



De la fermentation naturelle à l'industrialisation d'un procédé biomimétique innovant

Aujourd'hui, plus de la moitié des entreprises déclarent s'engager en faveur du développement durable¹, mais il est clair que concilier performance environnementale et économique implique de nombreux choix difficiles. Seules 21% des entreprises disposent d'une feuille de route claire pour mettre en œuvre leur stratégie de développement durable. Chez AFYREN, nous pensons que le **partage des connaissances** et des **expériences** peut contribuer à bâtir un avenir plus durable. Dans nos articles de blog, nous cherchons à partager l'expertise que nous avons développée sur notre propre parcours vers un modèle d'**entreprise durable et circulaire**.

En 2021, nous avons eu besoin de l'équivalent de 1,7 planète pour satisfaire nos besoins de production et de consommation, nous enjoignant à une plus grande attention dans l'utilisation de nos ressources. Cette statistique, calculée chaque année par l'ONG [The Global Footprint Network](#), est l'un des nombreux avertissements environnementaux qui poussent les entreprises et les citoyens ordinaires à être plus prudents dans l'utilisation de nos ressources. Parallèlement, l'attrait des produits dits naturels a aujourd'hui dépassé celui de biens conventionnels². Ces deux tendances, issues de la montée des préoccupations environnementales, illustrent bien le dilemme dans lequel se trouvent les industriels. Ils sont pris en étau entre une demande insatiable pour des produits naturels respectueux de l'environnement, la nécessité de trouver des solutions pour réduire le recours aux ressources fossiles et le travers de favoriser des cultures agroforestières qui entrent en compétition avec les chaînes alimentaires.

Nombreux sont ceux qui ont compris qu'une solution qui se base sur une circularité élevée pourrait résoudre à la fois leur dépendance au pétrole et **diminuer leur impact sur l'environnement**. C'est pour cette raison que les biotechnologies sont de plus en plus attractives et visibles dans le paysage industriel.

Dans cette perspective, les technologies fermentaires mettent en œuvre des organismes vivants comme vecteurs pour obtenir des molécules utilisées sur de multiples marchés tels que l'industrie chimique, les cosmétiques, l'alimentation humaine et animale ou

encore l'industrie pharmaceutique. Les débouchés sont très larges et les biotechnologies sont identifiées comme des **solutions** de rupture pour relever les défis d'une production qui allie **respect de l'environnement** et **performance économique**.

La **biotechnologie industrielle**, dite "blanche", a vu fleurir des milliers de procédés fermentaires à l'état de pilote ou de développement en laboratoire. Pour autant, la mise à l'échelle industrielle est un tel **défi technique** et **économique** qu'il peut être difficile de distinguer ceux sur lesquels on peut compter pour remplacer durablement les ingrédients conventionnels en très gros volumes, sans perdre en qualité, en performances et en compétitivité.

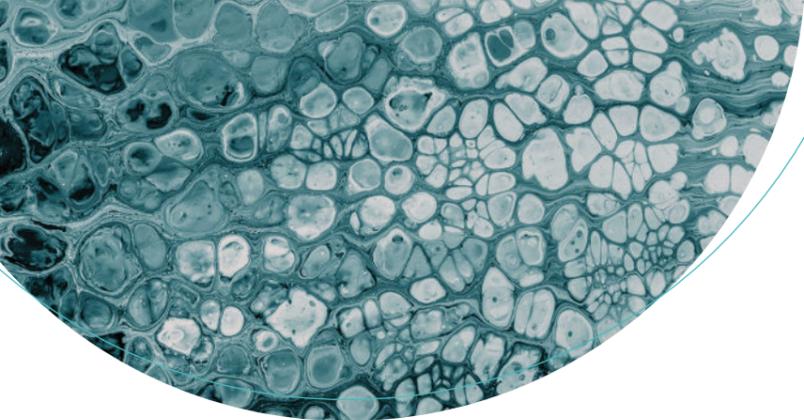
Quels sont les critères pour identifier les procédés de fermentation capables de répondre aux exigences industrielles et les challenges de la mise à l'échelle (scale-up) ?

Depuis son utilisation dans l'antiquité quels sont les éléments de maîtrise que la biotechnologie a su apporter ?

Avec l'ambition de toujours réconcilier performance, durabilité et compétitivité, nous partageons l'expérience d'AFYREN, qui a pu s'affranchir de certaines contraintes lors de la mise au point de son procédé.

¹Selon un [sondage](#) réalisé par Sphera

²<https://www.bcg.com/publications/2019/pure-growth-natural-products>



La fermentation, premier vecteur de ressources renouvelables pour l'humanité

La toute première **économie circulaire** s'est établie bien avant l'homme. Pour que la biosphère se maintienne, des cycles de métabolisation se sont mis en place, dans lesquels les micro-organismes se nourrissent de l'énergie et de la matière pour se développer, et excrètent des composés, remis à contribution dans le cycle naturel. Dans le cas de la fermentation, ce processus peut se faire en milieu « aérobique » ou « anaérobique », c'est-à-dire en présence

ou non d'oxygène. Dans un cas comme dans l'autre, les microorganismes vont puiser ces atomes dans le substrat, comme des glucides, pour en tirer de l'énergie. Le produit de cette transformation est un ensemble varié de molécules (métabolites) qui pourront à leur tour être utilisés par d'autres micro-organismes, ou rentrer dans des processus physico-chimiques naturels (évaporation, cristallisation, équilibres acido-basiques, oxydo-réduction etc.).

La fermentation industrielle comme méthode d'obtention de produits biosourcés d'intérêts

Le **processus de fermentation** a été très tôt utilisé par l'homme, avec une subtilité et des fonctionnalités grandissantes en fonction du niveau de maîtrise. Elle accompagne la sédentarisation et est utilisée dès l'ère sumérienne, entre 8000 et 4000 avant JC, pour conserver les produits frais issus majoritairement de l'exploitation agricole. Au-delà d'améliorer les conditions de survie, elle est à l'origine d'une culture culinaire propre à chaque aire géographique à travers le développement du vin, de la bière, des fromages, des yaourts, des légumes fermentés (choucroute, cornichons, kimchi...), du vinaigre, de la sauce soja, du pain, des charcuteries.

L'autre grand pivot dans l'utilisation de ce procédé intervient au XIX^{ème} siècle, avec les prémices de **l'enzymologie**, lorsque Louis Pasteur met en évidence que des micro-organismes sont responsables des transformations observées lors de la fermentation. C'est la naissance au XX^{ème} siècle des biotechnologies et de l'utilisation des micro-organismes de façon industrielle qui a permis d'en tirer des produits d'intérêt : premiers vaccins, premiers antibiotiques, et la levure boulangère.

Au fil du siècle dernier se sont développées des industries mettant en œuvre en très grandes capacités des processus de fermentation, pour obtenir des produits biosourcés industriels destinés à des applications hors alimentaire. Le plus connu et le plus largement produit est le **bioéthanol** avec plus de 90 millions de tonne par an au niveau mondial. Celui-ci trouve des applications dans les carburants « verts », la chimie, l'alimentaire, la parfumerie, ou encore la pharmaceutique. D'autres produits de la fermentation moins médiatisés, mais tout aussi essentiels dans notre quotidien existent, tels que les acides lactiques, les acides glutamiques, etc.

L'essor des technologies de production, le séquençage des génomes des micro-organismes, et le développement de nouvelles souches, ont permis l'émergence des tous **nouveaux procédés** de fermentation, et rendre ainsi la biotechnologie plus accessible pour l'élaboration de procédés industriels. Ainsi, des nouvelles molécules à forte valeur ajoutée, jusqu'ici obtenus de ressources conventionnelles ont pu être produites grâce à la fermentation, et notamment des molécules emblématiques telle que la vanilline.

Les défis de l'industrialisation d'un procédé de fermentation sous contraintes fortes

La fermentation représente un **potentiel d'utilisations industrielles** immense, qui doit être mis au regard des contraintes physiques pour bien déterminer les conditions optimales pour une exploitation rentable. L'approche traditionnelle en biotechnologie blanche, consiste à maximiser un produit fini (PF) et en minimiser ses co-produits. La mise au point d'un procédé industriel repose sur trois indicateurs clés : la **productivité** (g/l/h de produit fini), le **titre maximal** du produit (en g/l), et le **rendement de production** (en g de PF/g substrat). Il faut donc développer un processus de fermentation permettant d'atteindre le maximum de ces **3 éléments** pour le produit cible, dans le but de minimiser les investissements en capitaux (CAPEX) et les coûts de production (OPEX).

Passer la phase de développement

Si cette approche, qui suit le triptyque : une souche + un substrat + un produit, a fait ses preuves depuis longtemps à l'échelle industrielle pour des composants simples, elle peut être très limitée lorsqu'il s'agit de venir dimensionner des unités industrielles pour la production d'ingrédients utilisant des souches plus complexes, telles que les levures.

Pour développer une souche adaptée pour un produit spécifique, il est parfois nécessaire de mettre en œuvre tout un **processus d'ingénierie métabolique** de micro-organismes en amont, et ainsi maximiser certaines de ses caractéristiques telles que sa **productivité** ou sa **résistance** à son environnement. Les temps longs, ainsi que les coûts de développement d'une souche performante peuvent impacter rapidement la rentabilité du produit fini et mettre en péril dès le départ, la viabilité dès la première étape de développement.

Sourcing et abondance du substrat

Une fois qu'une souche performante est mise au point, il faut encore **sécuriser** un gisement abondant de ressources adaptées au développement de ces micro-organismes particuliers lors de la fermentation, tout en se conformant aux **paramètres réglementaires** régissant l'utilisation de ces micro-organismes génétiquement modifiés (OGM/MGM). Les sucres tels que le saccharose ou le glucose, issus des betteraves, de la canne à sucre, des pommes de terre ou du Manioc, sont les substrats les plus communs. Des enjeux de développement durable, notamment concernant la mise en concurrence avec la chaîne alimentaire le transport ou leurs coûts, doivent être pris en compte. Le choix de substrat est critique car il doit être réalisé en fonction d'un approvisionnement au plus près de sa production, des évolutions du prix du marché, de contraintes potentielles géopolitiques et de sa faible interchangeabilité en cas de difficultés d'approvisionnement. Des projets pour s'affranchir de ces contraintes de sourcing ont été développés. L'éthanol dit « 2G » tend à être produit à partir de ressources diverses et non-alimentaires (bois, paille, miscanthus, taillis courte rotation).

Mise en œuvre du procédé de fermentation

L'autre élément qui impacte les paramètres clés de la fermentation industrielle sont les **conditions de stress** (physique, chimique ou biologique) auxquelles doivent être soumis les micro-organismes qui ne peuvent se multiplier que dans des conditions de température et de pressions spécifiques. De plus, pour pouvoir garantir une homogénéité du milieu et leur permettre d'accéder efficacement à son/ses substrats, qui sont parfois sous diverses formes et diverses phases, il est nécessaire d'agiter le milieu tout en garantissant l'intégrité du micro-organisme. La taille des réacteurs peut dès lors être limitée ou l'agitation devenir complexe, consommatrice d'énergie et donc coûteuse.

Par ailleurs, il faut faire attention à des points de bascule. Lorsqu'un microorganisme métabolise un substrat, il génère des « **métabolites** » qui se concentrent dans le milieu et peuvent, à un certain titre devenir inhibiteur pour lui-même. A ce moment-là, la productivité atteint un titre maximal et la croissance de la population peut atteindre une limite. Pour certains micro-organismes, la productivité et son titre sont dès lors faibles et nécessitent donc des volumes de fermentation très grands, pouvant affecter le rendement global. Dans ces conditions, les coûts

deviennent difficiles à réduire et seuls des produits à haute valeur ajoutée ont un intérêt économique. Au niveau biologique, si le milieu dans lequel le micro-organisme évolue est contaminé par d'autres micro-organismes, la productivité et/ou la qualité du produit fini en seront affectées, notamment à cause du recours à des processus de purification complexes et coûteux et des besoins en stérilisation et donc en énergie ou produit antimicrobien (antibiotique) très grands. La facture peut être décuplée et affecter grandement la viabilité économique d'un projet.

Si la fermentation conventionnelle peut permettre d'accéder à des processus métaboliques complexes, et donc des molécules qui seraient difficiles, voire impossibles à obtenir simplement et directement dans la nature, la **mise à échelle industrielle** et la **compétitivité** face aux produits pétro-sourcés sont les critères qui déterminent la viabilité du projet.

AFYNERIE® : un processus biomimétique pour une fermentation innovante et compétitive

Pour dépasser ces contraintes, nous avons choisi une approche originale chez AFYREN, celle du **biomimétisme**, qui vise à mimer la nature au plus près tout en conservant des objectifs de performances industrielles. Nous nous basons sur des chaînes métaboliques retrouvées dans les écosystèmes naturels (rumen des ruminants, lacs...), pour produire un ensemble de molécules (et non plus une seule visée) en utilisant des substrats bruts sans prétraitements, tels que la pulpe de betterave, et un mix de micro-organismes plutôt qu'un seul pour transformer toute la matière à disposition grâce à un bagage enzymatique naturel riche et varié.

Dans cette approche industrielle à contrecourant qui place la sobriété au cœur de son modèle économique, il s'agit de trouver le meilleur débouché à chacune des molécules produites naturellement, par ces micro-organismes, au lieu de chercher une optimisation maximale sur un seul produit valorisable.

Cette approche nous permet de nous affranchir de contraintes technico-économiques fortes puisque la fermentation n'est que peu contrainte et offre donc plusieurs avantages. L'ensemble des micro-organismes naturels vivant en symbiose, il n'est pas nécessaire de développer une ou des souches performantes par modification génétique, de stériliser le milieu ou d'utiliser des intrants très spécifiques pour assurer leur survie et leur productivité.

Finalement, cette population de micro-organismes transforme, avec un fort rendement, des substrats divers. Le procédé AFYREN peut fonctionner avec un **large panel** de résidus organiques ou co-produits agricoles répartis sur l'ensemble du globe et sans concurrencer l'alimentation humaine. Ainsi, les ressources ne sont pas un facteur limitant à la production et les unités se veulent territoriales et circulaires. Il devient possible de produire au plus près des producteurs et des utilisateurs aval, grâce à des ressources locales, permettant le développement d'une économie circulaire intégrée.

Ainsi, ce processus est finalement **transposable** partout où il y a des ressources fermentescibles, à des volumes de fermentation élevés, tout en permettant de maximiser la transformation pour en obtenir des produits valorisables, et ainsi, n'avoir aucun résidu non exploité en sortie. Au final, la technologie AFYNERIE permet de fabriquer des **molécules biosourcées** avec une **empreinte carbone très réduite** (5 fois plus faible que leurs homologues pétro-sourcés) tout en préservant les ressources naturelles. Et plus largement de prouver qu'il est possible de marier Ecologie et Economie et contribuer à la **transformation des filières industrielles**.

