

I. Généralités

- ✚ Les réacteurs biologiques aussi appelé bioréacteurs sont construits en général sur les mêmes modèles que les réacteurs chimiques, ce sont des cuves ou enceintes en verre (pour les modèles de laboratoire) ou en acier inoxydable dans lesquels se produisent des procédés biologiques.
- ✚ Les bioréacteurs sont pourvus pour réaliser des réactions enzymatiques (réacteurs enzymatiques) ou des réactions à cellules (fermenteurs ou cytoculteurs).
- ✚ Les bioréacteurs permettent de contrôler les conditions de culture (température, pH, aération, etc.), et de par ce fait, il permet de récolter des informations de plus grande fiabilité.
- ✚ Les bioréacteurs industriels permettent la fabrication de nombreux produits : yaourts, antibiotiques, anticorps, vitamines, vaccins, acides organiques ...
- ✚ Le terme fermenteur qui est parfois utilisé sans aucune distinction par rapport à celui de bioréacteur, permet de différencier le type de culture (bactérie, levure pour fermenteur et cellules animales pour bioréacteur). Les fermenteurs sont construits en général sur les modèles des bioréacteurs munis en plus d'un système d'aération.
- ✚ Les bioréacteurs sont équipés soit d'une commande manuelle simple, soit d'une commande, entièrement automatique par automate. En général, le procédé du bioréacteur est un procédé discontinu. Le temps entre le début et la récolte s'appelle une campagne.
- ✚ La majorité des bioréacteurs doivent être alimentés en gaz et en nutriments pour permettre la croissance des bactéries, des levures ou des cellules et pour que la synthèse biologique souhaitée puisse avoir lieu. Ces additifs sont généralement ajoutés en continu sur une période allant de quelques jours à plusieurs semaines. Les régulateurs de débit jouent un rôle d'une importance considérable dans le contrôle du procédé des bioréacteurs. La campagne d'un procédé contenant des cultures cellulaires peut prendre jusqu'à trois ou quatre semaines avant la récolte, alors qu'une campagne avec des cultures bactériennes ne dure souvent que quelques jours.
- ✚ Mener à bien le procédé de manière stable pendant cette période représente un défi et il est donc très important de doser avec précision les gaz et les nutriments. Les variations de débit ont des conséquences importantes, que ce soit pour les bactéries ou pour les cultures cellulaires. Le dosage de tous les additifs est effectué dans des conditions stériles pour

éviter toute contamination par des bactéries indésirables qui pourraient faire concurrence à la culture microbienne ou cellulaire.

✚ En bref, la **fiabilité** mais surtout la **reproductibilité** sont des éléments clés dans les procédés du bioréacteur, en particulier en ce qui concerne la régulation des débits.

✚ Les bioréacteurs sont conçus tel qu'ils doivent assurer 4 grandes fonctions :

- bons transferts de matière
- bon transfert de chaleur
- maintien de la stérilité
- suivi des paramètres et conduite de régulations

II. Aération des bioréacteurs à l'aide de régulateurs de débit massique

Les gaz qui sont couramment utilisés pour aérer les bioréacteurs sont : l'air, l'oxygène (O_2), l'azote (N_2) et le dioxyde de carbone (CO_2). L'azote (N_2) sert à étalonner le capteur d'oxygène (pO_2) et à réduire la teneur en O_2 dans le bioréacteur au début du procédé. Plus le nombre de bactéries ou de cellules est important, plus le besoin d' O_2 est grand. Le CO_2 sert à réguler l'acidité (pH) dans la phase liquide. Un bioréacteur est généralement régulé en vérifiant la pression partielle d'oxygène pO_2 et le PH dans la suspension.

L'absorption d'oxygène et de toutes les autres substances par les cellules se fait dans la phase liquide. L'oxygène doit donc être présent dans le liquide. Pour ce faire, il convient d'ajouter l'oxygène (éventuellement sous forme de composant de l'air) dans les plus petites bulles possibles. Le fait de remuer le liquide permet de répartir et de diffuser l'oxygène ajouté

III. Applications des bioréacteurs

Les bioréacteurs se présentent sous différentes tailles et formes qui conviennent à une grande variété d'applications. Cela va des plus petits réacteurs d'une capacité de quelques millilitres aux grands bioréacteurs pouvant atteindre 100 m^3 . En règle générale, le débit d'oxygène est de 0,1 à 0,15 fois le volume de travail par minute pour les cultures cellulaires et jusqu'à 2 fois pour les cultures bactériennes.

III.1. Industrie agro-alimentaire et boissons

Les bioréacteurs sont utilisés dans la production d'aliments et de boissons à des fins de fermentation, que ce soit pour ajouter des vitamines, des colorants, des arômes ou des antioxydants.

Prenant l'exemple du yaourt. Il s'agit d'un produit issu de la fermentation du lait fait dans des fermenteurs. Les cultures de yaourt sont des bactéries d'acide lactique. Et qu'en est-il du fromage ? À l'origine, le fromage est produit à partir du lait en y ajoutant la présure naturelle existante, qui est une enzyme provenant d'une plante ou d'un animal. De nos jours, la présure pour la fabrication du fromage est produite par des cellules de levure qui sont cultivées dans un fermenteur. Tous, des exemples d'applications du fermenteur.

III.2. Développement et production de médicaments

La biotechnologie joue un rôle de plus en plus important dans le développement et la production de médicaments, ainsi que dans la multiplication des cellules souches. L'ensemble de ces activités est utilisé pour les traitements médicaux. Le délai de mise sur le marché, la réduction des coûts et la qualité constante des produits sont très importants pour la conception et la production de principes actifs pharmaceutiques. C'est pourquoi la fiabilité des bioréacteurs et la possibilité de faire évoluer le procédé des petits aux grands bioréacteurs sont très recherchées.

III.3. Produits chimiques et plastiques d'origine biologique

D'autres exemples d'applications biotechnologiques sont les produits chimiques et les plastiques d'origine biologique. Les chercheurs travaillent sur les plastiques renouvelables, qui sont fabriqués à partir de matériaux organiques à l'aide d'enzymes et de micro-organismes. Il existe déjà des exemples attrayants de plastiques d'origine biologique tels que des jouets, des pièces de voiture et des alternatives aux bouteilles en PET. Le recours aux micro-algues et à la lumière du soleil pour convertir le CO₂ est un exemple concret de production biochimique. Nous vous invitons à lire la note d'application d'une université belge sur l'apport en CO₂ contrôlé pour l'algoculture : "Controlled CO₂ supply for algae growth."

III.4. Énergie durable

Le passage à l'énergie durable est un autre facteur qui favorise l'utilisation des bioréacteurs. Le biogaz et le biocarburant sous forme de biométhane, de bioéthanol et de biodiesel gagnent en popularité dans l'approvisionnement énergétique de nos foyers, de l'industrie et des transports. Le gaz ou le carburant est créé par la fermentation de matières organiques telles que le fumier, les boues, les déchets organiques, l'herbe, le maïs ou la canne à sucre. Les cuves de fermentation, qui sont maintenues à une température de 38-40°C et qui font l'objet d'un brassage, sont en fait des bioréacteurs.

III.5. Fabrication D'éthanol

Dans un bioréacteur, on favorise le développement de réactions chimiques ou de culture de cellules grâce à la maîtrise des procédés biotechnologiques utilisant les micro-organismes. Ainsi, dans une sucrerie distillerie, les betteraves à sucre sont lavées, découpées en cossettes et mises en contact avec de l'eau chaude dans des grands échangeurs. Les fibres de betteraves libèrent leurs molécules de sucre qui passent dans l'eau pour former un jus. Ce jus est récupéré. Une partie est destinée à la fabrication du sucre, L'autre partie est utilisée dans la fabrication de l'éthanol : dans des bioréacteurs, grandes cuves fermées à l'abri de l'air, des levures sont ajoutées au jus sucré. Les levures vont produire par fermentation du dioxyde de carbone et de l'éthanol qui sera récupéré par distillation.

VI. Dimensionnement des bioréacteurs

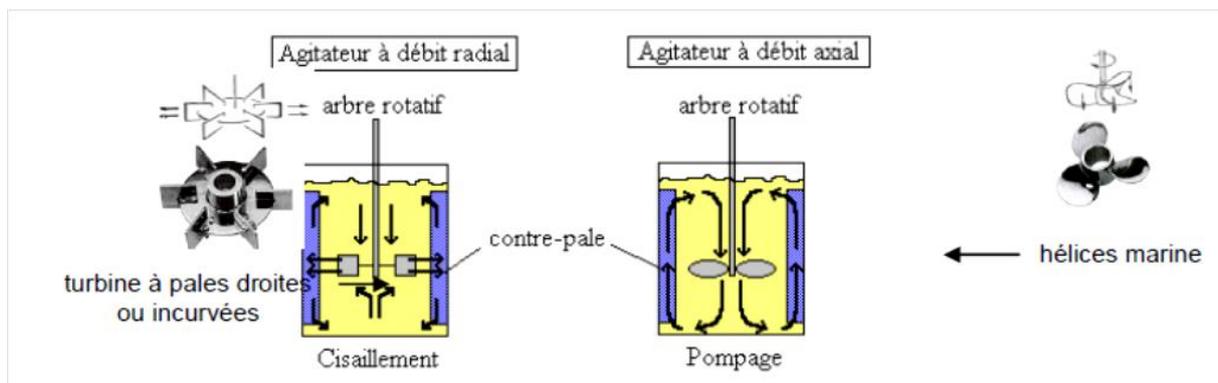
Lors de la mise en œuvre d'une bioréaction, la première étape consiste à dimensionner les différents éléments constitutifs du bioréacteur en vue d'optimiser le procédé. Dans le génie chimique et biochimique, l'opération de mélange est le paramètre critique du procédé responsable des phénomènes de transferts intervenant au sein du réacteur.

VI.1. Agitation mécanique et force de cisaillement Les **mobiles d'agitation**, dont le seul rôle est de mélanger la phase liquide, peuvent être classés en deux catégories: les mobiles cisailants et les mobiles non cisailants. Pour l'agitation mécanique des cuves standards, il existe **deux types de mobiles d'agitation avec des propriétés différentes** :

VI.2. Mobile rotatif à débit radial (cisailant) Le *mouvement* généré par cette turbine est radial, puis axial lorsque le liquide rencontre la paroi de la cuve, le cisaillement créé par la

turbine accroît la turbulence et donc le mélange du liquide. Ce type d'agitation est traumatisant pour les cellules, il les projette contre les parois de la cuve ce qui entraîne un fort cisaillement et une bonne efficacité de transfert de l'oxygène, ce type de mobile convient bien aux bactéries et aux levures. ex : turbine à pales droites ou incurvées (six pales plates ou turbine Rushton).

VI.3. Mobile rotatif à débit axial (non cisailant) L'agitation génère un mouvement axial du liquide qui est moins traumatisant et peu de force de cisaillement. Grâce à une action de pompage, les cellules et le fluide sont poussés délicatement au fond de la cuve dans une sorte de tourbillon (comme pour l'hélice de bateau) puis ils remontent le long des parois. Les collisions et les zones stagnantes sont alors minimisées. Par contre, l'efficacité de transfert de l'oxygène n'est pas bonne. Ce type de mobile convient pour les cellules fragiles. ex : hélice type marine



Pour les bioréacteurs fonctionnant nécessitant une aération, la circulation d'air joue les deux rôles (aération et agitation). On l'appelle l'agitation pneumatique ou **air-lift**. Elle est moins "traumatisante" pour les suspensions cellulaires très fragiles et elle est adaptée pour les processus aérobies. Le gaz d'oxygénation à lui seul crée la turbulence et permet le maintien des cellules en suspension homogène tout en assurant des transferts de matière corrects. La géométrie du bioréacteur est conçue avec soin de façon à ce que le transfert d'oxygène soit le plus efficace possible (la géométrie du fond de la cuve est de forme conique). Par ailleurs, le volume de milieu ne constitue qu'une partie du volume total de la cuve. On garde environ 1/5ème à 1/4 du volume total libre pour tenir compte de l'augmentation du volume due à l'injection d'air, à l'agitation et à la formation de mousse en cours de fermentation.