



# Les biotechnologies appliquées à la chimie

ALCIMED\*, Rodolphe Renac, chargé d'affaires et Pierre Gadrat, responsable de mission

## Summary **Biotechnology applied to chemistry**

Biotechnology opens future prospects in chemistry for the synthesis of complex compounds and combines cheap raw materials with environmental friendly processes.

Biotechnological processes are already used for basic products (bioethanol, organic acids, solvents, vitamins, enzymes...) and are currently exploding in new areas such as the synthesis of advanced intermediates or recombinant proteins for the pharmaceutical industry.

Since the 1980's, chemical companies have invested in biotechnological processes with different approaches and more or less interest. In spite of their high cost, which hinders their short development, biotechnological processes could represent an attractive way in the next decade to comply with the high demand in agri-resources and new renewable energies.

**Mots-clés** **Biotechnologie, produits, procédés, acteurs, perspectives**

**Key-words** **Biotechnology, products, process, companies, future prospects**

Les biotechnologies sont-elles l'avenir de la chimie ? Voilà une question que bien des leaders de l'industrie ont été amenés à se poser durant ces deux dernières décennies. Différents positionnements ont été et continuent d'être pris. Mais un constat commun a été fait : nul ne peut se permettre d'ignorer la question.

Tout part d'interrogations clés : qu'est-ce que les biotechnologies peuvent réellement apporter à la chimie ? Et au-delà des grandes prédictions, qu'est-ce que les biotechnologies savent déjà faire pour la chimie ? Quelles sont les perspectives d'évolution ?

## Intérêt des biotechnologies en chimie

Les biotechnologies (« biotechs »), dont les fers de lance sont la fermentation et la biocatalyse (voir *tableau I*), s'appuient sur les avancées majeures qui ont été récemment faites dans les domaines de la culture cellulaire et de la biologie moléculaire ainsi que sur une connaissance croissante des processus du vivant. Deux grandes approches sont possibles :

- utiliser des cellules naturelles (micro-organismes, cellules animales ou végétales) ou leurs enzymes

Tableau I - Les différentes biotechnologies industrialisées.

<i>Technologie</i>	<i>Principe</i>	<i>Bioressource typiquement utilisée</i>	<i>Exemple d'utilisation</i>
<i>Biotransformation</i>	Utilisation d'une ou plusieurs activités spécifiques d'un extrait ou d'une cellule vivante entière - majoritairement pour transformer des substrats déjà complexes	Cellule vivante procaryote ou eucaryote	Hydroxylation régio- ou stéréosélective d'acides aliphatiques
<i>Biocatalyse</i>	Utilisation de l'activité d'une enzyme isolée pour une étape de synthèse - généralement chirale	Enzymes naturelles ou modifiées par ingénierie	Transamination énantiosélective
<i>Fermentation</i>	Culture de micro-organismes sur un milieu nutritif qui leur sert ensuite de substrat	Micro-organismes sélectionnés ou modifiés : bactéries, levures, champignons, lichens	Fermentation de sucres (ex. glucose) pour produire des métabolites d'intérêt (ex. éthanol)
<i>Culture cellulaire</i>	Utilisation de voie de synthèse biologique de cellules cultivées sur un milieu nutritif	Cellules eucaryotes spécifiques ou micro-organismes génétiquement modifiés	Production d'anticorps par une cellule mammifère (ex. Zenapax) ou d'une protéine recombinante par une bactérie transformée (ex. Insuline)

\* ALCIMED, 57 bd de Montmorency, 75016 Paris. Tél : 01 44 30 44 46. Fax : 01 44 30 44 31.



# RECHERCHE

permettant l'obtention du composé souhaité ; l'objectif est alors principalement d'optimiser cette production (matières premières à utiliser, conditions réactionnelles, rendement...);

- employer des biosystèmes modifiés par l'ingénierie biomoléculaire afin de se procurer un outil de synthèse sur mesure (expression de protéines hétérologues, modification de voies métaboliques, mutation et évolution forcée de protéine...).

Du point de vue de l'industrie chimique, l'intérêt pour les biotechnologies se situe tant au niveau de l'amélioration de la production établie que de la fabrication de nouveaux produits. En effet, les promesses des biotechs pour la chimie résident dans l'accès à des structures moléculaires jusqu'alors difficilement réalisables, à des matières premières moins coûteuses et enfin à de meilleurs procédés.

## Obtenir des produits difficilement réalisables

L'utilisation de la totalité ou d'une partie d'un processus de conversion d'un système vivant permet souvent de dépasser les limites de la chimie du moment. Le plus vieil exemple est celui de la pénicilline (avec ses 4 carbones asymétriques et son cycle  $\beta$ -lactam) que des chimistes tentèrent en vain d'obtenir par synthèse totale au milieu du siècle dernier. La pénicilline est devenue depuis un produit de commodité grâce à l'industrialisation de la fermentation.

Beaucoup plus récemment, la fermentation et la biocatalyse ont été utilisées pour l'obtention, en un petit nombre d'étapes, de molécules chirales plus grosses et plus complexes. C'est le cas en particulier d'hormones ou de dérivés stéroïdiens (statines, caroténoïdes...). La sélectivité des biosystèmes procure en effet de nombreux avantages pour les synthèses chirales et régiosélectives : DuPont cite l'exemple frappant de la « dissymétrisation » d'une molécule linéaire à 6 carbones grâce à la découverte d'une enzyme qui permet d'obtenir un rendement de 97 % alors que la chimie classique n'arrivait qu'à un taux de conversion d'environ 20 %.

## Des matières premières économiquement intéressantes

La généralisation des procédés biotechs est d'autre part une opportunité pour l'industrie chimique d'accéder à des matières premières abondantes et renouvelables. En effet, à partir de la biomasse naturelle ou produite par l'agriculture, de nombreux substrats de fermentation sont disponibles :

- des sucres et des dérivés tels que le glucose, le

dextrose, l'amidon, le saccharose, la cellulose... contenus dans le blé, le maïs ou la lignine,

- des extraits naturels plus complexes comme des extraits d'écorce de bois (bouleau, épicéa, if du Canada...),
- des huiles végétales (huile de raisin, de soja...).

A l'heure où seulement 7 % de la biomasse mondiale produite est utilisée, les biotechnologies offrent des possibilités de synergies fortes entre les industries agricole et chimique pour la valorisation des ressources végétales naturelles et agricoles.

## De meilleurs procédés

Les procédés biotechs présentent de nombreux atouts en termes de mise en œuvre et d'impact sur l'environnement. Ces procédés opèrent en effet sous des conditions « douces » de température et de pression et permettent de travailler dans des milieux non corrosifs et aqueux ! De plus, les catalyseurs impliqués – des enzymes – sont très efficaces, réutilisables et peuvent être détruits par une simple incinération qui ne libère que de l'eau et du dioxyde de carbone. On est loin des procédés haute pression utilisant des solvants organiques et des catalyseurs à base de métaux lourds.

Un procédé peut être « biotech dans son ensemble » partant de la matière première pour aboutir à un produit d'intérêt. On pense généralement à des transformations très amont des matières agricoles, comme la fermentation d'hydrolysat d'amidon de maïs pour la fabrication de l'érythrosine (notamment utilisée comme colorant). Mais les biotechs peuvent aussi se trouver au sein d'un procédé chimique multi-étapes, typiquement pour une étape de synthèse chirale par biocatalyse. Le développement de procédés mixtes chimique/biotech représente un des enjeux économiques forts du moment.

## Les produits issus des biotechs

Si les produits chimiques issus des biotechs restent encore marginaux à l'échelle de la production mondiale (environ 0,8 %\*), ils représentent néanmoins plus de \$ 10 milliards de revenus\* (\*hors marché des protéines recombinantes et des anticorps). De plus, nombre de ces produits progressent voire s'imposent sur leurs marchés et arrivent pour certains à créer de nouveaux marchés. Concrètement, les procédés biotechs permettent d'obtenir des produits de commodités, de spécialités ou de chimie fine et de nombreux intermédiaires de synthèse à destination de diverses industries (pharmaceutique, agrochimique, alimentaire et cosmétique...).



## Les produits de commodités ou de spécialités

A partir de procédés de fermentation, différentes classes d'acides organiques et aminés, des solvants et des enzymes ont été ainsi développés successivement depuis 20 ans (voir *tableau II*). Les marchés de l'acide citrique (725 000 t/an) et de l'acide glutamique (1 200 000 t/an), produits essentiellement

par biotech avec des prix inférieurs à 10 F/kg, arrivent à maturité. Par contre, la demande mondiale en acide gluconique (environ 47 000 t/an) augmente de 3 % par an.

Parmi les autres produits de commodités biotechs, le bioéthanol, principalement obtenu par fermentation à partir de maïs aux États-Unis, de blé et de betterave en Europe, s'impose de plus en plus face à l'éthanol classique. Il représente désormais plus de

Tableau II - Quelques exemples de produits issus des biotechs.

<i>Secteur</i>	<i>Produit</i>	<i>Mode d'obtention</i>	<i>Exemple de société productrice</i>	
<b>Chimie de base</b>	Éthanol	Fermentation d'amidon de blé	BCE (France) (39 % PdM France)	250 000 hL/an
	Lysine	Fermentation à partir de saccharose	Degussa (Allemagne) (12 % PdM)	50 000 t/an
	Acide citrique	Fermentation de mélasse	Cargill (EU) (9,6 % PdM)	70 000 t/an
<b>Chimie de spécialités</b>	Acrylamide	Biocatalyse à l'aide d'une nitrile hydratase	SNF-Fløerger (France)	120 000 t/an
	1-3 propanediol (PDO)	Fermentation du glucose	DuPont (EU)	50 000 litres de capacité en 2005
	Acide lactique	Fermentation de maïs	Cargill (EU)	140 000 t/an à échéance de 2005
	Vitamine B2	Biocatalyse à partir d'huiles végétales	BASF (Allemagne) (30 % PdM)	1 000 t/an
	Nicotinamide	Biotransformation de nitriles en amide par la bactérie <i>Rhodococcus rhodochrous</i>	Lonza Biotec (Suisse) (13,6 % PdM)	3 400 t/an
	L-carnitine	Métabolisation de la bétaïne par une souche <i>Pseudomonas</i>	Lonza Biotec (Suisse)	—
	Vitamine C	Fermentation de D-glucose ou de sorbitol	ADM (EU)	—
MVP (biopesticide de type biotoxine)	Fermentation avec <i>Pseudomonas Fluorescens</i>	Dow Agrochemicals (EU)	—	
<b>Chimie fine</b>	Synagis (anticorps thérapeutique)	Production par cellules ovariennes de hamster chinois (CHO)	MedImmune (EU)	100 kg/an
	Arôme de pêche (lactones)	Fermentation par une levure	Pernod-Ricard (France)	—
	7-ADCA (acide 7-aminodesacetoxy-céphalosporanique)	Biocatalyse à partir de 6-APA à l'aide d'une expandase	DSM (Hollande)	—
	Neupogen (facteur de croissance)	Production par bactérie ( <i>E. Coli</i> ) transformée	AMGEN (EU)	—



# RECHERCHE

4 milliards de litres sur le marché américain et est utilisé à la fois dans le gasoil pour ses propriétés énergétiques et en synthèse chimique. En Europe, depuis dix ans, la France a été motrice avec une production de bioéthanol qui a triplé entre 1993 et 1999 pour atteindre 90 000 t/an. Cependant, l'explosion du bioéthanol est avant tout sujette à l'uniformisation de la Politique Agricole Commune (PAC) et conditionnera l'émergence de nouveaux fournisseurs européens qui ont aujourd'hui une position limitée.

Par ailleurs, nombre de molécules d'origine naturelle et synthétisées par voie biotech sont devenues des produits de spécialités rentables et compétitifs sur leurs marchés. Par exemple, BASF est, avec 30 % de part de marché, le deuxième producteur mondial de vitamine B2. Cette dernière est fabriquée à partir de l'enzyme *Ashbya gussypii* et est utilisée comme additif pour l'alimentation humaine et animale. De même, le  $\beta$ -carotène de DSM est produit par le champignon *Blakeslea tripora*. La nicotinamide (vitamine B9) et la L-carnitine, développés par Lonza Biotec en utilisant la biocatalyse, sont les produits leaders sur leurs marchés mondiaux respectifs.

Notons aussi que la gomme de xanthane (40 000 t/an à 80-100 F/kg) utilisée comme agent texturant par Rhodia et SKW, ou encore l'acide hyaluronique de Shiseido, très prisé en cosmétique, sont des polysaccharides naturellement produits par des bactéries.

Enfin, le marché des enzymes représente un secteur à part qui croît en même temps que les applications industrielles se multiplient. Par exemple, les industries transformatrices de matières premières naturelles (tanneries, textiles, amidonneries, sucreries, brasseries, agrofourmure...) sont demandeuses de lipases et de protéases (marché mondial : \$ 450 millions). Les peroxydases offrent des perspectives pour la bioremédiation tandis que les hydrolases, les estérases ou encore les acylases interviennent de plus en plus dans les synthèses en chimie fine. Par ailleurs, à lui tout seul, le marché mondial des enzymes pour les détergents représente désormais \$ 500 millions par an. Fait notable sur ce marché : durant les dix dernières années, alors que le volume des ventes n'a cessé d'augmenter, le coût des enzymes a diminué de 75 %.

## Les produits de chimie fine et les intermédiaires de synthèse

Les biotechs émergent depuis quelques années dans les secteurs pharmaceutique et agrochimique pour

la synthèse de building blocks chiraux, d'intermédiaires complexes ou de produits finis.

Nombre d'antibiotiques sont désormais produits grâce à des micro-organismes : DSM Anti-Infectives, un des leaders mondiaux des pénicillines et céphalosporines, synthétise et assemble les intermédiaires (7-ADCA et 6-APA) et les chaînes latérales des antibiotiques grâce à divers procédés de biotransformation et biocatalyse.

Par ailleurs, l'avènement de « biopharmaceutiques » ouvrent des opportunités pour les procédés biotech comme par exemple pour la production de protéines recombinantes ou d'anticorps. Ces procédés, bien que coûteux, constituent l'unique moyen de production et permettent d'obtenir des marges jusqu'à 50 %. La demande est très forte et les ventes mondiales progressent de plus de 15 % par an. D'ici à 2010, on estime qu'au moins 50 % des médicaments ne contiendront que la forme optiquement active pure du principe actif utilisé. De plus, la biocatalyse prendra de plus en plus d'importance puisqu'on s'attend à produire environ 50 % des substances actives chirales par catalyse enzymatique avant 2025.

Enfin, les procédés biotech sont envisagés dans les arômes et parfums pour leur profil aromatique proche des arômes naturels et des coûts de production plus faibles qu'en extraction végétale. Par exemple, 1 kilogramme de biovanilline produit à partir de l'acide ferrulique du son, coûte environ 7 à 8 fois moins cher que celui extrait des gousses de vanille. Même si cette biovanilline exerce un attrait fort par ses caractéristiques organoleptiques et son label « naturel », il faut néanmoins ne pas oublier que l'arôme de synthèse chimique est le plus utilisé en raison de son faible coût (environ 100 fois moins cher que la biovanilline).

Dans un autre contexte, un récent exemple d'implantation des biotechs pour la synthèse d'intermédiaires est l'avènement du bioacrylamide pour la fabrication des polyacrylamides. SNF Fløerger, qui détient 35 % du marché mondial des polyacrylamides, achetait l'acrylamide issue de la chimie classique à Dow. SNF Fløerger vient d'investir dans la construction de cinq usines de fabrication de bioacrylamide par voie biotech avec une capacité de 120 000 t/an. Les futures usines mettront en œuvre un procédé biocatalytique utilisant une enzyme oxydante – une nitrile hydratase – à la place d'un catalyseur cuivré ; ce procédé, qui a un meilleur rendement énergétique, génère un acrylamide plus pur et moins d'eaux polluées.

Citons aussi l'acide lactique obtenu par Cargill à partir de dextrose de maïs qui s'est imposé comme



un monomère économique pour la synthèse de polymères techniques biodégradables (pour une production mondiale de 90 000 t/an à moins de 10 F/kg et un rendement massique de 90 %).

## Se positionner en biotech

Il est difficile de s'improviser en biotechnologie. Dans chaque cas, la mise en place par une société de chimie de procédés biotech nécessite des efforts financiers ou de recherche importants.

Les stratégies de positionnement sont variées selon que l'on privilégie le développement interne ou la croissance externe.

DuPont, qui fût un des pionniers du développement des biotechs pour la chimie, a pris un pari à long terme en se dotant d'une base de recherche large (recherche amont, ingénierie des micro-organismes et des protéines, recherche sur les processus...) tout en se fixant des objectifs de rentabilité à court terme.

D'autres sociétés de chimie de spécialités ont privilégié le développement d'un savoir-faire interne en acceptant des délais conséquents pour arriver à maturité. Par exemple, il y a plus de 15 ans, Lonza a mis en place une activité de recherche pour le développement des biotechnologies. Il lui a fallu une dizaine d'années pour atteindre le stade industriel. Aujourd'hui, l'activité « Biotechnology » de Lonza dégage un chiffre d'affaires de plus de 500 millions de francs grâce à la synthèse d'intermédiaires réactionnels et de quelques molécules phares. Elle s'appuie sur la maîtrise d'une large gamme de biotechnologies qui lui permet d'aborder l'avenir avec sérénité puisqu'elle possède une forte capacité d'innovation en interne complémentée par des collaborations avec des start-ups.

Pour sa part, DSM s'est positionné très soudainement, en achetant en 1998 le néerlandais GIST Brocades, alors un des leaders mondiaux des biotechnologies. L'intégration des expertises de GIST au sein des différentes divisions de sa branche Life Science Products a permis à DSM de devenir d'emblée un acteur majeur. DSM a depuis continué sa croissance externe en rachetant des moyens de production en Asie et aux États-Unis. DSM privilégie aussi son développement interne en créant un centre de recherche spécialisé en Allemagne, DSM Biotech, et en construisant une nouvelle usine de production d'intermédiaires antibiotiques.

Enfin, Cambrex a depuis 20 ans préféré axer sa stratégie uniquement sur une croissance externe soutenue en acquérant régulièrement des

technologies et des sociétés spécialisées (FMC Bioproducts, Poëtic Technologies, Celgene Corp., Osiris Pharmaceuticals...). Cambrex souhaite ainsi se positionner fortement sur le secteur des sciences de la vie.

## Évolution et perspectives

Même si les biotechs sont actuellement cloisonnées dans le secteur chimique à des applications spécifiques, elles sont amenées à se développer plus avant à en croire les grands chimistes qui ont mis en place des structures pour le long terme.

A horizon 2010, les biotechs représenteront une part importante des marchés de spécialités pharmaceutiques (environ 15 %) et agrochimiques et se seront développées sur d'autres niches de spécialités (vitamines, surfactants, parfums...) où elles risquent cependant de croître très lentement et de rester plus cloisonnées.

Leur limite actuelle réside principalement dans le coût des procédés. Une diminution de ces coûts pourrait permettre aux procédés biotechs de s'imposer dans les secteurs où ils sont encore confinés à des marchés de niche. Il reste beaucoup d'efforts à faire et de dynamiques à créer pour assurer le transfert des connaissances provenant de la recherche (régulation d'expression, contrôle de routes métaboliques, découverte de catalyseurs...) vers des applications industrielles. Deux des disciplines clés qui devront aussi progresser sont les techniques d'ingénierie du vivant et la maîtrise des procédés biotechs.

A plus long terme, l'utilisation plus systématique des biotechnologies semble cependant inévitable dans les procédés de l'industrie chimique. De fait, il existe de fortes volontés politiques et économiques de faciliter l'implantation et le développement des biotechs non seulement pour la production de produits chimiques mais aussi pour la production d'énergie. L'enjeu est évidemment de diminuer progressivement la dépendance au pétrole, source d'énergie non renouvelable et chère (voir *tableau III*). Comme souvent, les États-Unis ont pris les devants, ainsi le président Clinton a initié de grandes études au sein des différents « départements » liés à l'économie américaine (départements de l'énergie, de l'agriculture, de l'industrie...) pour déterminer les priorités à fixer d'ici 2020. Fin 1999, les rapports d'enquête rendus ont mis l'accent sur la valorisation des agroressources et de la bioénergie par le biais du développement des biotechnologies. En conséquence, le président Clinton a fixé des priorités aux différentes agences et instances gouvernementales pour rendre les « biobased



# RECHERCHE

products » et la « bioenergy » compétitifs sur les marchés nationaux et internationaux. Les objectifs fixés précisent que ces avancées devront permettre de couvrir 25 % des besoins en produits chimiques organiques et 10 % des besoins en carburant d'ici

2020 et à terme plus de 90 % des produits chimiques et 50 % des besoins énergétiques.

Les biotechnologies seront-elles le vecteur annoncé de la transition entre la « pétro-économie » actuelle et cette future « bioéconomie » ?

Tableau III - Comparaison des industries du vivant et du pétrole : évolution des coûts des matières premières et des procédés.

	Chimie industrielle du pétrole		Industrie du vivant	
	Actuellement	Tendance	Actuellement	Tendance
Coût des procédés	<i>Optimisés</i>	→	<i>Élevés</i>	↓
Coût des matières premières	<i>Élevés</i>	↑	<i>Optimisés</i>	→