une start-up : BIOTECAL

BIOTECAL est né d'une dynamique de valorisation des recherches en microbiologie marine explicitées plus haut. L'objet de cette start-up est l'exploitation des polymères bactériens par un procédé de production utilisant les outils modernes de la biotechnologie. Les polymères produits par BIOTECAL trouvent des applications en tant qu'agent texturant ou principe actif, ces derniers entrent dans la composition de nombreux produits dans des secteurs industriels très variés.

Les Exo Polysaccharides (EPS) font partis des polymères valorisés par BIOTECAL et sont à l'image des souches originales qui les ont produites, issues de milieux atypiques calédoniens et uniques de par leur composition chimique et leur rôle physiologique.

BIOTECAL a ainsi constitué une vaste collection de micro-organismes (plus de 300 isolats) qui lui est propre.

L'ADECAL Technopole et son Incubateur ont permis de structurer la vision entrepreneuriale de BIOTECAL et d'accéder à des leviers financiers organisés entre BPI France et la Province Sud.

Ainsi la société a su développer un savoir-faire scientifique et technique spécifique qui permet, sur la base d'une plateforme de fermentation, d'ultrafiltration, de centrifugation, de lyophilisation..., d'isoler et caractériser, les micro-organismes producteurs d'EPS, d'optimiser le procédé de culture et de production en bioréacteur pour fournir un produit de haute qualité et d'une grande pureté. Par ailleurs un travail de fond a autorisé le montage d'un réseau de partenaires qui permet quant à lui de remplir les tous critères légaux pour une mise sur le marché des produits.

Campagnes de bio-prospection en milieux atypiques calédoniens.

Un premier succès

Grâce à son partenaire Botanik, BIOTECAL a fêté en décembre 2016 la mise sur le marché du premier produit cosmétique contenant des produits 100% calédoniens dont des EPS (figure 10). Ces derniers ont été testés cliniquement pour des effets lissants et hydratants pour la peau avec un indice de 90% de satisfaction par les évaluateurs.

Fig 10 : le premier produit de BIOTECAL.
« Lagoon Science » : un antirides naturel.

Ce premier produit cosmétique anti-rides, a permis d'attirer l'attention de plusieurs formulateurs et grandes marques françaises en accord avec les législations internationales vis-à-vis de la protection de la ressource vivante, avec un procédé de production non polluant à partir de produits naturels sans aucune modification génétique, et avec une technique de prélèvement en milieu naturel sans aucun impact sur l'environnement.

Conclusion

Ce texte, traitant d'un sujet complexe et riche a voulu synthétiser les promesses offertes par les biotechnologies bleues et notamment celles de l'infiniment petit : les micro-organismes bactériens et notamment leurs adaptations aux milieux difficiles.

N'ont pas été traitées ici les micro-algues qui représentent avec les bactéries extrêmophiles une piste de travail également prometteuse.

Il n'en reste pas moins que le chantier est immense et ce n'est pas un hasard si l'Union Européenne a identifié, dans sa stratégie de Croissance Bleue, les biotechnologies bleues comme l'un des axes les plus prometteurs de croissance économique et de valorisation éco-responsable de la biodiversité marine.

Le paradigme est qu'il ne s'agit plus d'exploiter la ressource marine, mais de l'utiliser comme une source d'inspiration pour l'innovation, sans en perturber les stocks.

Ce texte montre en ce sens toutes les perspectives qui peuvent exister en Nouvelle-Calédonie, compte tenu de la richesse naturelle de sa biodiversité marine et des contextes extrêmement variés des conditions environnementales rencontrées ici, des habitats, des contraintes, de sa géodiversité marine (nous n'avons évoqué que les pistes littorales et du proche côtier, quid du profond ?).

BIOTECAL montre, en pionnier, les premières possibilités factuelles issues du transfert de la recherche (Ifremer) vers une start-up naissante avec accompagnement efficace des collectivités (ADECAL).

L'une des chances de la Nouvelle-Calédonie repose sur ce patrimoine biologique exceptionnel qui est le sien, sur la structuration qu'il faut souhaiter bien plus affirmée de programmes de recherche au service du développement local et sur la capacité qu'une politique maritime du pays, encore à définir, saura assurer en tant que facteur d'entrainement d'entreprises innovantes.

Pour en savoir plus :

- Flemming, H.C., Neu T.R. and Wingender J. Eds (2017). The perfect slime. Microbial Extracellular Polymeric Substances (EPS) IWA Publishing (UK). 320 p.
- Guézennec J. (2014). Bactéries Marines et Biotechnologies. Editions Quae. 174 p.
- Loubersac Lionel (2013). La Nouvelle-Calédonie : Atouts et enjeux maritimes d'un pays « doué ». Taïkona, (1), 12-25. Open Access version: http://archimer.ifremer.fr/doc/00142/25350/
- Monaco A. et Prouzet P. (2014). Development of Marine Resources. ISTE Ltd (UK)/ John Wiley & Sons Inc (USA). 218 p.
- Proksch P. and W. E.G Muller W.E.G. Eds (2006) Frontiers in Marine Biotechnology. Horizon BioScience (UK) 368 p.
- Rehm B. H.A. (2009) Microbial production of Biopolymers and polymer precursors.

Applications and perspectives, Caister Academic Press (NZ). 293 p.
- Stal L.J. and Cretoiu M.S. Eds, (2016). The marine microbiome: An untapped source of biodiversity and biotechnological applications. Springer (Switzerland) 480 p.

Jean Guezennec
Directeur de recherches à l'Ifremer. Responsable du programme de valorisation des ressources biologiques. Depuis 2012 : Consultant scientifique dans le domaine des Biotechnologies marines (Advices in Marine Biotechnology). Plouzané, France.
guezennec.jean@wanadoo.fr

Elefterios Chalkadiakis
PhD UNC 2013,
Directeur de BIOTECAL.
Incubateur d'entreprises ADECAL, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.
chalkiadakis.eleftherios@gmail.com

Etienne Lerat
Ingénieur ESEO 2011, Responsable Développement de BIOTECAL.
Incubateur d'entreprises ADECAL, Nouméa, Nouvelle-Calédonie.
lerat.etienne@techal.nc

Lionel LOUBERSAC
Co-fondateur et Manager du Cluster Maritime Nouvelle-Calédonie, ancien Directeur Délégué de l'Ifremer en Nouvelle-Calédonie, Océan Avenir NC - Creocéan NC ; Nouméa, Nouvelle-Calédonie.
lionel.loubersac@outlook.fr