

Ces biotechnologies qui révolutionnent notre société

J. GERBORE, J.B. GUYON, A. DREUX-ZIGHA, F. TERRISSE,
E. RANOUILLE, J.Y. BERTHON, E. FILAIRE



Introduction

Entre urgence climatique et demande des consommateurs, les acteurs de la cosmétique s'inscrivent de plus en plus dans une démarche de durabilité, l'une des méthodes pour y parvenir consistant à avoir recours aux biotechnologies.

« La biotechnologie est définie comme l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services » (OCDE). Au cours de la dernière décennie, les progrès de la biotechnologie se sont accélérés rapidement. Il s'agit d'une discipline scientifique complexe et exigeante – une discipline qui est dominée par des entreprises innovantes et performantes.

Plus précisément, les modes de consommation évoluant plus que jamais, les consommateurs sont en quête de produits éthiques, respectueux de l'environnement et des hommes. Ceci est très présent au sein du marché de la cosmétique, marché qui a une croissance annuelle de 6 % et qui devrait atteindre les 716 milliards d'euros de chiffre d'affaires d'ici à 2025. Ce marché connaît à l'heure actuelle un engouement important pour les produits biosourcés (De Vaugelas, 2019). Les biotechnologies représentent près de 5 % du marché des cosmétiques. Elles offrent de nouvelles perspectives pour le développement de nouveaux ingrédients ou actifs cosmétiques et permettent de s'affranchir de certains solvants utilisés dans les méthodes classiques d'extraction pouvant s'avérer toxiques notamment pour l'environnement. Pour le Dr Berthon, président directeur général du Groupe Greentech, « la biotech est une technologie propre, n'utilisant pas de solvants chimiques et toxiques. Elle permet la substitution de produits de synthèse par des produits naturels ».

Dans ce chapitre sera réalisé un tour d'horizon des différents types de biotechnologies avec les applications possibles.



Définition des biotechnologies

Le terme « Biotechnologie » est récent et a été utilisé par Karl Ereky en 1919 dans un livre intitulé « La biotechnologie de la viande, la graisse et la production de lait dans une agriculture à grande échelle ». Ce terme se compose du préfixe « bio » du grec bios, vie, et de « technologie », dérivé du grec tekhnología, littéralement « traité ou dissertation sur un art ». Il désigne ainsi les outils et les techniques qui ont pris sur la vie, avec l'objectif de la modifier, de l'appivoiser.

Le dictionnaire « The Oxford English Dictionary » définit la biotechnologie comme « l'exploitation de processus biologiques à des fins industrielles et autres, *i.e* la manipulation génétique de micro-organismes pour la production d'antibiotiques, d'hormones, etc. »

À côté de cette définition « large » il existe des définitions plus étroites selon les pays et les continents en lien avec les réglementations associées.

L'OCDE définit la biotechnologie comme « l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ».

En Europe, la fédération européenne des biotechnologies (EFB, www.efbiotechnology.org), définit la biotechnologie comme l'utilisation intégrée de la biochimie, la microbiologie et les sciences de l'ingénieur pour développer des applications techniques (industrielles) basées sur l'utilisation des microorganismes, tissus cellulaires, ou leurs dérivés.

Les biotechnologies trouvent des applications dans des secteurs variés et sont regroupées au sein d'une classification identifiée par un système de couleur (Figure 6.1).

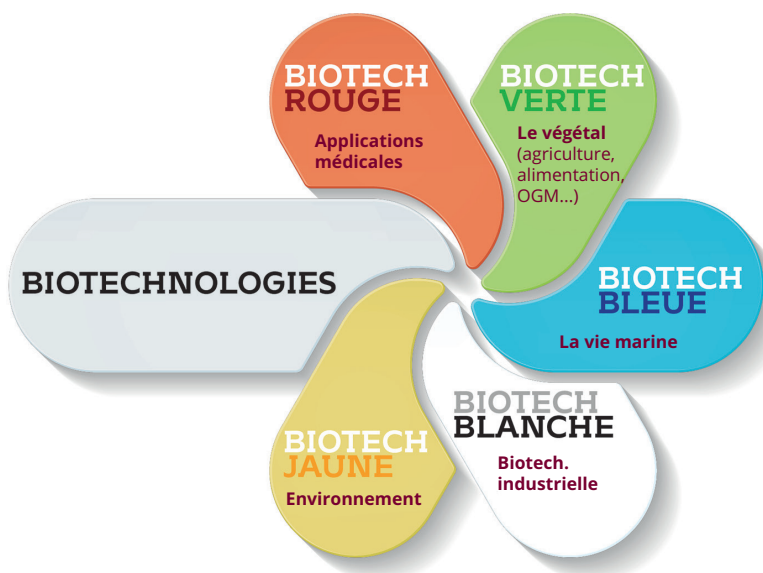


Figure 6.1.

Les cinq couleurs des biotechnologies.

Ainsi, on retrouve cinq groupes principaux identifiés de la manière suivante :

- **Les biotechnologies rouges (Médecine)**

Elles concernent les domaines de la santé, du médicament, du diagnostic, de l'ingénierie tissulaire ainsi que le développement de procédés génétiques ou moléculaires ayant une finalité thérapeutique. C'est dans cette catégorie que les efforts les plus importants ont été entrepris. Il s'agit notamment de la production de vaccins et d'antibiotiques, du diagnostic moléculaire, des thérapies régénératives/génétiques etc. Parmi les principaux médicaments nous pouvons citer l'insuline humaine, les hormones de croissance, les facteurs antihémophiliques ou les anticorps, ou encore les médicaments relevant de la chimie de synthèse, mais dont la conception a fait appel aux biotechnologies, à travers par exemple l'identification d'une cible cellulaire nouvelle.

Les techniques de séquençage de l'ADN sont de ces biotechnologies rouges qui sont à l'origine d'une véritable révolution dans le secteur de la médecine humaine. En effet, mieux comprendre la manière dont s'organise l'information génétique a permis de faire un lien avec de nombreuses pathologies. À tel point que les biomarqueurs génétiques, ces signatures qui témoignent de l'activité d'une maladie au niveau des gènes, semblent sur le point de devenir la clé d'une médecine personnalisée.

- **Les biotechnologies blanches (Industrie)**

Elles ont pour objet la fabrication de produits (polymères, édulcorants, acides aminés, etc.), l'invention de procédés (bioraffinerie) ou la production de bioénergie à l'échelle industrielle à partir de l'utilisation de la biomasse qui est considérée comme une matière première renouvelable. Ces matières premières (maïs, paille, sucre, betterave, bois, oléagineux, etc.) sont transformées en produits finis (acides aminés, enzymes, produits pharmaceutiques, ingrédients, polymères, édulcorants tensioactifs, bioplastique, bioéthanol, etc.), généralement grâce à des micro-organismes. Ces méthodes illustrent la transition progressive de notre système industriel depuis les matières premières primaires fossiles vers les matières biologiques renouvelables.

Ces biotechnologies s'inscrivent dans un objectif de développement durable via l'utilisation de sources de carbone renouvelables autre que le carbone fossile, le recours à des réactions à température normale (économie d'énergie), l'absence de solvants et une consommation d'eau souvent très réduite et la valorisation des coproduits (économie circulaire). Ces méthodes aboutissent au concept de « bioraffineries intégrées » où, à partir de matières premières végétales (plantes entières, résidus, micro-organismes), différents produits sont obtenus et utilisés pour divers domaines industriels (alimentaires, biocarburants, biomatériaux, additifs, pharmacie, enzymologie, etc.). La transformation de la plante entière par des procédés de bioconversion présente trois atouts : elle permet d'optimiser le rendement énergétique à l'hectare ; elle limite les surfaces nécessaires et génère moins de déchets. Ces avantages placent l'optimisation des procédés de bioconversion au rang des priorités technologiques mondiales.

- **Les biotechnologie Jaune (Environnement)**

C'est le domaine des technologies directement liées à la préservation de l'environnement et à la dépollution : traitement des eaux usées, revalorisation des déchets et résidus solides, épuration des gaz résiduels et de l'air ou encore bioremédiation des milieux pollués (sols, eaux et sédiments). Ces applications peuvent être divisées en deux branches principales : l'élimination des polluants et/ou des contaminants et l'entretien de la biodiversité. À titre d'exemple nous pouvons citer l'utilisation de microorganismes et de plantes pour dépolluer les sols des métaux lourds ou hydrocarbures.

Les biotechnologies jaunes concernent également la production d'énergies. Nous pouvons citer la production de biocarburants, une énergie plus propre du point de vue écologique, en comparaison aux carburants fossiles. Le raffinage des graines oléagineuses, par exemple, amène à la production d'huiles destinées à l'élaboration de biodiesel ou de biolubrifiants. Cependant, dans une vision de développement durable, les biotechnologies jaunes doivent concerner la production d'énergies renouvelables issues de la transformation de biomasses dont la régénération de la ressource utilisée est au moins égale à sa consommation et n'entre pas en compétition avec les biomasses destinées à l'alimentation.

- **Les biotechnologies Vertes (Agriculture)**

Les biotechnologies vertes, appelées également végétales, permettent d'ouvrir des pistes pour relever les défis posés à l'agriculture : assurer la production alimentaire et énergétique tout en préservant l'environnement. L'évolution de la réglementation et l'émergence de nouvelles attentes sociétales ont incité les agriculteurs à faire évoluer leurs pratiques vers une production toujours plus durable, au service des populations, de l'environnement et des territoires.

Les approches et les applications incluent la création de nouvelles variétés végétales d'intérêt agricole, les produits de Biocontrôle alternatifs aux pesticides de synthèse chimique ou encore les Biostimulants.

- **Les biotechnologies Bleues (Marines)**

Basées sur l'exploitation des ressources marines pour créer des produits et des applications d'intérêt industriel, les biotechnologies bleues sont encore à leurs balbutiements. Contrairement aux biotechnologies rouges, vertes ou blanches (qui sont déterminées par le marché visé), les biotechnologies bleues se définissent par leur matériau de base : les ressources maritimes. En cela, elles peuvent avoir des usages dans la cosmétologie (crèmes, soins du visage, thalassothérapie), l'industrie agroalimentaire (compléments alimentaires, engrais issus du traitement des microalgues), l'énergie (biocarburants de deuxième et troisième générations) ou encore pharmacologie. Considérant que la mer représente la plus grande biodiversité, il y a un grand potentiel pour une large gamme de secteurs à bénéficier de l'utilisation de ce type de biotechnologie.

Enfin il faut souligner l'émergence d'une nouvelle biotechnologie, celle des insectes. Porté par Ynsect, entreprise pionnière de cette biotech, la jeune société développe des technologies de production et de transformation des insectes pour fournir des produits et services dans les secteurs de la chimie verte, de l'agroalimentaire et de l'agriculture.



Les biotechnologies au cours de l'histoire

Les biotechnologies ont un long passé et sont nées avec la culture et l'élevage, lorsque l'Homme a commencé à intervenir sur la nature et à remodeler l'environnement dans lequel il se développait. Il s'agit donc de techniques très anciennes mais qui aujourd'hui possèdent une puissance transformatrice sans précédent. Cette période

dite de « biotechnologie ancienne » avant 1800 a concerné l'histoire de la domestication et de l'agriculture, l'apparition des premiers aliments fermentés (Pain, yaourt, fromage, alcools...)

La fin de cette période est marquée par la découverte par Louis Pasteur du lien direct entre la levure et les sucres en fermentation en 1866 et en 1915 la production industrielle de la levure boulangère. Cette nouvelle période des biotechnologies classique (De 1800 au milieu du XX^e siècle) correspond à une phase d'exploitation industrielle du procédé de fermentation pour la production d'un grand nombre de produits de différents types : (bière, vin, cidre...), Vinaigre, Glycérine, Acétone, Butanol, Acide lactique, Acide citrique, Antibiotiques, Etc.

Enfin la Seconde Guerre mondiale, période pendant laquelle des découvertes et avancées scientifiques fortes ont été faites marque le début de l'aire « moderne » des biotechnologies : elles ont ouvert la voie à la biotechnologie moderne et à son état actuel.



Panorama du secteur industriel des biotechnologies

L'industrie Européenne des biotechnologies représente 170 000 emplois directs et 700 000 emplois indirects en 2016. Avec plus de 30 00 entreprises de biotechnologie et 25 000 entreprises de technologies médicales, l'Europe est bien positionnée sur la scène internationale. Une présentation du panorama des biotechnologies en France réalisé par Business France indique que la France est le 3^e pays d'Europe qui compte le plus d'entreprises de biotech, après l'Allemagne et le Royaume-Uni (BiotechGate, in La French Health Tech, 2017) et le 2^e en nombre de produits de biotechnologie en développement (source France Biotech)

PRINCIPALES ACTIVITÉS CONCERNÉES PAR LES BIOTECHS

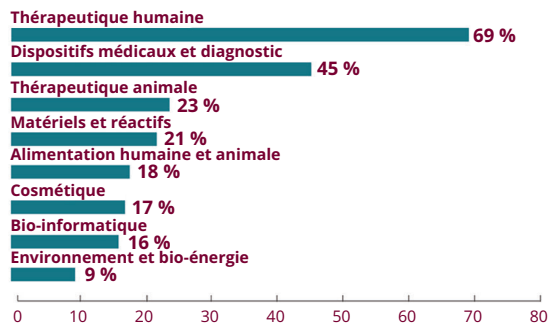


Figure 6.2

Principales activités des sociétés interrogées (Source : France Biotech, 364 sociétés, octobre 2018)

Aujourd'hui, le secteur des biotechnologies s'exprime fortement dans le domaine de la santé (HealthTech) comme dit précédemment, mais d'autres secteurs progressent fortement comme ceux liés aux problématiques environnementales regroupant des domaines variés tels que les biocarburants, le biocontrôle, le traitement de l'air/eau, le recyclage et la valorisation de déchets (Figure 3). En France ce secteur se nomme « BioCleanTech »

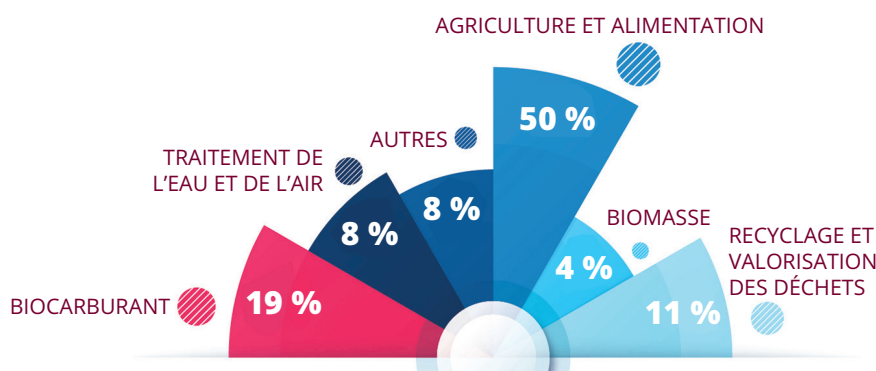


Figure 6.3

Domaines d'applications de la BIOOCLEANTECH (Source : France Biotech, 12 sociétés, octobre 2017)



Les biotechnologies et l'approche réglementaire

La biotechnologie s'est développée rapidement dans les années 1990, les découvertes scientifiques ont ouvert de nouvelles applications dans les soins de santé, l'agriculture, la production alimentaire et la protection de l'environnement. Dans le même temps, la biotechnologie soulève d'importantes questions politiques et sociétales et a donné lieu à un large débat public. Il existe une grande diversité entre les pays concernant leur capacité à développer, appliquer et réglementer les nouveaux produits et services biotechnologiques. Ces différences sont devenues une source de tension dans les relations économiques internationales. Par conséquent, la biotechnologie représente un nouveau défi pour le droit international.

Au niveau international, il n'existe pas d'instrument juridique complet unique couvrant tous les aspects de la biotechnologie ou des produits biotechnologiques. Cependant, un certain nombre d'accords internationaux existants sont directement liés à la biotechnologie.

La biotechnologie a donné lieu à des débats publics mondiaux sur ses opportunités et ses risques potentiels. La croissance de ce domaine soulève certains des problèmes

les plus fondamentaux auxquels la communauté internationale est actuellement confrontée et rend nécessaire une définition commune au niveau international pour établir le cadre juridique et les règles de la biotechnologie. Selon l'article 2 de la Convention des Nations unies sur la diversité biologique de 1992, la biotechnologie est définie comme : « toute application technologique qui utilise des systèmes biologiques, des organismes vivants ou leurs dérivés, pour fabriquer ou modifier des produits ou des procédés à usage spécifique ». Le Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques définit la biotechnologie moderne comme « l'application de : (a) des techniques et des techniques nucléiques *in vitro*, y compris l'acide désoxyribonucléique (ADN) recombinant et l'injection directe d'acide nucléique dans des cellules ou des organites, ou (b) la fusion de cellules au-delà de la taxonomie famille, qui surmontent les barrières physiologiques reproductives ou recombinantes naturelles et qui ne sont pas des techniques utilisées dans l'élevage et la sélection traditionnels. » En l'absence d'une définition juridique plus spécifique convenue au niveau international, la Convention sur la diversité biologique est une référence importante.

La recherche sur les organismes génétiquement modifiés (OGM) a commencé dans les années 1970. La technologie a indiqué la possibilité de réaliser des avantages significatifs, tels que l'augmentation de la production agricole, l'ajout de valeur nutritive aux aliments, et certains avantages environnementaux tels que la réduction de l'utilisation des pesticides. Le premier OGM a été créé en 1973, mais la première usine d'OGM n'a été produite qu'en 1983. En termes de volume, les OGM de première génération restent les plus courants. Les cultures tolérantes aux herbicides représentent environ 73 % de la superficie commercialisée dans le monde, suivies de la résistance aux insectes (18 %) et des gènes empilés (c'est-à-dire à la fois tolérants aux herbicides et résistants aux insectes) 8 %. Les caractères résistants aux virus et de qualité représentent moins de 1 % des cultures GM cultivées dans le monde.



Les Biotechnologies vertes

6.1. Historique

On peut faire remonter les origines de la biotechnologie verte ou (« végétale »), technique consistant à manipuler les plantes génétiquement, à la fin du XIX^e siècle, grâce notamment aux travaux des botanistes von Sachs (qui a également établi les bases de compréhension de l'héliotropisme et du géotropisme chez les végétaux), et Knop, qui a démontré la possibilité de cultiver des plantes dans des solutions nutritives adaptées mettant ainsi en évidence l'hydroponie. Ces découvertes ont permis par la suite de définir les éléments minéraux indispensables pour le développement des plantes et poser les premières pierres de la culture *in vitro* végétale (biotechnologie majeure).

Des fragments de plantes, souvent tiges, racines ou feuilles sont déposés dans des solutions adéquates à la croissance permettant l'obtention de plusieurs échantillons d'une même plante identique. Cette technique aussi dénommée micropropagation met en évidence la multiplication végétative, processus spécifique des plantes consistant à la faculté des cellules végétales à se multiplier et s'organiser en tissus différenciés permettant d'obtenir des plants d'un individu identique. Cette propriété des plantes est également appelée totipotence des cellules végétales.

Au début des années 1900, le botaniste Haberlandt à supposer que l'ensemble des plantes était capable de totipotence, sans jamais pouvoir le démontrer. En effet, à cette époque des substances telle que les hormones végétales étaient inconnues. Son hypothèse a été démontrée bien plus tard dans les années 1950, notamment grâce aux travaux du botaniste Campion Steward (1958) qui isola des fragments de tissu phloémien de racine de carotte (*Daucus carota*). Il déposa ces fragments dans un milieu contenant des éléments inorganiques, comme exposé par Knop (1860), du saccharose et du lait de coco qu'il savait riche en facteurs de croissances végétaux. Il constata dans ces cultures liquides que des cellules individuelles restaient en suspension. De plus, ces cellules semblaient croître et se multiplier sans pouvoir se différencier en racine. Transférer dans un milieu solide, composé d'agar, les cellules en suspensions développa des organes comme les tiges et les feuilles. Une fois déposés en terre, des fleurs et des graines étaient obtenues. Cette expérience, démontrée par la suite par Haberlandt (1965) sur des tissus de *Nicotiana tabaccum* (tabac), a mis en évidence que des cellules isolées d'un tissu spécifique avaient le potentiel génétique de développer une plante complète. Dans la même veine, Morel et Martin, à l'I.N.R.A. de Versailles, régénèrent des plantes entières saines de dahlia, variété « *le Rêve* », indemnes de virus à partir de culture de méristèmes de plants infectés par trois virus différents. De la même manière ils sauveront la variété de pomme de terre « *la Belle de Fontenay* » en 1954.

Aujourd'hui ces découvertes sont très utiles pour l'agroalimentaire notamment, par la multiplication d'individu à forte croissance/rendement et la sélection d'individu dépourvu de pathogènes. En effet, cette biotechnologie se révèle très efficace pour éliminer la présence de certains virus dans des cultures par la micropropagation de méristèmes, tissu naturellement dépourvu de virus permettant de régénérer une plante saine. De nombreuses autres techniques ont été développées à partir de ces découvertes telles que l'embryogenèse somatique, le sauvetage d'embryon, l'haplodiploïdisation ou l'obtention de protoplaste. Toutes permettent de régénérer des plantes entières.

Les protoplastes sont couramment utilisés afin d'obtenir de nouvelles variétés. Ils sont obtenus par digestion enzymatique des parois pecto-cellulosiques des cellules végétales. Les cellules simplement entourées de leur cytoplasme sont appelées protoplaste. Le principe est de fusionner deux protoplastes intégrant des caractères génétiques bénéfiques pour développer une nouvelle variété. L'une des premières espèces à avoir été sélectionnées et industrialisées grâce aux biotechnologies est le maïs (*Zea mays*). Les variétés hybrides obtenues ont permis d'augmenter les rendements par trois comparé à la variété ancestrale. En France, c'est en 1957 que l'INRA (Institut Nationale de Recherche Agronomique) met à disposition des agriculteurs des souches hybrides de maïs adaptées à nos climats.

Un des événements les plus marquants en biotechnologie verte a été la découverte de la double hélice de l'ADN en 1953 puis du code génétique en 1960. Les enzymes de restriction donnent également l'un des outils les plus utilisés pour la manipulation

de l'ADN (Aber et al. 1965). La transformation des organismes est alors lancée lorsque Van Montagu et Schell (1975) découvrent *Agrobacterium tumefaciens* et le transfert d'information de ces bactéries grâce à des plasmides (ADN circulaire).

6.2. Le cœur des biotechnologies végétales : la modification du génome

L'essentiel des biotechnologies végétales est orienté vers la manipulation du génome. L'ADN recombinant des plantes ainsi mis en place a pour avantage d'incorporer des gènes individuels dans des organismes de façon simple et précise et permet de s'affranchir des barrières intergénétiques empêchant à deux espèces bien distinctes de se croiser naturellement. La bactérie du sol, *Agrobacterium tumefaciens* induit la formation de tumeur par l'insertion d'un ADN-T qu'il porte, aussi appelé plasmide au niveau des racines des organismes angiospermes infectés. Les chercheurs ont pu remplacer ce gène de tumeur du plasmide-T par un gène d'intérêt et l'insérer dans les plantes qu'ils souhaitaient. Les organismes ainsi transformés ont été sélectionnés en suivant les règles de la ségrégation mendélienne. Par la suite, de nouvelles techniques ont été apportées afin d'améliorer l'incorporation des gènes tel que l'électroporation, consistant à induire un choc électrique de haut voltage ou la biolistique projetant à grande vitesse des particules (souvent d'or ou de tungstène) sur un tissu végétal, le blessant et permettant l'incorporation de l'ADN. L'ingénierie génétique est un outil très efficace chez les dicotylédones et certaines monocotylédones. Malgré cela, l'introduction d'un gène à lui seul ne suffit pas pour garantir la production d'un organisme aux qualités agronomiques souhaitées. En effet, il est nécessaire de l'améliorer pendant plusieurs années afin de s'assurer que la transmission des gènes est stable de génération en génération.

De nombreuses études ont été lancées afin d'améliorer la qualité agronomique des espèces. Le riz doré (*Oryza sativa*) est l'une des succès story de ces biotechnologies. Imaginé par des équipes de recherche de Zurich, le riz a été transformé afin de produire en quantité de la provitamine A (bêta-carotène) afin de répondre à des carences dans la population. L'originalité de ce développement vient du fait qu'une voie de biosynthèse entière a été incorporée. Néanmoins, le riz doré est un sujet à controverse puisque son efficacité sur des populations en carence en vitamine A la consommant n'a pas été clairement déterminée. L'opposition, menée par Greenpeace, soulève un manque de connaissance et de réel bénéfice sur cet organisme modifié alors que les compagnies telles que Monsanto ou Syngenta soutiennent un bienfait santé.

Plus récemment, l'apparition de la technologie du CRISPR-Cas9, applicable sur tout type d'organisme vivant avec un effet immédiat, révolutionne les biotechnologies. CRISPR signifie Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats, correspondant à des séquences ADN répétées entre deux gènes découverts chez *Escherichia coli*, Cas9 correspondant à une enzyme spécialisée dans la coupure de l'ADN double brin. L'action de CRISPR-Cas9 a été démontrée par la résistance à des infections virales chez *Streptococcus thermophilus*. CRISPR permet de détecter l'ADN viral et Cas9 permet de le couper pour le lyser et ainsi détruire le virus. Détourné, ce système peut couper de façon précise des sections de l'ADN par modification de la sonde ARN attaché à l'enzyme Cas9. De cette manière, des gènes ont pu être inhibés, stimulés ou remplacés.

Longtemps débattus, les organismes engendrés par cette technologie sont considérés comme étant des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM) et répondent donc à la même réglementation. Cette technologie est en plein essor car facile à mettre en place et peu onéreuse contrairement aux autres techniques de transformation développées jusqu'à aujourd'hui.

6.3. Domaine d'Application

6.3.1. Biostimulant et biocontrôle

L'un des premiers leviers pour améliorer la gestion, la qualité et le rendement des itinéraires culturaux est la sélection variétale et la modification génétique.

L'une des études de cas les plus connues est le maïs (*Zea mays*) ou le coton (*Gossypium herbaceum*) transgénique dit *bt* pour *Bacillus thuringiensis*. Ces organismes génétiquement modifiés par l'intégration du gène de *bt* du microorganisme deviennent résistants en ciblant et tuant certains de leurs pathogènes (lépidoptères et coléoptères), principalement les larves. La tolérance de ces nouvelles plantes a eu un grand succès, leur culture est devenue répandue en Inde ou encore en Chine, pour le coton notamment. Cependant, cette pression de sélection induite sur les pathogènes à grande échelle crée les premiers cas de souche résistante au *bt* en 2009 en Inde et mettant en péril le modèle économique.

Des plantes transgéniques résistantes aux herbicides à spectre large ont également été développées, comme par exemple le Maïs grain, le soja ou encore le coton. Ces plantes modifiées permettent l'utilisation d'herbicides comme le glyphosate sans risque pour la santé. Développé par Monsanto, le glyphosate agit en bloquant une enzyme capitale pour les plantes, l'EPSP synthase menant à la voie de biosynthèse des acides aminés aromatiques. Seules les plantes modifiées pour être résistantes peuvent survivre à son application.

Néanmoins, l'utilisation massive d'herbicides et d'une manière plus générale de pesticides de synthèse chimique pour assurer la production végétale présente des limites.

La protection des plantes contre les « mauvaises herbes », les ravageurs et les agents phytopathogènes est un enjeu majeur en agriculture. Cette thématique reste essentiellement basée sur l'utilisation de molécules chimiques, formulées dans des produits phytopharmaceutiques et sur les biotechnologies végétales. Au cours du siècle dernier, l'utilisation intensive de ces produits efficaces et peu coûteux a conduit à l'augmentation significative des rendements, à la limitation des irrégularités de production liées aux catastrophes parasitaires et à la protection durable des denrées alimentaires (Oerke et Dehne, 2004). Bien que les traitements pesticides apportent des bénéfices non négligeables, ils sont de plus en plus remis en cause pour trois raisons : leur toxicité chimique sur les organismes non cibles (oiseaux, poissons, pollinisateurs, voire Homme), l'apparition de résistances qui leur font perdre en efficacité et enfin la contamination de l'environnement par les résidus. Face à l'accroissement de ces préoccupations sociétales, et notamment les impacts possibles des pesticides sur la santé des applicateurs et consommateurs, un arsenal législatif et réglementaire a été mis en place à plusieurs niveaux. Il s'agit d'accompagner l'évolution des pratiques agricoles pour assurer une meilleure sécurité et gestion des produits.

Une des principales méthodes alternatives aux produits de synthèse chimique est l'utilisation de produits de biocontrôle et de biostimulation.

Le biocontrôle peut être défini de manière très générale comme « toute méthode, produit ou organisme fondé sur la gestion des équilibres des populations de bio-agresseurs et limitant leur éradication systémique » (IBMA, 2014). Il sert donc à contrôler les populations de nuisibles (ravageurs et agents pathogènes), afin de maintenir les dégâts causés sur une espèce végétale cultivée en dessous du seuil de nuisibilité économique supportable par le producteur. La définition Européenne des biostimulants est la suivante : « Un biostimulant des végétaux est un produit qui stimule les processus de nutrition des végétaux indépendamment des éléments nutritifs qu'il contient, dans le seul but d'améliorer une ou plusieurs des caractéristiques suivantes des végétaux ou de leur rhizosphère :

- a) l'efficacité d'utilisation des éléments nutritifs ;
- b) la tolérance aux stress abiotiques ;
- c) les caractéristiques qualitatives ;
- d) la disponibilité des éléments nutritifs confinés dans le sol ou la rhizosphère. »

De manières très intéressantes, ces biotechnologies de biocontrôle et de biostimulation sont relativement récentes et basées sur l'utilisation de macroorganismes, et/ou de microorganismes, et/ou de médiateurs chimiques et/ou de substances naturelles.

Par exemple la société M2i a développé toute une gamme de produit à base de médiateurs chimiques pour lutter contre les principaux insectes des cultures. Il s'agit de phéromones et de kairomones qui vont perturber et limiter le cycle de développement des insectes par confusion sexuelle.

Les produits à base de microorganismes se développent également très fortement. La société BIOVITIS développe et commercialise une gamme de produits innovants à base de microorganismes pour la biostimulation et le biocontrôle des végétaux. Ces technologies s'appuient sur la sélection et la formulation de souches microbiennes vivantes, fongiques ou bactériennes pour une application au sol ou sur la plante. Ainsi certaines souches tels que *Azotobacter* spp ou *Bacillus* spp sont capables de solubiliser le phosphore, ou d'assimiler l'azote atmosphérique puis de le restituer à la plante, ou encore de capter le fer et les métaux. Ces microorganismes sont utilisés comme biostimulant des plantes. Les microorganismes comme *Pythium oligandrum* ou *Peanibnaccillus* spp capables d'inhiber le développement des agents phytopathogènes.

Les biotechnologies végétales ont aussi permis l'obtention d'amélioration agronomique majeure sur des plantes largement cultivées comme la maturation retardée de la tomate et d'autres fruits charnus grâce à la modification d'enzyme amenant à la synthèse de l'éthylène. L'éthylène est une hormone permettant d'accélérer la maturation des fruits. La réduction de la synthèse d'éthylène entraîne un retard dans le déclenchement de la maturation. Des processus liés à l'éthylène similaires ont été appliqués à des plantes ornementales afin de retarder la sénescence des fleurs permettant de conserver des fleurs coupées fraîches plus longtemps.

Parfois, la simple utilisation des propriétés naturelles des plantes, sans transformation structurale ou génomique, permet d'aboutir à une production industrielle via les biotechnologies. C'est le cas des plantes stressées, ces plantes excréant des substances utiles pour leur protection ou leur développement. Leur action consiste à bloquer les possibles agresseurs d'une plante que ce soit des insectes, des champignons ou même des animaux. La protection contre le broutage des herbivores est souvent citée (Christensen et al., 2018). Suite à une première agression, la plante va émettre

un signal de stress systémique (se propageant sur l'ensemble de la plante) et induire la synthèse de molécule et leur accumulation au niveau de tissus végétaux ciblés, souvent les feuilles. Ces molécules provoquent un fort goût d'amertume, provoqué par l'accumulation de tanins, et le brouteur cesse de consommer la plante. Ces molécules sont appelées phytoalexines chez les plantes : on les retrouve dans une trentaine de familles botaniques aussi bien chez les dicotylédones que les monocotylédones (Yoshikawa et al., 1978). Ces substances sont accumulées dans les vacuoles, les parois des cellules végétales ou encore dans les cires. Parmi ces familles on retrouve des stilbènes, sous-famille de polyphénols, comme le trans-resvératrol, des alcaloïdes, des flavonoïdes, des terpénoïdes ou encore des isoflavones. Nombreuses de ces molécules peuvent être des cibles afin de développer un ingrédient cosmétique ou pharmaceutique. Afin de les accumuler dans les organismes, des intermédiaires appelés éliciteurs comme l'acide jasmonique, l'éthylène ou l'acide salicylique peuvent être utilisés et constituent une méthode biotechnologique originale. Les molécules de défenses induites chez le pin, l'épicéa ou la vigne par un champignon ou un éliciteur, aboutiront à la synthèse de la pinosylvine de piceatannol ou de resvératrol respectivement. Ces molécules élicitrices peuvent avoir une action spécifique en fonction de l'espèce végétale étudiée (Thomma et al., 2001). Biostimulant lorsqu'elles induisent une vitalité de la plante et une meilleure résistance à un pathogène ou potentialiseur lorsque ces molécules permettent à l'organisme de répondre plus rapidement à une future agression.

34

L'utilisation de ce type de molécule dans les processus industriels reste très confidentielle car elle représente des enjeux stratégiques au sein des entreprises. La diversité des plantes et le mode de sécrétion de substances phytoalexines aboutissent à l'apparition d'entreprise très spécialisée et innovante comme Plantes Advanced technologies (PAT). PAT a développé tout un système de production de molécule végétale, souvent phytoalexines, à partir de l'excrétion de ces composés par les racines dans l'air (aéroponie) ou milieux artificiels et s'affranchir ainsi de processus complexes d'extraction. Cette technologie est dénommée « plantes à traire » et est optimisée par l'utilisation d'éliciteur spécifique en environnement totalement contrôlé. L'aéroponie suit les mêmes principes que l'hydroponie consistant à développer des plantes dans une solution nutritive sous atmosphère contrôlée (température, luminosité, consommation d'eau...) mais dans l'air. L'hydroponie est une biotechnologie utilisée fréquemment pour la production de certains fruits tel que la tomate.



Biotechnologie jaune

Les prémices du traitement préventif des pollutions et de la bioremédiation pour la préservation de l'environnement remontent à quelques millénaires avant J.C. La découverte de vestiges de systèmes d'irrigation et d'évacuations des eaux usées et des déchets organiques, dont ces derniers pouvaient être destinés au compostage, a mis en évidence des technologies de gestion de ces pollutions dans d'anciennes cités

du Proche et du Moyen-Orient (Harpet, 2012). Ces installations sont à l'origine des réseaux de collecte et d'assainissement des eaux implantés dans les villes anciennes d'Europe, ayant évolué vers les systèmes actuels. Cependant, les principes de biodépollution et de bioremédiation concernent des technologies développées plus récemment. Le « procédé de bioremédiation » a par ailleurs été officiellement inventé dans les années 1960 par George Robinson avec des expérimentations de dégradation de polluants par des microorganismes, en microcosmes.

Le développement des biotechnologies et de procédés biotechnologiques à destination de la prévention de pollution et du traitement des pollutions vise à utiliser de façon volontaire les microorganismes et plus précisément leurs capacités métaboliques afin de dégrader des polluants, en composés moins toxiques et non-toxiques pour limiter les impacts anthropiques sur l'environnement et la biodiversité.

Les avancées scientifiques en écologie microbienne mettent en évidence le rôle des microorganismes dans les écosystèmes naturels, par leur diversité taxonomique et fonctionnelle, leur implication dans les cycles biogéochimiques, leurs interactions au sein de la biodiversité, leurs adaptabilités aux conditions et aux polluants, pour leur dégradation. Ce sont ces caractéristiques qui en font des outils biologiques extraordinaires et transposables pour la mise en œuvre de techniques de dépollution. L'évolution des connaissances ou de méthodes d'investigations en microbiologie environnementale est une source d'innovation pour le développement de ces biotechnologies jaunes. Elles utilisent les capacités naturelles des microorganismes (bactéries, levures ou champignons filamenteux) à mettre en place des voies métaboliques, en fonction des polluants et des conditions environnementales, intervenant dans la biotransformation de composés toxiques en composés moins toxiques ou non toxiques pour l'atténuation et l'élimination des pollutions (Agterén et al., 1998 ; Prasad, 2017, 2018). Dans cet objectif, les mécanismes d'attaque microbienne des polluants qui peuvent être mis en œuvre sont divers : la biotransformation et la biodégradation par des interactions simples de consortium microbien, ou par des interactions de type syntrophie, cométabolisme ou influencer le flux du polluant dans le milieu en agissant sur sa biodisponibilité par des mécanismes de bioaccumulation, bio-immobilisation ou biolixiviation. L'intervention de ces différents mécanismes biologiques va dépendre de la nature du polluant et du biotope.

Les biotechnologies jaunes concernent différents domaines d'application qu'il est possible de regrouper de la façon suivante : la qualité des eaux, la qualité de l'air et la qualité des sols.

La qualité des eaux passe principalement par la prévention de la qualité des eaux de rejets dans les eaux naturelles, dont l'enjeu majeur est la lutte contre l'eutrophisation de ces milieux, par le traitement des pollutions organiques, en azote et en phosphore principalement. Les techniques de traitement biologique des effluents aqueux sont variées mais se regroupent autour de l'implication de cellules microbiennes actives mises en œuvre en lagune naturelles ou dans des installations technologiques où elles se structurent en biofilms ou floes, systèmes à boues activées (Pell & Wörman, 2008). En s'appuyant sur le lagunage et l'utilisation de micro-organismes pour la dépollution des effluents rejetés dans l'étang de Thau, le Pr Pietrasanta (Université de Montpellier) dans les années 1980 a créé un Écosite autour de ce bassin, axé donc sur ces biotechnologies jaunes.

La qualité des sols présente deux aspects : la préservation de la qualité et de la biodiversité des sols par l'utilisation de solutions agronomiques respectueuse de

l'environnement et la bioremédiation des sites et sols pollués. Le premier aspect inclut la limitation des usages de produits phytochimiques, d'engrais, dans des pratiques inappropriées pour favoriser l'usage de produits naturels et biologiques proposés par les biotechnologies vertes. Le second aspect, concernant le traitement biologique de matrices sols/sédiments contaminées, présente plusieurs techniques qui se distinguent par leur mode de mise en œuvre : en *ex situ* ou *in situ*, principalement par biostimulation (en utilisant les microorganismes autochtones), par bioaugmentation et/ou phytoremédiation (Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie [France] et al., 2015 ; Dueso.) La phytoremédiation, consiste à accumuler dans certaines plantes les polluants avant de les arracher. C'est un atout majeur grâce à un fort taux de croissance de certains organismes. Néanmoins, l'efficacité des systèmes est encore à perfectionner. Des plantes telles que la moutarde (*Brassica juncea* ; Chen et al., 2020), la fougère (*Pteris vittata* ; Ma et al., 2001) ou le tournesol (*Helianthus annuus*) ont bien montré une suraccumulation de métaux lourds comme l'arsenic, le plomb, le cadmium, le mercure ou le chrome permettant d'adsorber les contaminants dans l'eau ou les sols. Cependant, cette accumulation peut être améliorée grâce à l'ajout d'éléments de croissance. Par exemple, *Brassica juncea* accumule jusqu'à 300 % de plus de cadmium et d'uranium par l'ajout d'hormone de croissance comme l'acide acétique indolique (Chen et al., 2020), ce qui entrouvre la voie à des axes d'amélioration.

La qualité de l'air devient une préoccupation actuelle majeure du fait de son enjeu en santé publique. Un rapport d'étude de Santé Publique France, datant de 2016, fait l'état de 48 000 décès prématurés en France qui seraient dus à la pollution de l'air aux microparticules. Les biotechnologies développées pour le traitement d'effluents gazeux correspondent principalement à des biofiltres, c'est-à-dire où la biomasse épuratrice constituée de microorganismes est fixée sur un support et l'air entrant passe au travers de ce système pour son épuration. Parmi ces biofiltres, nous pouvons distinguer les biofiltres conventionnels, les bioréacteurs pour lesquels le biofiltre correspond à des colonnes où sont immobilisés les biofilms, les biolaveurs où l'effluent gazeux pollué est mis en contact avec une phase aqueuse, pour y transférer les polluants qui doivent donc être solubles dans l'eau, qui est ensuite traitée par boues activées (Darracq et al., 2012 ; Wei et al., 2017). Pour le traitement de l'air ambiant urbain ou d'intérieur, de nombreuses innovations biotechnologies sont en développement et reposent sur des systèmes de phytoremédiation ou sur l'usage de microalgues.

Les biotechnologies se basant sur la culture de microalgues se développent afin de capter le CO₂ et des microparticules volatiles, avec l'implication de start-up ainsi que de nombreux acteurs mondiaux tels que Suez, Arcelor Mittal, Total, mais aussi Algomed en Allemagne et Allmicoalgae au Portugal. Ces innovations technologiques sont actuellement en optimisation technologique. Nous pouvons notamment citer les essais d'une colonne dépolluante urbaine utilisant un processus de culture de microalgues avec un détournement d'usage d'une colonne de Morris, dans le cadre d'un codéveloppement de la société Fermentalg avec Suez.

Ces dernières décennies, l'évolution des techniques analytiques a mis en lumière de nouvelles pollutions des biotopes : des micropolluants dont de nombreuses molécules pharmaceutiques, des nanoparticules notamment de plastiques. Ces contaminants émergents préoccupants traversent en partie les systèmes actuels de traitements des eaux usées, qui apparaissent inefficaces, et contaminent les eaux

naturelles. Des études mettent cependant en évidence la capacité de microorganismes à attaquer les contaminants tels que les composés pharmaceutiques. La compréhension des mécanismes de dégradation liés à l'adaptation des communautés microbiennes d'environnements contaminés est nécessaire pour l'innovation de biotechnologies pouvant répondre à ces enjeux actuels dans la préservation de la biosphère.



Biotechnologie rouge

Les premières cultures cellulaires végétales *in vitro* sont devenues des outils industriels. Par l'absence de toute spécificité chez ces organismes mais par leur capacité à produire une grande diversité de molécules, l'action d'élicitation de ces cellules est primordiale pour leur faire synthétiser des molécules actives cibles. Plusieurs étapes sont nécessaires afin d'aboutir à des processus d'industrialisation. Les cultures cellulaires végétales *in vitro* sont mises au point sur des surfaces axéniques solides afin de développer ce que l'on appelle les cals ou callus. Ce sont des amas de cellules indifférenciées difficile à produire en grande quantité dans ces conditions. Ces cellules sont habituellement transmises dans un milieu liquide où la croissance est optimisée. Par la suite l'ajout d'éliciteurs qu'ils soient biotique ou abiotique permet la synthèse accrue de molécules cibles. De taxol® ou paclitaxel, molécule anticancéreuse, utilisée en chimiothérapie grâce à ses propriétés antimitotiques est produit à l'origine à partir d'écorce d'If (*Taxus baccata*). Les rendements et l'exploitation des arbres n'étant ni important, ni renouvelable, la production de taxol® a pu être réalisée sur des cellules indifférenciées en suspension. C'est l'entreprise allemande Python qui a mis au point des lignées cellulaires capables de produire cette molécule d'intérêt. Parallèlement, la synthèse chimique de la molécule a pu être réalisée par Holton and Nicolau (1994). L'optimisation des cellules de *Taxus baccata* s'est poursuivie et des stratégies de dérivation de voie de biosynthèse pour améliorer les rendements notamment l'application de stress ont été développées (Sarmadi et al., 2018). Les anti-cancer, la vincristine et vinblastine des alcaloïdes issus de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*), le colorant la shikonine isolée à partir de grémil pourpre (*Lithospermum erythrorhizon*), l'antioxydant l'acide rosmarinique extrait du Coleus (*Coleus blumei*) ou le psychotrope, la nicotine grâce au tabac (*Nicotiana tabacum*) et bien d'autres affichent des rendements moléculaires supérieurs à l'extraction des plantes de façon conventionnelle. Ces systèmes de production sont très coûteux et difficiles à monter en échelle. C'est pourquoi les cellules indifférenciées végétales *in vitro* sont régulièrement utilisées brutes, simplement lyophilisées. Le groupe Seppic, grâce à leur structure biotechMarine, les commercialise sous forme lyophilisées avec leur gamme celtosome™. L'entreprise Naolys a développé une gamme entière cosmétique à partir de cette technologie qui reste perfectible afin d'augmenter les teneurs en molécules végétales actives tout en baissant le prix de revient.

9

Biotechnologie bleue

La biotechnologie marine, ou biotechnologie bleue, exploite la diversité des environnements et des organismes marins qui n'ont généralement pas d'équivalent sur terre. Malgré la connaissance de nombreux écosystèmes marins, il reste de nombreuses ressources non exploitées qui pourraient servir de base au développement de nouveaux produits et de nouveaux procédés. Le développement rapide de la génomique (séquençage des génomes) et du criblage métagénomique (expression de fragments d'ADN issus du milieu marin) devraient permettre de tirer parti de la diversité métabolique des ressources marines.

Parmi les organismes marins, les microalgues présentent de nombreux avantages pour un usage en biotechnologie : biomasse importante obtenue de façon économique et purification de biomolécules aisée. Les applications envisagées couvrent un large éventail : bioénergie, industrie alimentaire, produits de santé, cosmétique, énergie et protection de l'environnement (consommation du CO₂) (Figure 4).

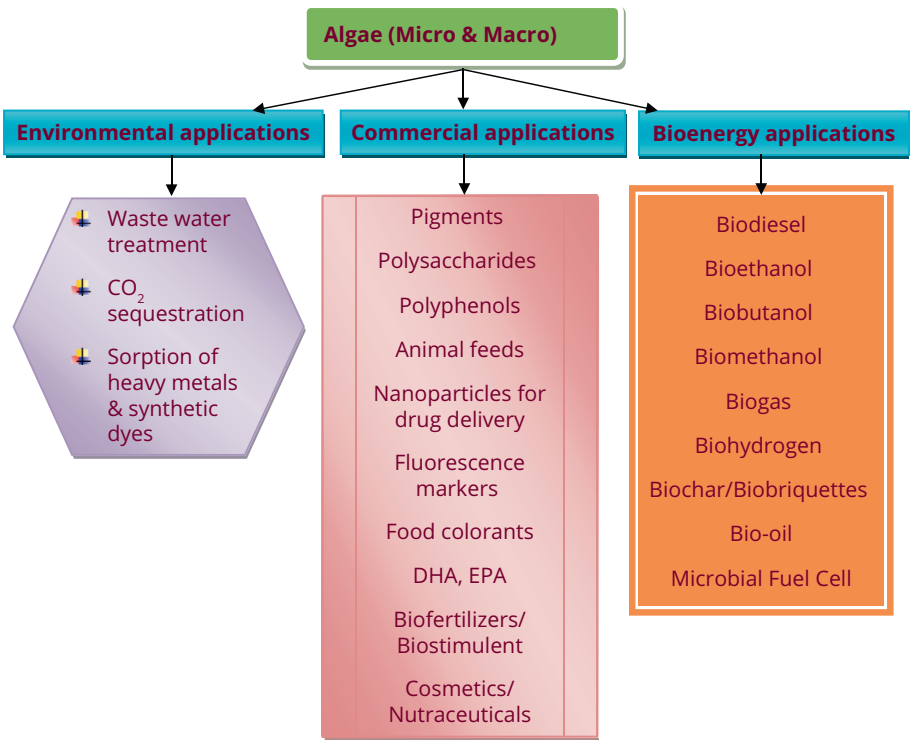


Figure 6.4
Les différentes applications des microalgues (Sudhakar et al., 2019)

Les microalgues sont des organismes photosynthétiques qui utilisent l'énergie fourni par la lumière pour fixer le dioxyde de carbone (CO₂) de l'atmosphère

(Field et al., 1999). En fixant le CO₂ pour leur croissance, elles vont contribuer à diminuer l'impact de l'effet de serre. Des sociétés comme ALGOMED (Allemagne) ou ALLMICROALGAE (Portugal) exploitent ce CO₂ rejeté par des cimenteries afin de produire des microalgues en large quantité pour divers secteurs d'activité.

Ces microalgues ont une histoire évolutive complexe, qui est distincte de celle des plantes et des autres organismes photosynthétiques, car elle résulte de deux événements endosymbiotiques (**Figure 5**).

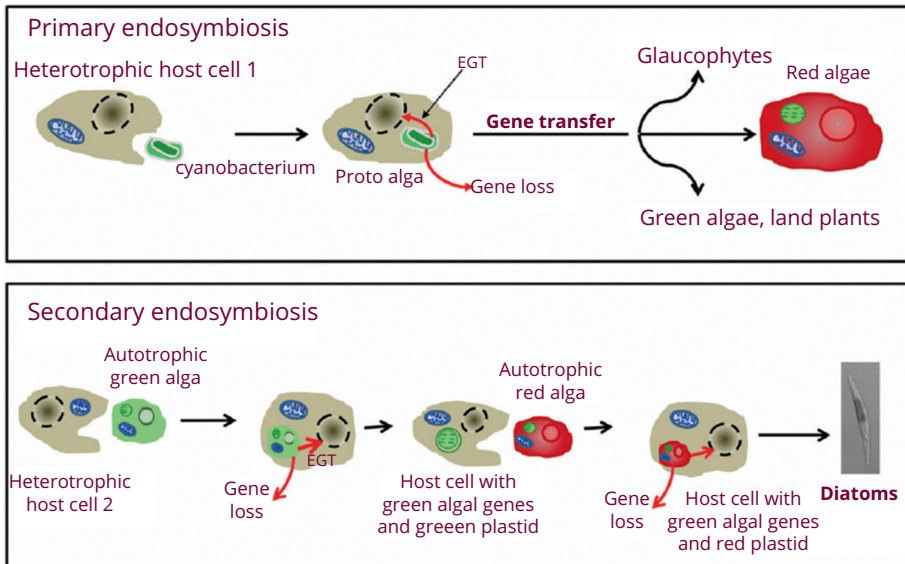


Figure 6.5

Représentation schématique de l'hypothèse d'endosymbiose de l'évolution des microalgues (Moustafa et al., 2009) 24

Le réarrangement des génomes a donné naissance à une grande diversité parmi les microalgues (microalgues vertes, rouges, diatomées, etc.). Plus de 400 000 espèces sont répertoriées. Grâce à différentes combinaisons de gènes, les microalgues possèdent une grande capacité d'adaptation aux conditions environnementales (forte intensité lumineuse, pH et températures extrêmes, etc.). Les microalgues ont pu adapter leur métabolisme aux écosystèmes les plus inhospitaliers : eaux de mines acides, croûtes du désert et milieux glacés. En jouant sur la diversité des souches et les conditions de culture, les microalgues peuvent être utilisées pour la dépollution et la production industrielle de biocarburants et de composés à usage biomédical et paramédical.

9.1. Énergie renouvelable

Les microalgues sont particulièrement adaptées à la production d'énergie renouvelable (biodiesel, bioéthanol, biométhane et biohydrogène) (Chen et al., 2018) en raison d'une productivité lipidique élevée par rapport aux cultures oléagineuses et d'une croissance rapide (génération < 24 heures) (Chen et al., 2015 ; Suganya et al., 2016).

Cette production ne rentre pas en concurrence avec la production alimentaire (sites impropres à l'agriculture ; utilisation d'eau de mer, d'eau saumâtre et d'eaux usées).

Les microalgues peuvent accumuler d'importantes quantités de lipides (49 à 72 % du poids sec) en situation de stress (nutritif, lumineux, etc.). Ainsi, des microalgues *Nannochloropsis oculata* et *Pavlova viridis* carencées en azote accumulent principalement des acides gras à chaîne moyenne qui sont favorables à la production de biodiesel.

Des microalgues ont également été utilisées dans des bioraffineries utilisant des eaux usées pour la production d'oléfines légères, de gaz de synthèse, de charbon biologique et de bioalcool. Les protéines obtenues comme sous-produits peuvent être utilisées dans les aliments pour animaux (Phwan et al., 2018).

9.2. Compléments alimentaires

De nombreux produits à application nutritionnelle et pharmaceutique (nutraceutique) sont dérivés des microalgues. Certains sont utilisés dans l'alimentation humaine et l'alimentation animale (bétail et aquaculture). En effet, ces microalgues contiennent des composés tels acides gras polyinsaturés, caroténoïdes, phycobili-protéines, polysaccharides, vitamines et stérols (Bagchi et al., 2006 ; Hafting et al., 2012), intéressants en food et feed. Des souches de microalgues telles que *Dunaliella salina* et *Haematococcus pluvialis* peuvent accumuler environ 8 % de leur poids sec sous forme de β -carotène (Borowitzka et al., 2013). Une autre source de caroténoïdes est l'algue verte *Haematococcus pluvialis*, cultivée de façon industrielle dans plusieurs pays (Chacon-Lee et al., 2010 ; Li et al., 2019).

Le contenu en protéines diffère considérablement d'un groupe d'algues à un autre. La cyanobactérie filamenteuse *Arthrospira platensis* (Spirulina) et diverses espèces commerciales de microalgue verte unicellulaire *Chlorella* contiennent jusqu'à 70 % de leur poids sec en protéines. Ces microalgues ont une composition en acides aminés intéressante car enrichie en acides aminés essentiels non synthétisés chez l'homme (Li et al., 2019).

De même, certains lipides essentiels doivent être obtenus à partir d'huiles ou de graisses alimentaires. Notamment, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne ne sont pas synthétisés chez les animaux et les plantes supérieures. Ces acides gras jouent un rôle essentiel notamment dans les fonctions neurologiques, cardiovasculaires et anti-inflammatoires (Pulz et al., 2004). La production de tels acides gras à partir de microalgues représente un objectif primordial à atteindre.

D'une manière générale, les microalgues sont essentiellement exploitées dans le secteur des compléments alimentaires (β -carotène) et des aliments fonctionnels. Néanmoins, il est important de souligner que seules 4 microalgues sont autorisées sur le marché, diminuant ainsi le potentiel économique. Néanmoins, la demande est très forte en raison de leur composition en nutriments, très intéressante pour la santé. Producteurs et nutritionnistes n'hésitent d'ailleurs pas à vanter leurs allégations santé. Aussi, en plus d'être vendues comme complément alimentaire en tablettes, poudres ou capsules, les chlorelles le sont également sous forme de liqueur, de chocolat, de céréales, de fromage, de crackers, de bonbons... Idem pour la spiruline, dont les trois quarts de la biomasse servent à produire des compléments alimentaires en gélules, comprimés, poudres, microgranules, brindilles et paillettes, le reste rentrant dans la composition d'aliments pour animaux en Europe et en

Asie, de thé, café, jus de fruit et bière en Asie, de pâtes en France... Le colorant bleu des célèbres Smarties de Nestlé en est également extrait.

9.3. Agriculture et dépollution

Les biostimulants et biofertilisants représentent des alternatives écologiques aux produits synthétiques tels que les engrais. Les microalgues contiennent des facteurs qui favorisent la croissance des plantes : phytohormones, acides aminés, vitamines et polyamines (Strik et al., 2014).

Les phytohormones (auxines, cytokinines, gibbérellines et brassinostéroïdes) favorisent la croissance et le développement des plantes (Gebser et al., 2013). Des polysaccharides tels que le β -glucane pourraient également améliorer la croissance des plantes (Elarroussia et al., 2017).

Les microalgues peuvent jouer un rôle essentiel dans l'assainissement des eaux usées. Ainsi, *Chlamydomonas sp.* peut assurer une élimination complète des nitrates et une élimination de 33 % du phosphore. *Chlorella sp.* permet d'éliminer de fortes concentrations d'ammoniac et de phosphore. *Euglena sp.* a été utilisée avec succès dans une station d'épuration (Ramachandra et al., 2013).

9.4. Santé

Les microalgues sont riches en métabolites qui ont montré leur potentiel dans le traitement de pathologies. Des extraits, qui présentent une activité anticancéreuse, contiennent notamment des caroténoïdes, des polysaccharides, des dérivés de phénol, des polycétides, et des alcaloïdes (Abd El-Hack et al., 2019 ; Shanab et al., 2012). 30, 1

Les polysaccharides présentent, en plus de leur activité anticancéreuse, un éventail d'activités biologiques comme des activités antioxydantes, anticoagulantes, antivirales, antiallergiques, antiadhésives, anti-angiogéniques et anti-inflammatoires (Posocco et al., 2015 ; Cardoso et al., 2016). 27, 6

La fucoxanthine, un caroténoïde présent dans les microalgues, les diatomées et les algues brunes, possède également des propriétés anticancéreuses telles que la stimulation de gènes suppresseurs et l'arrêt du cycle cellulaire (Talero et al., 2015). 33

7 La cryptophycine extraite de *Nostoc sp* présente une activité antitumorale chez des lignées cellulaires tumorales humaines (Carmichael, 1992). La borophycine extraite de *Nostoc spongiaeforme var. tenue* et *N. linckia* montre un effet anticancéreux (Banker and Carmeli, 1998).

Ainsi si les microalgues sont utilisées depuis des millénaires, principalement pour la nutrition humaine, le panel d'applications possibles à partir de ces organismes photosynthétiques large.

Seule une dizaine de microalgues est aujourd'hui sur le marché : spirulines, chlorelles et algues des genres *Cryptocodinium*, *Dunaliella*, *Haematococcus*, *Ulkenia*.

Le nombre annuel d'articles scientifiques publiés sur les microalgues dans le monde a été multiplié par six en dix ans. Soutenue par plus de 400 acteurs, la filière est dynamique, adossée à de nombreux clusters de recherche. Avec plus du tiers des entreprises dédiées aux microalgues, l'Europe en est un acteur clé. La France, bien positionnée, compte plus de 70 acteurs.

9.5. Environnement

Le secteur de l'énergie et de l'habitat se tourne de plus en plus vers les microalgues. En effet, elles sont naturellement dépolluantes : elles aspirent et capturent le CO₂ pour ensuite rejeter de l'oxygène. La fermentation de ces microalgues permet de produire du biogaz utilisable comme carburant pour les véhicules verts. Une fois séchées, les microalgues peuvent également être exploitées en biomasse. En fait, tout au long de leur cycle de vie, les microalgues peuvent être exploitées. Ainsi, plusieurs entreprises ont réussi à mettre au point des systèmes dans lesquels les microalgues sont directement implantées dans les bâtiments afin d'améliorer leur rendement énergétique. Avec les nouvelles normes environnementales entrées en vigueur dans le cadre de la transition énergétique, plusieurs acteurs du secteur de l'énergie voient là l'opportunité de développer des solutions complètes et peu coûteuses qui pourraient facilement être déployées dans les grandes agglomérations où la question écologique est tout aussi préoccupante que celle de l'approvisionnement énergétique.

En Suisse, des photo-bioréacteurs à base de microalgues sont couplés à des panneaux solaires. Des tubes de plusieurs dizaines de mètres sont remplis d'eau et de microalgues pour dépolluer l'air. L'installation sert aussi à produire de l'énergie. C'est une entreprise franco-néerlandaise, The Cloud Collective, qui est à l'origine de cette structure hybride. Une fois les microalgues en fin de vie récupérées, elles sont exploitées pour produire des biocarburants ainsi que de la biomasse.

10 Conclusion

L'engouement pour les biotechnologies industrielles fait écho, dans une large mesure, aux grands défis mondiaux du changement climatique et de la sécurité énergétique. Cependant, de nombreux obstacles freinent encore la croissance de ces technologies et empêchent les différents secteurs de l'industrie d'en tirer le meilleur profit. Grâce au développement rapide de la recherche biologique les obstacles techniques ne sont pas aussi insurmontables qu'auparavant : les progrès du séquençage de l'ADN, les avancées de la protéomique et l'émergence de la biologie de synthèse contribuent au développement sans précédent des sciences biologiques.

Concernant les autres secteurs, les procédés biotechnologiques sont utilisés dans la protection de l'environnement depuis très longtemps, bien avant l'invention du terme biotechnologie, les micro-organismes et notamment les bactéries pouvant posséder des capacités étonnantes de traitement. C'est notamment sur ce principe que fonctionnent la plupart des stations d'épuration des eaux usées en France où des colonies de bactéries digèrent les pollutions pour les réduire ou les supprimer. Des effluents miniers sont également traités par ces techniques depuis quelques années. C'est vrai également pour les déchets ménagers mis en décharge où l'activité bactérienne permet une décomposition rapide et productrice de gaz comme le

méthane. Ainsi, de nouvelles ressources énergétiques peuvent être produites à partir de la décomposition de ces déchets.

D'une manière générale, devant les nombreuses applications possibles, les biotechnologies suscitent un intérêt sans précédent et transforment les pratiques en permettant de développer de nouvelles connaissances applicables à la santé, l'agriculture, l'industrie et le domaine de la beauté.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Abd El-Hack, M.E., Abdelnour, S., Alagawany, M., Abdo, M., Sakr, M.A., Khafaga, A., Elnesr, S.S., Gebriel, M.G. 2019. Microalgae in Modern Cancer Therapy: Current Knowledge. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 111: 42–50.
2. Agteren, M. H., Keuning, S., Janssen, D. B. (1998). *Handbook on Biodegradation and Biological Treatment of Hazardous Organic Compounds* (Vol. 2). Springer Netherlands.
3. Bagchi, D. (2006). Nutraceuticals and Functional Foods Regulations in the United States and around the World. *Toxicology* 221: 1–3.
4. Banker, R., Carmeli, S. (1998). Tenucyclamides A–D, Cyclic Hexapeptides from the Cyanobacterium *Nostoc Pongiaeforme*. *Journal of Natural Products* 61: 1248–51.
5. Borowitzka, M. (2013). High-Value Products from Microalgae-Their Development and Commercialisation. *Journal of Applied Phycology* 25: 743–56.
6. Cardoso, M., Costa, R., Mano, J. (2016). Marine Origin Polysaccharides in Drug Delivery Systems. *Marine Drugs* 14: 34.
7. Carmichael, W.W. (1992). Cyanobacteria Secondary Metabolites-the Cyanotoxins.” *Journal of Applied Bacteriology* 72: 445–59.
8. Chacón-Lee, T.L., González-Mariño G.E. (2010). Microalgae for ‘Healthy’ Foods-Possibilities and Challenges. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 9: 655–75.
9. Chen, G., Zhao, L., Qi, Y. (2015). Enhancing the Productivity of Microalgae Cultivated in Wastewater toward Biofuel Production: A Critical Review. *Applied Energy* 137: 282–91.
10. Chen, Y.E., Fischbach, M.A., Belkaid, Y. (2018). Skin Microbiota-Host Interactions. *Nature*. 553 (7689), 427-436.
11. Chen, L., Long, C., Wang, D., & Yang, J. (2020). Phytoremediation of cadmium (Cd) and uranium (U) contaminated soils by Brassica juncea L. enhanced with exogenous application of plant growth regulators. *Chemosphere*, 242.
12. Christensen, S. A., Huffaker, A., Sims, J., Hunter, C. T., Block, A., Vaughan, M. M.,... Schmelz, E. A. (2018). Fungal and herbivore elicitation of the novel maize sesquiterpenoid, zealexin A4, is attenuated by elevated CO₂. *Planta*, 247: 863–873.
13. Darracq, G., Couvert, A., Couriol, C., Amrane, A., & Le Cloirec, P. (2012). Removal of Hydrophobic Volatile Organic Compounds in an Integrated Process Coupling Absorption and Biodegradation – Selection of an Organic Liquid Phase. *Water, Air, & Soil Pollution*, 223(8), 4969-4997.
14. De Vaugelas, F. (2019) Les biotechnologies pénètrent le marché de la beauté. *Formule Verte*, 41 : 16-20.
15. Dueso, N. (s. d.). *Françoise STRASSER – Société Nationale d'Intelligence Stratégique – 2 rue Brûlée – 67000 Strasbourg*. 92.
16. Elarroussia, H., Elmernissia, N., Benhimaa, R., El Kadmiria, I.M., Bendaou, N., Smouni, A., Wahbya, I., (2016). « Microalgae Polysaccharides a Promising Plant Growth Biostimulant. » *J. Algal Biomass Utiln.*, 2016, sec. 7.
17. Field, C. B. 1998. « Primary Production of the Biosphere: Integrating Terrestrial and Oceanic Components. » *Science* 281 (5374): 237-40.
18. Gebser, B., Georg Pohnert, G. (2013). Synchronized Regulation of Different Zwitterionic Metabolites in the Osmoadaptation of Phytoplankton. *Marine Drugs* 11 (6): 2168–82.

19. Hafting, J. Alan T., Critchley, M., Cornish, L., Hubley, S., Archibald, F. (2012). « On-Land Cultivation of Functional Seaweed Products for Human Usage. » *Journal of Applied Phycology* 24 (3): 385–92.
20. Harpet, C. (2012). *Le système de collecte des eaux usées. Les Romains n'ont rien inventé.* <https://hal.ehesp.fr/hal-01721299>.
21. Li, Y., Lammi, C., Boschini, G., Arnoldi, A., Aiello, G. (2019). “Recent Advances in Microalgae Peptides: Cardiovascular Health Benefits and Analysis.” *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 67 (43): 11825–38.
22. Li, Y., Chen, Y., Chen, P., Min, M., Zhou, W., Martinez, B., Zhu, J., Ruan, R. (2011). Characterization of a Microalga *Chlorella* Sp. Well Adapted to Highly Concentrated Municipal Wastewater for Nutrient Removal and Biodiesel Production. *Bioresource Technology* 102 (8): 5138–44.
23. Ma, L. Q., Komar, K. M., Tu, C., Zhang, W., Cai, Y., & Kennelley, E. D. (2001). A fern that hyperaccumulates arsenic. *Nature*, 411(6836), 438–438.
24. Moustafa, A., B. Beszteri, U. G. Maier, C. Bowler, K. Valentin, and D. Bhattacharya. 2009. « Genomic Footprints of a Cryptic Plastid Endosymbiosis in Diatoms. » *Science* 324 (5935): 1724–26.
25. Prasad, R. (Éd.). (2017). *Mycoremediation and Environmental Sustainability : Volume 1*. Springer International Publishing.
26. Phwan, Chai Kee, Chew, K.T., Sebayang, A.H., Chyuan Ong, H., Ling, T.C., Malek, M.A., Ho, Y.C., Show, P.L. (2019). Effects of Acids Pre-Treatment on the Microbial Fermentation Process for Bioethanol Production from Microalgae. *Biotechnology for Biofuels* 12: 191.
27. Posocco, B., Dreussi, E., de Santa, J., Toffoli, G., Abrami, M., Musiani, F., Grassi, M., et al. (2015). Polysaccharides for the Delivery of Antitumor Drugs. *Materials* 8 : 2569–2615.
28. Pulz, O., Gross, W. (2004). Valuable Products from Biotechnology of Microalgae. *Applied Microbiology and Biotechnology* 65: 635–48.
29. Ramachandra, T.V., Madhab, M.D., Shilpi, S., Joshi, N.V. (2013). Algal Biofuel from Urban Wastewater in India: Scope and Challenges. *Renewable and Sustainable Energy Reviews* 21: 767–77.
30. Shanab, S., Soha S.M., Shalaby, E.M., Mahmoud, G.I. (2012). Aqueous Extracts of Microalgae Exhibit Antioxidant and Anticancer Activities. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2: 608–15.
31. Stirk, A., Ördög, V., Novák, O., Rolčík, J., Strnad, M., Bálint, P., van Staden, J. (2013). « Auxin and Cytokinin Relationships in 24 Microalgal Strains. » Edited by R. Bassi. *Journal of Phycology* 49: 459–67.
32. Sudhakar, M.P., B. Ramesh Kumar, Thangavel Mathimani, and Kulanthaiyesu Arunkumar. (2019). A Review on Bioenergy and Bioactive Compounds from Microalgae and Macroalgae-Sustainable Energy Perspective. *Journal of Cleaner Production* 228: 1320–33.
33. Talero, El., García-Mauriño, S., Ávila-Román, J., Rodríguez-Luna, A., Alcaide, A., Motilva, V. (2015). « Bioactive Compounds Isolated from Microalgae in Chronic Inflammation and Cancer. » *Marine Drugs* 13: 6152–6209.
34. Thomma, B. P. H. J., Tierens, K. F. M., Penninckx, I. A. M. A., Mauch-Mani, B., Broekaert, W. F., & Cammue, B. P. A. (2001). Different micro-organisms differentially induce Arabidopsis disease response pathways. *Plant Physiology and Biochemistry*, 39: 673–680.
35. Yoshikawa, M. Diverse modes of action of biotic and abiotic phytoalexin elicitors. *Nature*, 1978, 275, 546–547.
36. Wei, X., Lyu, S., Yu, Y., Wang, Z., Liu, H., Pan, D., Chen, J. (2017). Phylloremediation of Air Pollutants : Exploiting the Potential of Plant Leaves and Leaf-Associated Microbes. *Frontiers in Plant Science*, 8.