

Mr Franck Zal

Docteur en biologie marine.

Fondateur, directeur scientifique et P.D.G. d'Hémarina.

L'hémoglobine du ver marin au service de la santé.

L'hémoglobine de l'arénicole (buzuk en breton), petit ver de sable présent sur nos côtes, possède la propriété d'être un transporteur d'oxygène universel.

Extracellulaire, 250 fois plus petite qu'un globule rouge, et 40 fois plus oxygénante que l'hémoglobine humaine, la molécule M101 développée par Hémarina est intégrée à différents processus thérapeutiques dans les domaines de la transplantation, de la cicatrisation et des maladies parodontales notamment.

Franck Zal est chercheur, passionné de biologie marine, inspiré par Cousteau. A partir de la simple observation d'un ver marin sur la plage, il est en train de révolutionner des pans entiers de la médecine. D'abord chercheur au C.N.R.S., il quitte cette structure en 2007 car il souhaite développer des applications thérapeutiques de ses travaux sur l'Arénicole. Il crée Hémarina, société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de produits de santé issus de sa plateforme propriétaire (M101) qui repose sur les propriétés du ver marin arénicole.

1. L'évolution de la vie sur terre.

La naissance de la terre remonte à 4,5 milliards d'années. C'est un amas de fer en fusion qui s'est refroidi petit à petit et s'est condensé entre 4,5 et 3,9 milliards d'années. Or la vie dépend du fer. L'oxydation du fer s'accompagne de l'émission d'électrons, source d'énergie. Initialement les océans étaient très riches en fer, expliquant leur couleur rouge. Ensuite des cyanobactéries sont apparues dans l'océan. Elles synthétisaient de l'oxygène qui se liait au fer, entraînant sa précipitation. A

partir de 2,4 milliards d'années, la concentration en fer des océans a considérablement diminué et une partie de l'oxygène est passée dans l'atmosphère. C'est à ce moment que des espèces marines sont sorties de l'océan et ont commencé à coloniser la terre, et en premier lieu, la plage. L'arénicole est vieux de 500 millions d'années. Pour comparaison, Lucy l'australopithèque, date de 3 millions d'années, et l'homo sapiens de 300 000 ans. Au fur et à mesure de l'évolution de la vie sur terre, la photosynthèse est devenue de plus en plus importante et parallèlement le pourcentage d'oxygène dans l'atmosphère s'est accru pour atteindre 21 % actuellement. L'apparition de l'oxygène et de l'hémoglobine ont coïncidé. L'hémoglobine a pu lier le fer et a permis le transport d'oxygène. 98 % de l'oxygène présent dans notre organisme est fixé sur l'hémoglobine. Seuls 2 % sont présents sous forme dissoute. L'hémoglobine permet de stabiliser le taux d'oxygène dans l'organisme et par là même de maintenir la vie. Le vieillissement est lié, en partie, à un taux trop faible d'antioxydants ne permettant plus de détoxifier l'oxygène.

2. L'arénicole et ses perspectives médicales.

La question était de savoir comment ce ver, présent sur l'estran, pouvait vivre pendant la marée basse alors qu'il ne pouvait plus utiliser l'oxygène dissous dans l'eau. L'analyse du sang de cet animal a permis de déterminer que 99 % du sang est formé d'hémoglobine qui n'est pas contenue dans des globules rouges. Cette molécule est l'ancêtre de nos globules rouges, et elle permet de fixer 40 fois plus d'oxygène. Cela permet, à cet animal, de rester en vie durant la marée basse. Cette découverte est à l'origine des différentes applications utilisées en médecine actuellement. Cette hémoglobine du ver marin est identique à 99,9 % à l'hémoglobine humaine. Elle n'induit pas de réaction immunitaire. Enfin, étant extracellulaire, elle n'est pas soumise au typage sanguin, et par conséquent, elle constitue un substitut sanguin universel. Les débouchés de cette molécule sont très importants, et susceptibles de révolutionner des pans entiers de la médecine. Il manque 100 millions de litres de sang tous les ans pour satisfaire les besoins de la population mondiale. Or, les poches de culots globulaires doivent être conservées à 4 °C et la limite de conservation est de 42 jours. La molécule, développée par Hémarina, est lyophilisable, peut être conservée 5 ans à température ambiante, et s'affranchit du typage sanguin. 350 000 personnes, dans le monde, attendent un greffon, et un greffon sur deux est perdu car les techniques de conservation ne permettent pas de maintenir la viabilité du greffon suffisamment longtemps. Dans le monde, toutes les 30 secondes, on pratique une amputation du fait du diabète.

3. Hémarina.

La société, d'une quarantaine de personnes, comprend un laboratoire à Morlaix et une ferme aquacole, la ferme marine de Noirmoutier, dans laquelle les arénicoles sont produits en aquaculture. Mais aujourd'hui Hémarina est présent à Boston, Montréal et

en Inde. La technologie a donc essaimé et elle est connue mondialement désormais. Sur la ferme de Noirmoutier, d'une superficie de 13 hectares, on élève les arénicoles. Ce ver ne se reproduisant qu'une fois par an, une fécondation in vitro est nécessaire. Les œufs sont placés en nurserie pendant 3 mois, puis mis dans des bassins en extérieur pour assurer leur croissance. Une fois arrivés à maturation, les vers sont purifiés en retirant tout le sable qu'ils ont ingéré. Enfin ils sont congelés puis décongelés afin de créer un choc hémorragique permettant de récupérer leur hémoglobine qui est ensuite purifiée. La capacité de production est estimée à 30 tonnes de vers marins.

4. Les applications.

4.1 Hémo2life pour les transplantations. Actuellement la transplantation est une course contre la montre entre le prélèvement du greffon sur le donneur et son implantation chez le receveur. En effet, avec les solutions de conservation actuelles (abaissement de la température du greffon à 4°C), la durée de conservation optimale ne dépasse pas 4 à 6 heures pour le cœur ou le poumon, 8 à 12 heures pour le foie et 24 heures pour le rein. Cette situation d'ischémie du greffon en attendant sa réimplantation peut être source de détérioration de l'organe avec risque de rejet accru. Hémo2life permet d'oxygéner correctement le greffon et de programmer la transplantation. Avec ce produit il est possible de conserver un rein pendant 7 jours, le poumon pendant 48 heures. Une expérience faite sur un prélèvement de rein de porc a montré que, dans les situations habituelles de conservation, il n'y a plus d'oxygène au bout de 24 heures, alors qu'il faut 50 heures si l'on ajoute l'hémoglobine d'arénicole. Chez l'homme on a pu démontrer que le taux de survie à 4 ans des patients greffés est de 98,2 % dans le groupe Hémo2life contre 85 % pour le groupe sans Hémo2life. En outre les patients du groupe Hémo2life n'ont pas pris de Belatacept (immunosuppresseur très puissant) alors que 11 % des patients de l'autre groupe ont dû recevoir ce médicament. C'est donc une énorme révolution dans la transplantation d'organes. Cette technique a aussi été utilisée, chez des diabétiques, pour greffer des cellules pancréatiques (îlots de Langerhans) dans des muscles squelettiques, permettant la sécrétion d'insuline. Enfin le Professeur Lantieri a réalisé des greffes de la face avec cette technologie. En Inde la technologie d'Hémarina a permis de réaliser une transplantation des deux bras. Des travaux sont également en cours dans la greffe d'utérus.

4.2 Hemhealing pour les pansements oxygénants afin d'accélérer la cicatrisation des plaies chroniques ou des brûlures. Il s'agit de pansements sous forme de gel imbibé de l'hémoglobine d'arénicole. Cela permet une meilleure oxygénation et donc une augmentation de la vitesse de cicatrisation des plaies. Le produit a montré son efficacité dans des brûlures, parfois très étendues, des ulcères chroniques diabétiques ou veineux. Les goémoniers du sillon du Talbert connaissaient empiriquement ce

pouvoir de cicatrisation de l'arénicole. Dans les années 50 ils mettaient des morceaux d'arénicoles pour cicatriser les coupures de leurs doigts.

4.3 Hemdental-care dans les maladies parodontales. La parodontite est une pathologie bactérienne qui se développe entre la dent et la gencive, pouvant provoquer la chute des dents, mais également des infections sévères dans l'organisme. Avec une seringue on injecte le gel imbibé de cette hémoglobine entre la gencive et la dent.

4.4 La drépanocytose. C'est une maladie génétique, fréquente en Afrique, qui entraîne une malformation des globules rouges avec anémie et des crises vaso-occlusives très douloureuses. On a démontré que l'on pouvait transfuser ces patients grâce à cette molécule d'hémoglobine.

5. Conclusion.

Franck Zal a raconté toute cette histoire dans un livre : Un trésor sous le sable.

Son histoire met en lumière les difficultés rencontrées lors de toute innovation.

Actuellement, malgré les succès thérapeutiques obtenus, Franck Zal se heurte à l'administration représentée par l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament qui n'a pas encore délivré d'autorisation de mise sur le marché. En conséquence, il faut se battre pour obtenir une autorisation à chaque utilisation de cette molécule.

Léonard de Vinci disait : regarde vers la nature c'est là qu'est ton futur.

La nature est une bibliothèque que l'on doit respecter.