
APPLICATIONS MEDICALES DE LA CELLULOSE

RAPPORT DE VEILLE TECHNOLOGIQUE ET INTELLIGENCE
ECONOMIQUE

CHAUSSONNET Julien – HUE Adèle – LE MOIGNE Matthieu

Grenoble INP - Pagora

03/06/2020

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	3
INTRODUCTION	4
I. GENERALITES SUR LA CELLULOSE BACTERIENNE	5
II. LA CELLULOSE BACTERIENNE : UNE INNOVATION POUR LE SECTEUR MEDICAL	6
A. Guérison des plaies	6
1. Principe.....	6
2. Obtention du pansement cellulosique.....	7
B. Régénération de cartilages.....	7
1. Principe.....	7
2. Obtention des hydrogels de nano celluloses	8
C. Régénération osseuse pour la chirurgie dentaire	8
1. Principe.....	8
2. Cahier des charges.....	9
3. Obtention de l'échafaudage de cellulose bactérienne	10
D. Les vaisseaux sanguins	12
1. Principe.....	12
2. Cahier des charges.....	12
3. Utilisation de la cellulose bactérienne	12
III. LES SOLUTIONS MEDICALES DEJA EXISTANTES	13
A. Pansements	13
B. Cartilages	13
C. Régénération osseuse	14
D. Vaisseaux sanguins	15
IV. ANALYSE ECONOMIQUE	16
A. Caractérisation du marché de la cellulose bactérienne	16
B. Marché de la régénération tissulaire	17
1. Environnement économique.....	17
2. Acteurs clés.....	17
3. Produits commercialisés	17
C. Marché de la régénération osseuse	18
1. Environnement économique.....	18
2. Acteurs clés.....	18
3. Innovation	19
4. Produits commercialisés	19

D.	Marché des vaisseaux sanguins.....	20
E.	Contexte législatif et réglementaire.....	20
F.	Diagramme de Porter	21
G.	Chaînes de valeur	23
V.	PERSPECTIVES D'EVOLUTION	24
A.	Délimitation du système d'étude	24
B.	Synthèse des tendances constatées.....	24
C.	Diagnostic stratégique : Matrice SWOT	25
D.	Elaboration de scénarios	26
E.	Analyse des risques	29
	CONCLUSION	30
	BIBLIOGRAPHIE.....	31

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1 : Structure chimique de la cellulose</i>	5
<i>Figure 2 : Atrophie osseuse</i>	9
<i>Figure 3 : Régénération osseuse après une greffe</i>	9
<i>Figure 4 : Superposition du substitut osseux et de la membrane</i>	9
<i>Figure 5 : Préparation d'échafaudage de cellulose bactérienne avec ajout de matériaux de renfort dans la phase initiale</i>	10
<i>Figure 6 : Préparation d'échafaudage de cellulose bactérienne avec ajout de renforts après formation de la cellulose bactérienne</i>	11
<i>Figure 7 : Préparation d'échafaudage par dissolution de cellulose bactérienne et ajout de renforts</i> ..	11
<i>Figure 8 : Comparaison des propriétés mécaniques d'une membrane en collagène avec celles d'une membrane en cellulose bactérienne</i>	15
<i>Figure 9 : Taille du marché mondial des substituts de greffe osseuse, par type (en millions de dollars) (Market Research Future, Bone Graft Substitute Market Research Report - GlobalForecast till 2027, juillet 2019)</i>	18
<i>Figure 10 : Diagramme de Porter des applications médicales de la cellulose bactérienne</i>	22
<i>Figure 11 : Chaîne de valeur de la régénération tissulaire</i>	23
<i>Figure 12 : Chaîne de valeur de la régénération osseuse</i>	23
<i>Figure 13 : Matrice SWOT de la cellulose bactérienne pour différentes applications médicales</i>	25
<i>Figure 14 Opportunité des nanotechnologies et des nanomatériaux dans les applications commerciales des implants et dispositifs médicaux, stade de commercialisation et impact économique estimé</i>	29

INTRODUCTION

La cellulose est un biopolymère de formule brute $(C_6H_{10}O_5)_n$ dont le monomère est la cellobiose. C'est un glucide qui est constitué de molécules de D-glucose, un isomère du glucose. Les liaisons hydrogènes qui lient les molécules de cellulose donnent l'aspect fibrillaire sous lequel on la connaît.

De tous les polymères naturels existant sur notre planète, la cellulose est celui que l'on retrouve le plus abondamment. En effet elle est l'élément principal des fibres végétales et chaque année, l'ensemble des végétaux de la planète synthétise près de 75 milliards de tonnes de cellulose.

Ce polymère, bien que créé en majorité par les espèces végétales, peut également être produit par des champignons ou bien par des bactéries, notamment l'Acétobacter Xylinum. Cette abondance en fait une matière première renouvelable très disponible dans chaque région du monde. Elle est, par conséquent, très utilisée et ce depuis des millénaires. En effet, la cellulose est le constituant principal du papier et elle est donc au cœur de l'industrie papetière depuis de très nombreuses années.

Cependant, son utilisation se diversifie et de nombreux secteurs tirent profit de ses caractéristiques particulières. En effet, le biopolymère est de plus en plus utilisé, que ce soit dans les bioplastiques, les biocarburants, la cosmétique, les biopolymères ou encore dans le domaine médical.

La médecine est une discipline qui évolue constamment, à coup d'innovations, de progrès techniques et de découvertes scientifiques. Si la cellulose végétale est depuis longtemps utilisée à des fins de nettoyage (comme lorsqu'on utilise du coton pour nettoyer une plaie par exemple), la cellulose bactérienne est aujourd'hui au centre de toutes les attentions. Le développement de cette cellulose et des nano celluloses depuis une dizaine d'années suscitent un véritable engouement de la part de nombreux spécialistes. En effet la cellulose bactérienne porte de grands espoirs notamment en chirurgie, en dentaire ou encore en chirurgie vasculaire. Sous forme nanométrique, elle permet d'atteindre des niveaux importants de cristallinité, de résistance aux différentes contraintes. C'est également un biopolymère qui n'est pas digérable par l'homme. Aussi, la cellulose implantée dans l'organisme est difficilement détériorée. Mais elle est également acceptée par le corps, ce qui permet de l'utiliser en remplacement d'autres substances moins compatibles pouvant occasionner des rejets.

Cependant, des questions restent en suspens en ce qui concerne la réalisation de produits médicaux issus de cette cellulose bactérienne. En effet, il reste encore de nombreuses choses à découvrir et à développer pour proposer des solutions durables.

Les problématiques soulevées par cette veille sont donc de savoir comment la cellulose bactérienne peut-elle être utilisée afin d'améliorer des traitements médicaux préexistants et quelle est son action réelle sur l'organisme ? Quels sont les protocoles de production applicables pour la médecine et quels impacts ont-ils sur l'environnement ?

Ainsi, ce rapport de veille technologique et intelligence économique présente l'état de l'art techniques des produits actuellement sur le marché et les principaux acteurs, ainsi que l'analyse économique du marché de la cellulose bactérienne et ceux de ses concurrents, pour finir sur les perspectives d'évolution de la cellulose bactérienne dans le secteur médical.

I. GENERALITES SUR LA CELLULOSE BACTERIENNE

La cellulose bactérienne constitue une alternative très intéressante à la cellulose végétale. En effet la cellulose est un polymère naturel que l'on retrouve partout autour du globe, essentiellement dans les parois des fibres végétales, mais également chez certaines bactéries ou chez certaines espèces sous-marines. Ces bactéries capables de produire de la cellulose sont des bactéries à Gram négatif. La bactérie la plus intéressante pour nous est l'Acétobacter Xylinum car c'est une bactérie bien connue et qui est capable de créer une quantité acceptable de cellulose pour un usage industriel. [1]

La cellulose bactérienne fut découverte par Adrian John Brown en 1886 en synthétisant un tapis gélatineux extracellulaire. Il a alors découvert un organisme qui pouvait synthétiser une membrane très résistante lorsqu'il était cultivé dans des solutions nutritives appropriées, contenant notamment des carbohydrates ce qui l'a conduit à penser que les membranes des bactéries contenaient de la cellulose. Les recherches de A.J. Brown ont servi de bases pour de nombreuses autres études, notamment celles de C.A Browne plusieurs dizaines d'années plus tard qui a observé la production de cellulose par fermentation de jus de canne à sucre. Après lui, les chercheurs Tarr et Hibbert ont publié un des premiers rapports traitant de la formation de matière cellulosique par certains microorganismes tels que l'Acétobacter Xylinum. Par la suite, dans les années 50, des scientifiques ont démontré que la bactérie avait besoin d'évoluer dans un environnement contenant du glucose et de l'oxygène. [2]

La cellulose bactérienne est très proche de la cellulose issue de la biomasse. En effet elles ont la même formule moléculaire, à savoir $(C_6H_{10}O_5)_n$. Le motif monomère est la cellobiose dont la formule brute est $C_{12}H_{22}O_{11}$. Les monomères sont liés entre eux par des liaisons β -(1,4). Des liaisons hydrogènes s'établissent également entre les groupes hydroxydes et permet ainsi de retrouver la cellulose sous forme de fibres. [3]

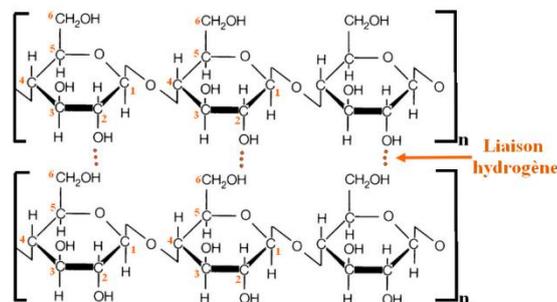


Figure 1 : Structure chimique de la cellulose

Une des différences majeures d'avec la cellulose végétale, où il faut éliminer la lignine et les hémicelluloses, est que la cellulose bactérienne est pure. Les bactéries se développent en captant et en transformant le glucose, l'oxygène et d'autres éléments capitaux. [3] Ainsi ils sécrètent dans leur membrane cytoplasmique de la cellulose par des pores nanométriques. La cellulose bactérienne se retrouve alors sous forme de rubans de nanofibres plus cristalline que son homologue végétale. De plus, la cellulose bactérienne se retrouve sous la forme de chaînes moléculaires plus courtes que la cellulose végétale qui possède ainsi un degré de polymérisation deux fois plus important.

II. LA CELLULOSE BACTERIENNE : UNE INNOVATION POUR LE SECTEUR MEDICAL

A. Guérison des plaies

1. Principe

Lorsque la peau subit des dommages, que ce soit suite à une agression externe ou interne, les tissus sont dégradés et cela se traduit dans la grande majorité des cas par l'apparition d'une plaie. La cellulose et en particulier la cellulose bactérienne est très intéressante pour la communauté scientifique car selon plusieurs études, elle aiderait à la guérison des plaies. En effet, des tests ont démontré que lorsque l'on déposait sur la plaie une membrane BNC (nanofibres de cellulose bactérienne), la cicatrisation était plus rapide et plus propre. Les cicatrices sont moins voyantes. Cela est en partie dû au fait que le réseau fibreux issu de la cellulose bactérienne présente une meilleure rétention d'eau que les pansements conventionnels. C'est un paramètre très important car il est nécessaire d'avoir une atmosphère assez humide pour assurer la bonne cicatrisation de la plaie. De plus la cellulose est perméable à la vapeur d'eau ce qui permet de laisser respirer la plaie et donc de limiter le développement des microbes à la surface de la peau. De ce fait la réponse inflammatoire du corps humains est diminuée, ce qui augmente la vitesse de guérison. Des essais réalisés sur certains animaux, dont le cochon et le rat, ont confirmé ces résultats. Cette solution est envisagée pour remplacer l'utilisation de gazes comme pansements. [2]

Ainsi, en comparaison aux pansements traditionnels tels que la gaze vaselinée ou l'Algisite M, un pansement contenant de l'alginate de calcium, il a pu être montré que la couche de BNC permettait une prolifération des cellules et donc une régénération du tissu plus rapide. Des études approfondies ont permis de mettre en lumière l'importance de la couche de nano cellulose bactérienne sur la vitesse de régénération des tissus. En effet, un plus grand volume de BNC permet d'accueillir une plus grande quantité de cellules et donc cela conduit à une régénération plus rapide de la peau.

De plus un des avantages certains de la cellulose bactérienne est qu'elle ne présente aucun effet secondaire indésirable ni aucune toxicité pour l'organisme. [11]

Une autre possibilité de pansement cellulosique existe, c'est d'utiliser de la cellulose régénérée. Les fibres de cellulose régénérée sont des fibres artificielles principalement utilisées dans l'industrie textile. La matière première est la cellulose naturelle, qu'elle soit issue de la biomasse ou de l'activité bactérienne. Une succession d'opérations chimiques et physiques permettent d'obtenir différents types de celluloses régénérées, comme la viscose, le lyocell ou encore la rayonne.

Des études complémentaires ont montré que l'utilisation de carboxyméthylcellulose oxydée (OCMC) et le carboxyméthyle chitosane étaient capables de guérir des brûlures au second degré sans réaction indésirable significative moins de deux semaines après avoir commencé le traitement. Il a été démontré que les microfibrilles de cellulose, dit aussi les CMC, ont des propriétés antibactériennes, antifongique, antioxydant et peuvent être utilisées afin de délivrer des enzymes et des médicaments dans l'organisme.

Ainsi, les matériaux à base de nano cellulose, en particulier les BNC, sont des biopolymères prometteurs pour les applications de réparation des tissus de la peau. Les nombreux avantages ces

matériaux combiné avec l'engouement grandissant autour des matériaux écologiques, font que cette technologie se démocratise à grande vitesse dans le domaine médical.

Ces pansements sont principalement vendus par l'entreprise Fibrocel qui possède une firme spécialisée dans le traitement des plaies par la cellulose bactérienne. [3]

2. Obtention du pansement cellulosique

Les pansements réalisés grâce à la cellulose bactérienne sont très simples à fabriquer et sont peu onéreux. En effet, la culture de bactéries telles que l'Acétobacter Xylinum ne nécessite pas de conditions particulières, si ce n'est de fournir à la bactérie un environnement riche en glucose, en oxygène ou encore en glycérol. La température nécessaire au développement de cette bactérie est d'une trentaine de degré et le pH doit être compris entre 4 et 7. Les bactéries se multiplient en consommant l'oxygène et secrètent la cellulose dans leur membrane cytoplasmique, qui se retrouve ensuite à la surface du milieu de culture. [9]

Ainsi pour récupérer la cellulose bactérienne, il suffit de prélever la couche formée et de la traiter afin d'éliminer les impuretés et les bactéries accrochées à la pâte. Ainsi on lave le gel obtenu par une solution acide, puis avec de la soude et enfin on lave à l'eau. Ces traitements successifs ne dégradent pas la cellulose bactérienne ce qui permet de garder un bon rendement. [2]

Ainsi pour réaliser des pansements cellulosiques, il suffit de déposer directement le gel sur la plaie à soigner et de laisser agir. Pour des pansement textiles, disponibles sur le marché, la cellulose bactérienne est directement incorporée dans le textile. La face externe du pansement est alors perméable à l'air de façon à laisser respirer la plaie.

B. Régénération de cartilages

1. Principe

Un des problèmes de santé les plus importants en France est l'apparition de l'arthrose chez la population vieillissante. Cette maladie dégénérative touche près de 10 millions de personnes dans notre pays. Le cartilage présent dans le corps humain est le cartilage hyalin. Il tire son nom de l'acide hyaluronique qu'il contient. C'est un tissu lisse et élastique que l'on retrouve à chaque extrémité d'un os. Son rôle est d'amortir les contraintes imposées à l'os et d'assurer la protection de l'articulation. Les principaux cartilages qui présentent des dommages sont les cartilages présents au niveau des genoux, notamment chez les personnes ayant pratiqué beaucoup de sport.

Aujourd'hui il existe de nombreuses solutions pour traiter cette maladie. La plupart des traitements n'ont pas d'influence sur l'évolution de la dégénérescence du cartilage mais ont pour vocation de soulager le patient. Le principal souci rencontré par les médecins est que le cartilage se régénère très difficilement.

Cependant, la cellulose bactérienne peut être une planche de salut pour les personnes atteintes de ce mal. En effet, comme nous l'avons vu précédemment pour les pansements celluloses, la cellulose bactérienne présente de très nombreux avantages. Tout d'abord elle est biocompatible avec le corps humain et elle n'est pas dégradée par l'organisme. De plus, du fait de sa structure cristalline, elle peut résister à des contraintes chimiques et mécaniques équivalentes à celles que subit le cartilage. Enfin, sa capacité à retenir l'eau permet, une fois mise sous forme d'hydrogel, de recréer les propriétés du liquide synovial, qui entoure le cartilage et lui permet de se développer.

Ainsi, certains scientifiques ont eu l'idée de former un hydrogel de nano cellulose bactérienne dans le but de former une bio matrice dans laquelle les cellules souches des cartilages, les chondrocytes, peuvent proliférer et donc augmenter ainsi les capacités de régénération du cartilage.

2. Obtention des hydrogels de nano celluloses

Les hydrogels nano celluloses utilisés pour la régénération des cartilages sont également relativement simples à obtenir. En effet, leur conception est similaire à celles des hydrogels classiques à base de collagène ou d'acide hyaluronique.

Les hydrogels sont des réseaux macromoléculaires Majoritairement composés d'eau et qui ont la possibilité d'absorber ou de libérer des molécules en réponse à des stimulations de l'environnement. Leur matrice est composée de polymères, donc dans le cas des hydrogels nano celluloses, la matrice est un réseau de nano cellulose bactérienne. Les chaînes polymères sont liées entre elles par des réactions chimiques et forment ainsi ce que l'on appelle un « échafaudage » (Scaffold en anglais) ce qui crée la matrice de l'hydrogel.

C. Régénération osseuse pour la chirurgie dentaire

1. Principe

Dans le cadre de l'application d'un implant dentaire, il faut parfois recourir à la régénération osseuse. En effet, pour supporter la prothèse dentaire, la vis qui sert de racine ne doit pas être trop petite ou trop fine. L'os dans lequel l'implant est fixé doit donc être de dimensions suffisantes pour enrober totalement la vis. Or lorsqu'une dent est extraite, avec le temps, le phénomène d'atrophie osseuse apparaît. Les racines des dents manquantes ne sont plus là pour activer l'os de la mâchoire, il va donc se résorber en perdant peu à peu de sa densité et de sa quantité. Dans ce cas, avant de pouvoir poser un implant, il faut réaliser une chirurgie reconstructive à l'aide d'un substitut osseux qui est protégé par une membrane. Ces éléments ont pour but d'empêcher le développement des cellules situées autour de l'os pour que celui-ci puisse se développer dans le volume occupé par le substitut. Si le volume est de petite taille, la simple pose d'une membrane, sans substitut osseux, peut suffire à une bonne régénération. [4]



Figure 2 : Atrophie osseuse

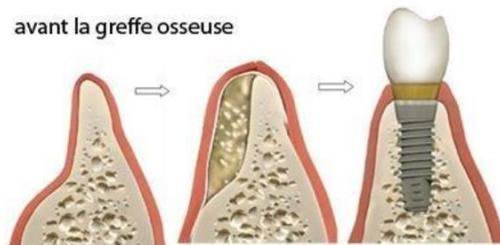


Figure 3 : Régénération osseuse après une greffe

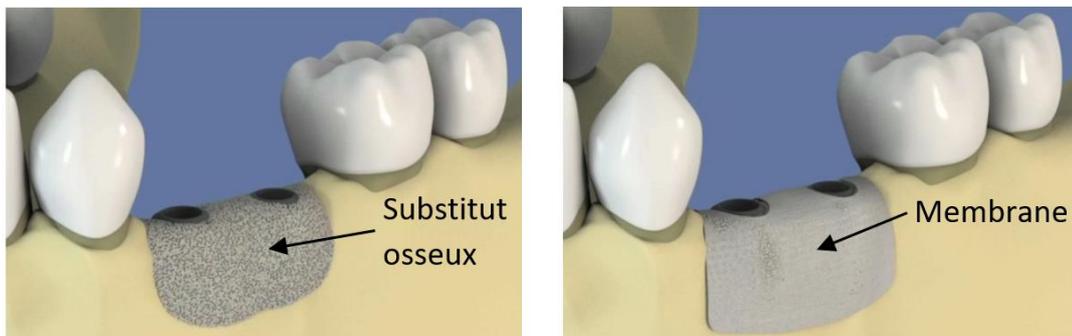


Figure 4 : Superposition du substitut osseux et de la membrane

2. Cahier des charges

Etant situés dans l'organisme, le substitut osseux et la membrane doivent répondre à un cahier des charges très strict. Les substituts osseux doivent avoir une composition chimique proche de celle de l'os et les principaux facteurs à prendre en compte sont leur microporosité, leur surface spécifique, leur cristallinité, la taille de leurs cristaux et leur rugosité de surface. Par ailleurs, il doit être biocompatible, présenter une intégrité structurale similaire à celle de l'os, une matrice ostéoconductive et contenir des facteurs ostéo-inducteurs capables de stimuler les cellules ostéoformatrices. Dans l'idéal, il devrait également être biorésorbables, facile d'utilisation et peu coûteux.

Pour ce qui est de la membrane, celle-ci doit pouvoir être intégrée aux tissus de l'hôte, sa biocompatibilité est donc indispensable. De plus, son rôle est d'empêcher les cellules des tissus de se développer au niveau de l'os, ainsi son occlusion cellulaire est importante de même que sa perméabilité pour les nutriments. [4]

Ostéoconduction : propriété passive d'un biomatériau à recevoir la repousse osseuse, par invasion vasculaire et cellulaire à partir du tissu receveur au contact de ce matériau.

Ostéo-induction : processus de stimulation par des protéines conduisant à la prolifération et/ou à la différenciation de cellules souches en matrice osseuse minéralisable. Il s'agit donc de la capacité d'induire sur un site non-osseux une différenciation cellulaire pour synthétiser une matrice osseuse minéralisable.

Ostéoformation : formation de matrice osseuse par des cellules ostéoformatrices sans indication de l'origine cellulaire (issue de la greffe ou de l'hôte).

3. Obtention de l'échafaudage de cellulose bactérienne

Depuis plusieurs années, différentes études ont montré l'efficacité de la cellulose bactérienne dans le domaine de la chirurgie dentaire pour la régénération osseuse.

La cellulose bactérienne a des qualités uniques qui lui permet de s'adapter aux applications de la régénération osseuse. En effet, la cellulose bactérienne est biocompatible, non-toxique, elle a une excellente résistance mécanique pour pouvoir jouer le rôle d'échafaudage reproduisant la matrice extracellulaire des tissus osseux, sa microporosité et sa biodégradabilité sont également des avantages non négligeables. De plus, d'autres particules peuvent être incorporées à la cellulose bactérienne permettant une régénération plus rapide de l'os. [5]

Pour préparer l'échafaudage de cellules bactériennes, trois stratégies peuvent être adoptées. La première consiste à ajouter des matériaux de renfort directement dans le milieu de la culture de cellulose bactérienne au début du processus. Les matériaux seront ensuite intégrés à la structure des polymères de la cellulose bactérienne. Mais cette méthode affecte les caractéristiques structurelles de base de la cellulose bactérienne.

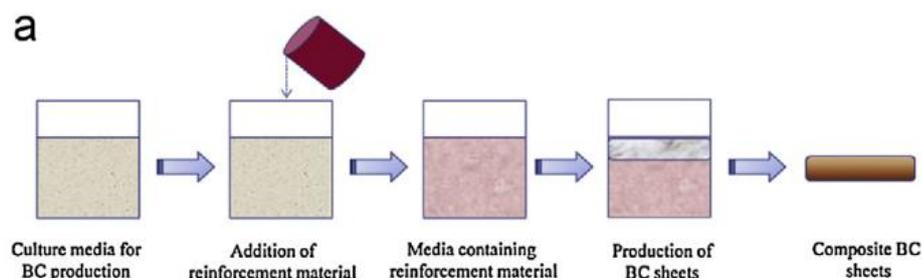


Figure 5 : Préparation d'échafaudage de cellulose bactérienne avec ajout de matériaux de renfort dans la phase initiale

Une deuxième stratégie est de placer la cellulose bactérienne déjà formée dans un liquide et d'y ajouter des particules. Ces particules vont s'incorporer à la structure de la cellulose bactérienne grâce à des interactions physiques et des liaisons hydrogène entre les particules et la cellulose bactérienne. L'efficacité de cette méthode dépend de la taille des particules et de l'activité des groupes fonctionnel (OH) de la cellulose bactérienne. Seules des particules de taille nanométrique peuvent être utilisées et

il est difficile d'avoir une répartition uniforme des particules au sein de la structure. De plus, il est impossible d'utiliser des particules hydrophobes.

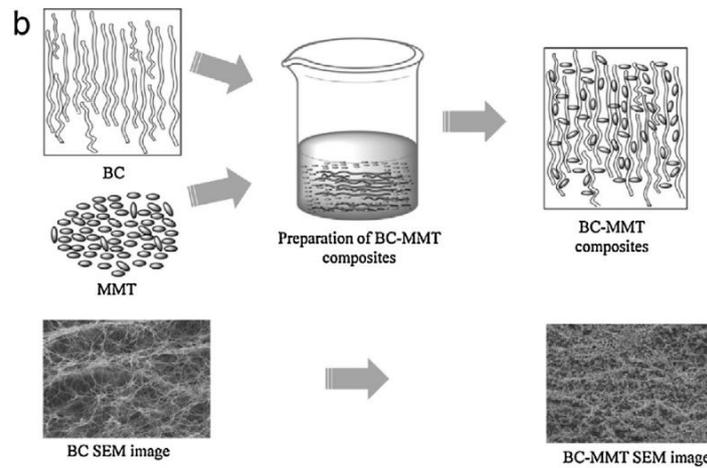


Figure 6 : Préparation d'échafaudage de cellulose bactérienne avec ajout de renforts après formation de la cellulose bactérienne

La méthode la plus contrôlable pour préparer un échafaudage de cellule bactérienne est alors la synthèse d'une solution de cellulose bactérienne dissoute. Cette stratégie permet l'utilisation d'un grand nombre de renfort différents et un mélange homogène. L'inconvénient est que la destruction de la structure de la cellulose bactérienne a un coût très élevé puisque la cellulose bactérienne ne se dissout pas dans l'eau ou dans les solvants organiques. [7]

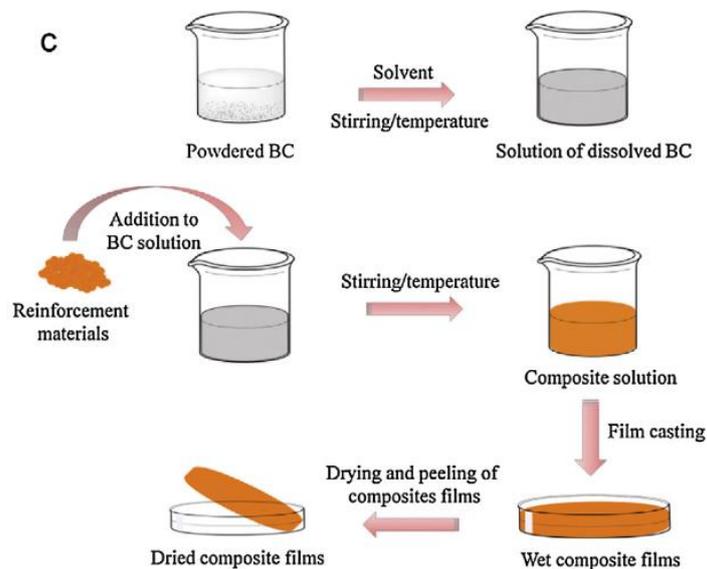


Figure 7 : Préparation d'échafaudage par dissolution de cellulose bactérienne et ajout de renforts

D. Les vaisseaux sanguins

1. Principe

Les vaisseaux sanguins sont des conduits qui permettent le déplacement du sang dans l'organisme. Il en existe 5 types : les artères, les veines, les capillaires, les artérioles et les veinules.

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde selon l'OMS, cela représente 400 morts par jour. Ces maladies causent le dépôt de lipides sur la paroi interne des artères. Il y a donc création de plaques qui causent un dysfonctionnement des vaisseaux sanguins voire une rupture. En fonction des vaisseaux concernés les problèmes pouvant survenir sont nombreux, menant jusqu'au décès du malade. [10]

Une fois que le problème a été identifié par les spécialistes ils ont pensé à la médecine réparatrice. Celle-ci consiste à réparer diverses lésions du corps humain. Dans notre cas, ce sont des prothèses vasculaires qui sont utilisées (valves cardiaques, cœurs artificiels, ...). Cela permet de faciliter la vie des malades et d'augmenter leur espérance de vie mais ça ne fait pas disparaître le problème pour autant. [14]

Pour résoudre totalement le problème la seule solution est de remplacer les vaisseaux sanguins qui sont obstrués ou qui ont été détruits. Il est aujourd'hui possible de remplacer les vaisseaux sanguins qui ont un diamètre supérieur à 6mm. Or cela est loin d'être suffisant car ils existent de nombreux vaisseaux sanguins tels que les capillaires, les veinules, les veinules post-capillaires, les artérioles et certaines artères musculaires. On cherche donc à réaliser cela avec de la cellulose bactérienne.

2. Cahier des charges

Dans notre cas on s'intéresse seulement aux vaisseaux dont le diamètre est inférieur à 6mm. Pour que l'installation des nouveaux vaisseaux sanguins soit un succès ils doivent avoir certaines caractéristiques, ils doivent résister à la tension mécanique imposée pendant les préparations pour la microchirurgie et pendant l'anastomose, ils doivent également résister à la pression sanguine exercée par le corps humain.

Anastomose : Connexion entre deux structures.

3. Utilisation de la cellulose bactérienne

Aujourd'hui, l'utilisation de la cellulose bactérienne pour créer ces vaisseaux sanguins en est à la phase de test sur les animaux. Le Dr Dieter O Klemm et son équipe ont développé un produit appelé BASYC (BACTERIAL SYNTHESIZE CELLULOSE). Pour faire cela ils ont mis en culture la cellulose bactérienne sous forme de tube. Ces tubes ont un diamètre de 1mm, une longueur de 5cm et une épaisseur de la paroi de 0,7mm. [16]

Ils sont aujourd'hui testés sur des rats afin de voir s'ils sont viables pour les humains. Au bout de 4 semaines il a été possible d'observer que les tubes BASYC étaient entourés de tissus connectifs et de

petits vaisseaux. Aucune réaction de rejet a été observée. Entre la 4^{ème} et la 26^{ème} semaine après la pose du tube BASYC, il était recouvert de tissus connectifs et de vaisseaux sanguins sans qu'aucune inflammation n'ait été remarqué. [10]

La cellulose bactérienne pourrait donc bien être la solution pour fabriquer des vaisseaux sanguins dont le diamètre est inférieur à 6mm.

III. LES SOLUTIONS MEDICALES DEJA EXISTANTES

A. Pansements

Les pansements cellulose ne sont pas les seules solutions existantes pour la guérison des plaies. En effet, les médecins utilisent en majorités des pansements appelés gazes sur lesquels ils appliquent de la vaseline, un agent cicatrisant. Cependant la cicatrisation est plus lente qu'en utilisant des pansements cellulose, car ils n'ont pas la faculté de régénérer les tissus mais seulement de garantir l'absence d'infection et une atmosphère humide autour de la plaie.

Il existe également des hydrogels à base de collagène qui sont essentiellement composés d'eau et d'agents hydratants. Ils assurent la cicatrisation de la plaie en garantissant l'hydratation continue du tissu endommagé et donc en limitant les réactions inflammatoires de l'organisme.

Les solutions à base de cellulose régénérée se sont également démocratisées dans le milieu médical et garantissent des résultats probants, comme nous l'avons vu précédemment.

Les pansements à base d'alginate de calcium sont des pansements très utilisés pour guérir des plaies et des brûlures superficielles. Comme les autres solutions ci-dessus, ces pansements assurent l'hydratation des tissus et empêchent la macération de la plaie, limitant ainsi les inflammations. De tels pansements sont assez coûteux et il est possible de se procurer des boites de dix compresses coutantes entre 25 et 50 euros.

B. Cartilages

Les principales solutions appliquées aujourd'hui sont des traitements des symptômes qui consistent à soulager le patient en effet, dans la plupart des cas, les patients se voient prescrire des antalgiques, des anti inflammatoires voir des injections d'acide hyaluronique. Cela permet de les soulager et de restaurer pour un temps les propriétés du liquide synovial. Lorsque la détérioration du cartilage est trop avancée, la seule solution réalisable est le remplacement du cartilage par une prothèse. Cette intervention nécessite une chirurgie lourde, où l'on fixe dans l'os la prothèse au moyen de broches.

Il n'est pas possible aujourd'hui de régénérer le cartilage complètement et c'est pour cette raison que l'arthrose est un si gros problème au sein d'un pays développé comme le nôtre. Aussi, beaucoup

d'espoirs reposent sur les solutions proposées précédemment, car elles pourraient apporter un réel soulagement à de très nombreux patients sans avoir recours à des interventions lourdes.

C. Régénération osseuse

Aujourd'hui, de nombreux substituts osseux et membranes sont proposés aux dentistes. Ils sont répartis en plusieurs familles. On trouve les greffons osseux autogènes, les substituts osseux allogéniques, les substituts osseux xénogéniques et les matériaux alloplastiques. [6]

- Les greffons osseux autogènes

Le tissu osseux prélevé et greffé provient du patient lui-même. C'est le matériau de référence en termes de greffe osseuse car il est à la fois ostéogénique, ostéo-inducteur et ostéoconducteur et ne présente aucun risque de transmission pathogène. Cependant, le taux de résorption post-opératoire peut être important. De plus, cette méthode implique une opération chirurgicale supplémentaire pour le patient.

- Les substituts osseux allogéniques

Ils sont réalisés à partir d'os provenant d'individus de la même espèce que le receveur. Bien que ces substituts n'entraînent aucune opération supplémentaire pour le patient, ils ne présentent cependant aucun pouvoir ostéogénique.

- Les substituts osseux xénogéniques

Les substituts osseux xénogéniques sont obtenus à partir d'os provenant d'une espèce différente de celle du receveur. En général, ils proviennent de bovin mais ils peuvent également être d'origine porcine, ovine, équine ou corallienne. Pour éviter tout risques de contamination, l'os est traité. Mais ces traitements annulent leur pouvoir ostéo-inducteur.

Les avantages des substituts osseux xénogéniques sont leur disponibilité en plus grandes quantités ce qui fait que leur prix est plus bas que celui des substituts allogéniques et leurs traitements n'altèrent pas les propriétés mécaniques de la structure minérale. Cependant, l'absence de pouvoir ostéogéniques et de potentiel ostéo-conducteur entraîne une formation osseuse plus lente. [7]

- Les matériaux alloplastiques

Les matériaux alloplastiques sont d'origine synthétique. Dans le domaine de la chirurgie dentaire, on retrouve principalement les phosphates tricalciques, les carbonates de calcium, les hydroxyapatites de synthèse, les céramiques biphasées, les matériaux composites et les bioverres.

Le substitut osseux le plus utilisé est à base de collagène d'origine animal. Si on le compare à la cellulose bactérienne, une membrane en cellulose bactérienne présente une résistance mécanique nettement supérieure à l'état humide qu'une membrane en collagène. [6]

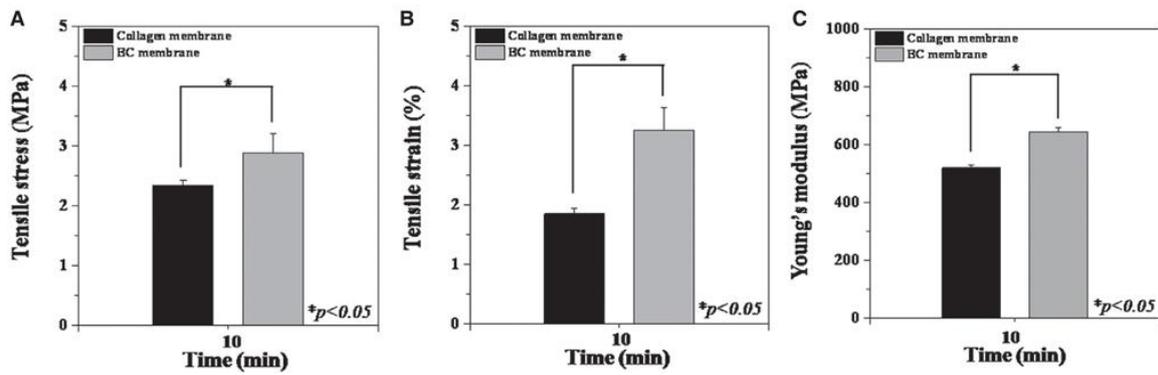


Figure 8 : Comparaison des propriétés mécanique d'une membrane en collagène avec celles d'une membrane en cellulose bactérienne

De plus, l'un des principaux avantages de l'utilisation de la cellulose bactérienne est l'absence d'inflammation au niveau de la plaie.

Acteurs

Les différents fabricants de substituts osseux sont :

- | | | |
|---------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| - Aesculap | - Dentium | - META-BIOMED |
| - Allgens Medical | - FGM Dental Products | - MIS Implants Technologies Ltd. |
| - B&B DENTAL | - Geistlich Pharma | - Nobel Biocare Services AG |
| - BioHorizons | - Hanoxx International | - NORAKER |
| - BIOTECK | - IBI - Industrie Biomediche | - SOUTHERN IMPLANTS (Pty) Ltd |
| - BMT | - Insubri | - Tag Meidcal |
| - Bonegraft Biomaterials | - IDI | - Ziacom Medical |
| - bredent medical GmbH & Co. KG | - Institut Straumann AG | - Zimmer Dental |
| - Cowellmedi | - LASAK | |
| | - Medbone Biomaterials | |

D. Vaisseaux sanguins

Comme pour la cellulose bactérienne les autres alternatives en sont encore au stade de la recherche et la seule équipe, dont on a pu trouver des traces, qui en est au même stade que l'équipe du Dr Klemm est celle du Dr Didier Letourneur. [16]

Ils utilisent des polymères saccharidiques, qu'ils trempent dans de l'eau afin d'avoir une unité visqueuse. Ils trempent ensuite un tube support dans cette unité. On a donc un vaisseau sanguin formé autour du tube. Ce sont des tubes ayant un diamètre de 2mm, une longueur de 10cm et une épaisseur

de la paroi de 400µm. Ils correspondent donc à la même gamme de produit que pour la cellulose bactérienne. Ils sont aujourd’hui testés sur des rats et les résultats sont prometteurs (75% de réussite d’implantation) même s’il n’y a pas de résultats annoncés pour l’instant.

Si l’on veut réussir à remplacer les vaisseaux sanguins il faut donc trouver le meilleur biopolymère possible, dont la cellulose bactérienne fait partie, pour que ses caractéristiques se rapprochent le plus possible de celles des vaisseaux sanguins. Selon le Dr Didier Letourneur on peut espérer le voir utiliser sur les humains dans les 2 à 3 prochaines années.

IV. ANALYSE ECONOMIQUE

A. Caractérisation du marché de la cellulose bactérienne

La cellulose bactérienne présente de très nombreux avantages par rapport à d’autres matériaux utilisés dans le domaine médical et même par rapport à la cellulose issue de la biomasse végétale.

En effet sa biocompatibilité avec l’organisme humain en fait un matériau de choix pour la régénération tissulaire et osseuse. La cellulose bactérienne est produite sous la forme d’une matrice de nano fibres cellulodiques. C’est cette particularité qui rend la cellulose bactérienne particulièrement intéressante pour l’ingénierie tissulaire.

Le marché mondial des nanocelluloses s’élève à hauteur de 255 millions de dollars à l’heure actuelle et les groupes à la pointe dans ce domaine, tel que Cellulforce, estiment qu’il atteindra 661 millions de dollars d’ici 2023 (Plus résistante que l’acier, la nanocellulose aiguise les appétits de l’industrie- l’infodurable- 14/08/2019).

Les nanocelluloses sont présentes tout autour du globe, ainsi on retrouve des producteurs dans chaque région du monde. Les plus gros producteurs de nanocellulose sont les pays européens (Allemagne, France, Royaume Unis), les Etats-Unis, le Canada, le Brésil, la Chine ou encore le Japon (Microbial and Bacterial Cellulose Market Size- Reports and data- août 2019).

La cellulose bactérienne constitue un marché de niche en plein essor. En effet en 2016, le marché mondial représentait un total de 207 millions de dollars et les estimations pour 2026 avoisinent les 700 millions de dollars. On peut voir que la cellulose bactérienne et les nanocelluloses évoluent de manière similaire et ainsi la tendance est à l’augmentation pour les prochaines années qui risquent de voir apparaître les nanocelluloses dans de très nombreux domaines, du packaging aux transports, en passant par le biomédical. Cependant, la cellulose bactérienne, et les nanocelluloses encore plus sont en plein développement, et cela est d’autant plus vrai dans les applications médicales. [19]

B. Marché de la régénération tissulaire

1. Environnement économique

L'ingénierie tissulaire constitue un marché potentiel très lucratifs pour les industriels de la cellulose bactérienne. En effet, sa structure nanométrique et moléculaire en fait un matériau biocompatible, non dégradé par le corps humain, renouvelable et respectueux de l'environnement.

Le marché des pansements bioactifs, où peut être appliquée la cellulose bactérienne, s'élève à hauteur de 4.9 milliards de dollars dans le monde (Pansements bioactifs- e-pansement- 29/03/2016). Ce marché est florissant puisque d'après une étude, le marché des pansements bioactifs n'en est qu'à ses balbutiements. Les populations vieillissantes sont particulièrement ciblées par ce marché car elles présentent des individus au système régénératif endommagé et donc moins efficace. Le TCAC devrait augmenter de 5.4% d'ici 2022. [20]

A titre de comparaison, en France, en 2018, l'industrie du pansement représentait 6.5 milliards d'euros. Et ce marché en pleine croissance, en effet entre 2018 et 2019 il y a eu une augmentation de 3.4% de la production (Institut national de la statistique et des études économiques, Dépenses de santé, 27/02/2020).

La régénération des cartilages par l'utilisation d'hydrogel de nanocellulose bactérienne n'en est encore qu'au stade des études et des tests en laboratoire. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune solution de régénération naturelle des cartilages. Seuls des traitements symptomatiques sont proposés aux patients. L'opération et la pose de prothèse sont les seules alternatives possibles. Cependant, en France seulement, il existe 5 millions de personnes atteintes par l'arthrose. Le marché qui s'offre aux industriels qui voudraient se lancer dans cette activité est donc immense à l'échelle mondiale.

2. Acteurs clés

Le marché des pansements bioactifs atteint son paroxysme en Amérique du Nord. C'est dans cette région du monde que sont menés le plus d'essais cliniques et l'endroit le plus rentable pour une entreprise commercialisant ce genre de produits.

3. Produits commercialisés

Les différents produits commercialisés à l'heure actuelle pour les pansements bioactifs sont des pansements à base de collagène, de cellulose régénérée, d'argent ou encore de miel. Les pansements contenant des nanofibres de cellulose bactérienne ne sont pas encore rentrés sur le marché des soins bioactifs mais les tests menés montrent des résultats très prometteurs, avec des temps de guérisons bien meilleurs que les pansements actuels.

C. Marché de la régénération osseuse

1. Environnement économique

La greffe osseuse a pour objectif d'augmenter et de régénérer les os perdus à cause d'une maladie ou d'une blessure par transplantation d'un tissu osseux. La référence en matière de greffe osseuse est l'autogreffe. Mais celle-ci entraîne une deuxième opération et donc des douleurs supplémentaires pour le patient. Ainsi les produits de substitution aux autogreffes, comme les allogreffes, les xénogreffes et les greffes synthétiques, se développent. Le marché des substituts aux greffes osseuses est donc en pleine croissance.

Entre 2017 et 2027, une augmentation de 5031 millions de dollars est prévue sur ce marché, ce qui représente une croissance TCAC d'environ 6,52 % (Market Research Future, Bone Graft Substitute Market Research Report - GlobalForecast till 2027, juillet 2019).

Les principaux moteurs de la croissance du marché et le vieillissement de la population et la demande de fonctions musculo-squelettiques de haute qualité au cours de la vieillesse. En effet, d'ici 2050 la proportion de la population mondiale de plus de 60 ans devrait doubler, passant de 12 % à 22 %. Or, avec l'âge, les os ont plus de risque de s'abîmer, ce qui entraîne un besoin accru de greffes osseuses et de procédure de régénération osseuse.

Toutefois, les risques et les complications liés aux procédures de greffe osseuse et le coût élevé du traitement de la greffe osseuse limitent la croissance du marché. Par exemple, dans le cas d'un donneur décédé ou d'une greffe osseuse synthétique, le prix moyen de la greffe osseuse est d'environ 400 \$ à 1500 \$ pour un implant simple, tandis que le coût des allogreffes est de 2500 \$ à 5000 \$. [21]

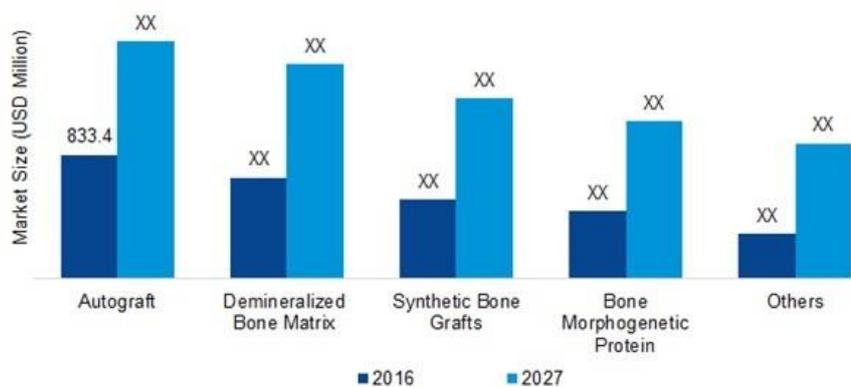


Figure 9 : Taille du marché mondial des substituts de greffe osseuse, par type (en millions de dollars) (Market Research Future, Bone Graft Substitute Market Research Report - GlobalForecast till 2027, juillet 2019)

2. Acteurs clés

Le marché mondial des substituts osseux se divise en plusieurs régions : les États-Unis, l'Europe, l'Asie-Pacifique et le Moyen-Orient et l'Afrique. Ce sont les États-Unis qui détiennent la plus grande part de marché, en raison du développement rapide des nouvelles innovations et une grosse partie du PIB, 16 %, des dépenses sont dédiées à la santé, et cela ne devrait pas changer d'ici à 2027. Le

marché européen n'est pas loin derrière grâce aux progrès des sciences orthopédiques et au développement de l'industrie dentaire. La région qui devrait connaître la plus forte croissance est l'Asie-Pacifique.

Les principaux acteurs sur le marché mondial des substituts de greffe osseuse sont ACE Surgical Supply Company (États-Unis), BioHorizons (États-Unis), Dentium (Corée du Sud), Dentsply Sirona (États-Unis), Medtronic (Irlande), Stryker (États-Unis) et Zimmer Biomet (États-Unis).

Certaines des stratégies clés suivies par les acteurs du marché mondial des substituts osseux étaient l'innovation, le développement de produits, l'acquisition et l'expansion.

3. Innovation

En 2016, la société Dentium a mis sur le marché le collagène OSTEON III. Le collagène OSTEON III est hautement résorbable en raison de sa teneur élevée en β -TCP, ce qui en facilite la manipulation et lui confère une excellente mouillabilité. Il s'agit d'une greffe osseuse synthétique ostéo conductrice. Ce lancement de produit a permis à la société d'élargir son portefeuille de produits.

4. Produits commercialisés



ACE Surgical Supply Company commercialise des allogreffes, des xénogreffes, des particules osseuses synthétiques, des membranes résorbables en collagène et des membranes non résorbables.

Les prix sont compris entre : [22]

Allogreffes	65 - 90 \$
Xénogreffes	80 - 130 \$
Particules osseuses synthétiques	40 - 70 \$

Membranes résorbables en collagène	100 - 130 \$
Membranes non résorbable	50 - 120 \$

Biohorizons est un producteur d'allogreffes, de xéno-greffes et de membranes résorbables en collagène.

Les produits de *Dentium* sont des membranes en collagène, des greffon osseux synthétiques et des greffons osseux synthétiques avec collagène.

Dentsply Sirona commercialise des xéno-greffes et des membranes résorbables en collagène.

Medtronic produit des greffons osseux synthétiques.

On trouve chez *Stryker* des greffons osseux synthétiques.

Les produits de *Zimmer Biomet* sont des allogreffes, des xéno-greffes, des particules osseuses synthétiques et des membranes en collagène ou autre.

D. Marché des vaisseaux sanguins

Ce marché est très compliqué à analyser car c'est la définition même un marché de niche. En effet, il ne concerne que les personnes ayant besoin de remplacer des vaisseaux sanguins de diamètre inférieur à 6mm. Ceux ayant un diamètre supérieur peuvent être remplacés par des vaisseaux issus de la jambe il n'y a donc rien à créer.

Il a tout de même son utilité. Aujourd'hui 31% des décès sont causés par les maladies cardiovasculaires. [23] Or comme cela a été écrit dans le rapport technique de remplacement des vaisseaux sanguins de petite taille permet aux malades de survivre.

E. Contexte législatif et réglementaire

Les dispositifs médicaux (DM) sont séparés en trois classes :

- Classe I : DM qui peuvent être l'objet de données de vigilance conduisant à des mesures correctives
- Classe II : cela correspond aux DM en contact avec les plaies (IIa) et aux implants (IIb)
- Classe III : DM en interaction avec le système cardio-vasculaire

Les pansements entrent dans la classe IIa car ils sont en contact direct avec les plaies. Dans ce cas il y a un contrôle de la documentation technique par échantillonnage. Une fois cette étape terminée le fabricant établit une déclaration de conformité pour une liste de DM correspondant au champ du certificat.

Pour les implants dentaires le fonctionnement est le même. Les vaisseaux sanguins sont considérés comme de classe III est donc nécessaire d'avoir un essai clinique pour eux cela consiste à analyser produit par produit avec examen systématique du dossier de conception. Il y a également un essai clinique pos-CE. [24]

F. Diagramme de Porter

Le diagramme de Porter est un outil d'analyse concurrentielle développé en 1979 par Michael Porter, enseignant chercheur à Harvard Business School. L'objectif de cet outil est de déterminer l'influence des acteurs extérieurs sur une entreprise et sur son domaine d'activité stratégique (DAS). Il permet de mettre en évidence un avantage concurrentiel (acquis ou potentiel) de l'entreprise par rapport aux entreprises concurrentes. Ainsi l'entreprise peut garder une longueur d'avance en ayant connaissance de l'état du marché et des solutions qu'elle propose, tout en ayant la possibilité d'adapter ses produits aux nouveaux besoins et aux nouveaux concurrents.

Ce diagramme s'appuie sur cinq piliers, appelées les cinq forces concurrentielles. Ces cinq forces sont les suivantes :

- Concurrents
- Clients
- Fournisseurs
- Nouveaux entrants
- Produits de substitution

Dans le cadre de la présente étude, un diagramme de Porter a été réalisé. Il met en évidence les cinq piliers du marché de la cellulose bactérienne.

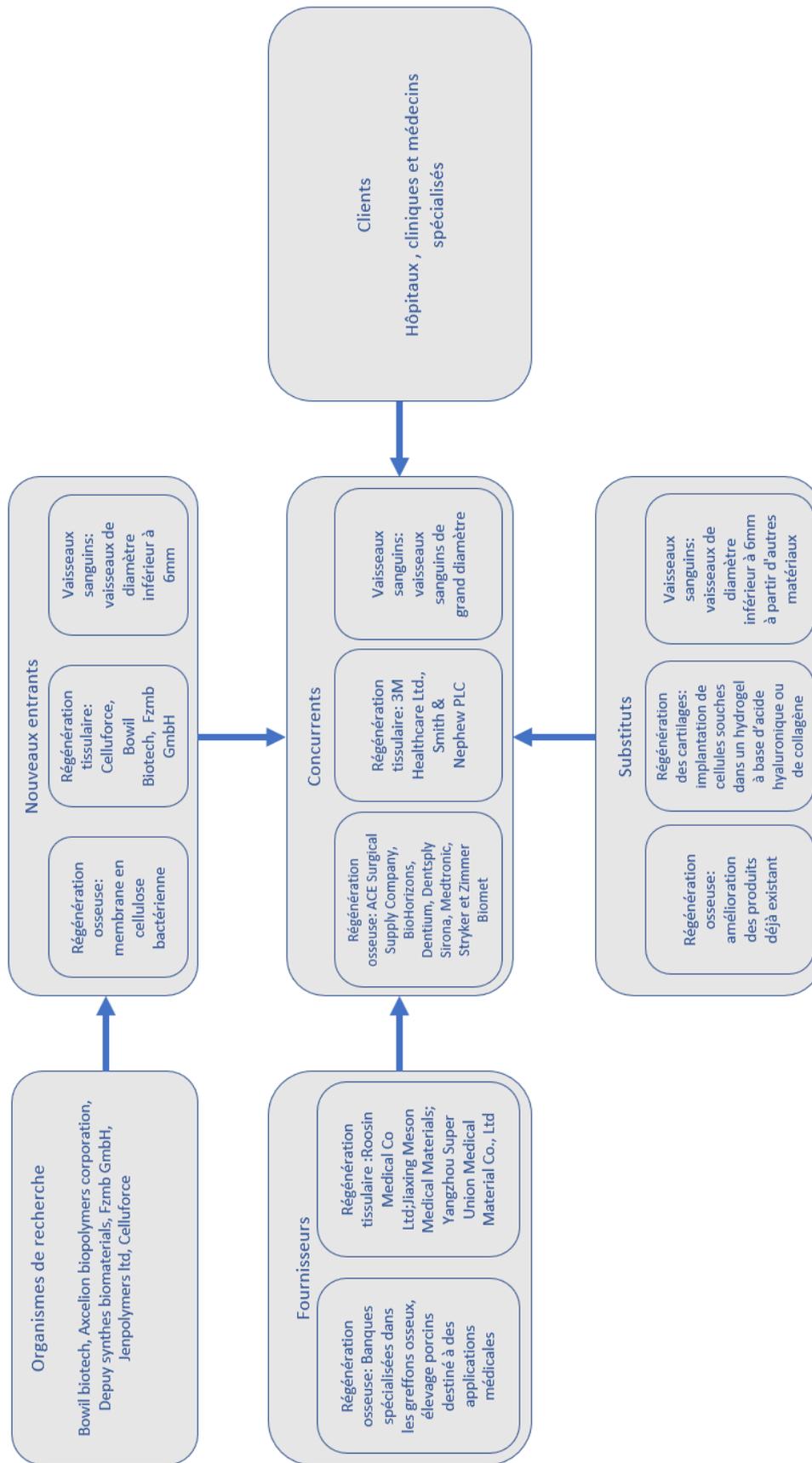


Figure 10 : Diagramme de Porter des applications médicales de la cellulose bactérienne

Le pôle **Concurrents** est systématiquement placé au centre du diagramme et regroupe tous les concurrents du secteur. Dans le cas de la présente étude, les concurrents sont les entreprises qui sont déjà en place et qui proposent des solutions similaires à celles étudiées.

Le pôle **Fournisseurs** est placé à gauche et regroupe les principaux fournisseurs des produits concurrents. Dans le cas de la cellulose bactérienne, ce sont des **organismes de recherche** eux-mêmes qui la produisent et qui peuvent également la revendre.

Le pôle **Clients** se situe sur la gauche du diagramme et il permet de faire la liste de tous les clients potentiellement intéressés par le produit. Dans notre cas, ce pôle regroupe les hôpitaux et les cliniques spécialisées et plus largement tous les professionnels de santé pouvant être amenés à traiter des cas de régénération osseuse ou tissulaire, mais également les spécialistes de la chirurgie vasculaire.

Le pôle **Nouveaux Entrants** est quant à lui situé en haut du diagramme et il regroupe tous les nouveaux acteurs du marché de la cellulose bactérienne. Ils peuvent être des nouvelles entreprises ou bien des grands groupes qui s'intéressent à ce nouveau marché.

Le pôle **Produits de Substitution** est situé sous le diagramme et il regroupe tous les produits existants ou en développement pouvant répondre aux besoins ciblés et qui présentent un risque pour la domination du marché.

G. Chaînes de valeur

Régénération tissulaire :



Figure 11 : Chaîne de valeur de la régénération tissulaire

Régénération osseuse :

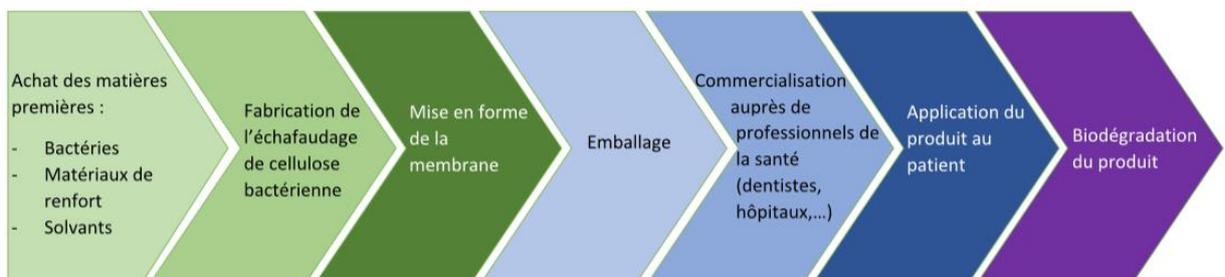


Figure 12 : Chaîne de valeur de la régénération osseuse

V. PERSPECTIVES D'EVOLUTION

A. Délimitation du système d'étude

Les variables essentielles au développement de la cellulose bactérienne dans le secteur médical sont :

- Sa conception éco-responsable
- Sa biocompatibilité
- Sa faible capacité de production
- Son coût de production élevé

Les facteurs de développement sont :

- L'évolution du budget dédié à la recherche
- Le vieillissement de la population (régénération osseuse)
- Le développement des techniques scientifiques en recherche
- L'intérêt suscité pour la cellulose bactérienne
- La présence plus ou moins forte de la concurrence

B. Synthèse des tendances constatées

La cellulose bactérienne présente des propriétés qui peuvent être intéressantes dans de nombreux domaines, y compris ceux étrangers au domaine médical. Depuis sa découverte en 1886 par monsieur Brown, de nombreux scientifiques ont mené des recherches pour exploiter au mieux tout le potentiel de ces bactéries. Ces études ont permis de constater que la cellulose bactérienne pouvait être utilisée pour régénérer certains tissus comme la peau, du fait de sa structure nanométrique propice à la prolifération des cellules. Cependant, la cellulose bactérienne n'est pas le seul remède et il existe d'autres solutions telles que les pansements en collagène, en cellulose régénérée ou autre qui sont depuis longtemps très largement utilisées. Ainsi il est peu probable que les solutions à base de cellulose bactérienne se développent assez pour venir concurrencer sérieusement les solutions déjà en place.

En revanche, elle reste étudiée car sa structure particulière, en réseau de fibres nanométriques, lui prête des qualités très intéressantes en termes de régénérescence de cartilage et osseuses. En effet il n'existe pour l'instant pas de solutions pour des problèmes d'arthrose par exemple. Il y a donc potentiellement ici un marché à prendre et il est possible que de l'argent soit investi dans la recherche afin de développer et de mettre au point des solutions viables économiquement pour des problèmes de régénération de tissus.

La cellulose bactérienne possède également un fort potentiel pour la création de vaisseaux sanguins et présente un réel atout pour les chirurgies vasculaires. Le développement de ce genre de solution n'en est encore qu'au stade de recherches mais il est probable que d'ici quelques années des techniques à base de cellulose bactérienne voient le jour.

C. Diagnostic stratégique : Matrice SWOT

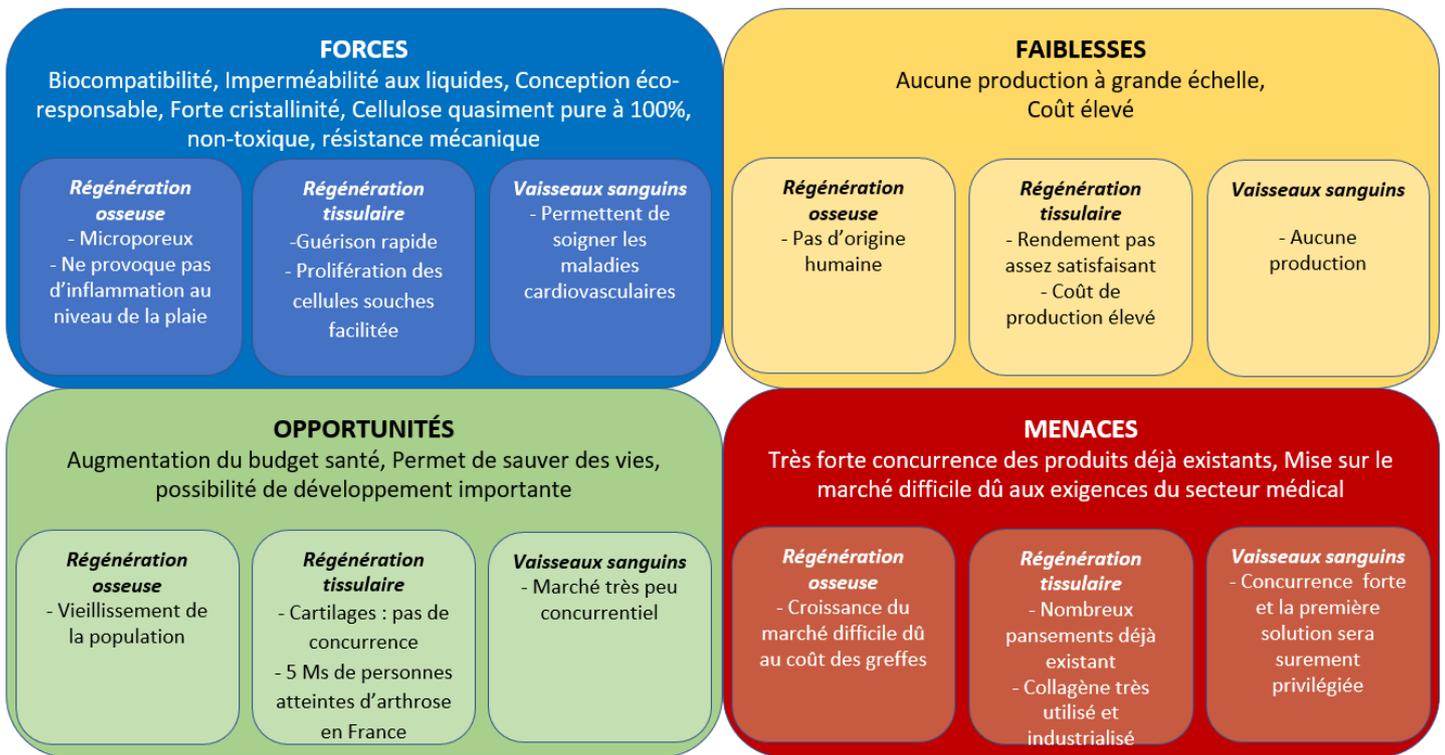


Figure 13 : Matrice SWOT de la cellulose bactérienne pour différentes applications médicales

Dans chaque partie de la matrice SWOT sont d'abord présentés les points communs à toutes les applications médicales puis les points spécifiques concernant la régénération osseuse, la régénération tissulaire et les vaisseaux sanguins.

Forces :

La cellulose bactérienne présente de nombreux avantages pour pouvoir être utilisée dans le domaine médical. En effet, celle-ci est biocompatible, imperméable aux liquides, de forte cristallinité, non-toxique et a une très bonne résistance mécanique.

En ce qui concerne la régénération osseuse, les forces de la cellulose bactérienne sont sa microporosité qui va permettre aux cellules osseuses de bien se développer et le fait qu'elle ne provoque aucune inflammation au niveau de la plaie.

Dans le cas de la régénération tissulaire, la cellulose bactérienne permet une guérison plus rapide comparé aux produits habituellement utilisés. La prolifération des cellules souches est également facilitée.

Il n'existe pas encore de solution pour remplacer les vaisseaux sanguins, c'est pourquoi la cellulose bactérienne permettrait de soigner des maladies cardiovasculaires.

Faiblesses :

La cellulose bactérienne a cependant quelques faiblesses. En effet, il n'existe pas encore de production à grande échelle et son coût de production est élevé notamment car sa fabrication nécessite l'utilisation de solvants particuliers dont le prix est élevé.

Pour la régénération osseuse, l'inconvénient de la cellulose bactérienne est qu'elle n'est pas d'origine humaine ce qui serait l'idéal en tant que greffe.

Dans le cas de la régénération tissulaire, c'est son faible rendement qui est un obstacle.

Opportunités :

Les facteurs qui permettent le développement de la cellulose bactérienne sont l'augmentation du budget destiné à la santé et l'opportunité de sauver des vies.

Par ailleurs, le vieillissement de la population est un facteur clé du développement de la cellulose bactérienne puisqu'avec l'âge les problèmes osseux apparaissent ce qui est un atout pour son développement dans le secteur de la régénération osseuse.

De même, le nombre important de personnes souffrant d'arthrose permet la recherche de nouvelle solution dont la cellulose bactérienne fait partie.

Enfin, dans le cas des cartilages et des vaisseaux sanguins, il n'existe pas encore de produits sur le marché, la cellulose bactérienne pourrait donc avoir le monopole de ce marché.

Menaces :

La forte concurrence déjà présente et les exigences du secteur médical constituent des freins au développement de la cellulose bactérienne.

En ce qui concerne la régénération osseuse, le coût des greffes limite le développement des produits dont ceux à base de cellulose bactérienne.

Pour la régénération tissulaire, c'est surtout la concurrence qui est un frein à la percée de la cellulose bactérienne puisque de nombreux pansements différents existent déjà et le collagène, le plus souvent utilisés, a l'avantage de pouvoir être produit à échelle industrielle.

Dans le cas des applications qui n'ont pas encore trouvé de solution, le risque est qu'un nouveau produit soit commercialisé avant la cellulose bactérienne et empêche donc son développement.

D. Elaboration de scénarios

Scénario optimiste : En 2025, la cellulose bactérienne est l'un des produits les plus utilisés pour la régénération osseuse et tissulaire et pour les vaisseaux sanguins.

Hypothèses :

- Un moyen a été trouvé pour produire de la cellulose bactérienne à grande échelle

- Les coûts de production sont comparables à ceux des produits déjà sur le marché
- Le nombre de patients ayant besoin d'une régénération tissulaire ou osseuse est en perpétuelle augmentation

La cellulose bactérienne est de plus en plus utilisée à des fins médicales comme pour la régénération tissulaire, osseuse ou la conception de vaisseaux sanguins. Cependant, son utilisation était jusqu'à présent limitée par sa production à petite échelle. Mais un moyen de produire de la cellulose bactérienne industriellement et à plus grande échelle a été développé ce qui permet la possibilité de répondre à l'ensemble des besoins médicaux. De plus, la grande capacité de production permet de réduire fortement le coût de la cellulose bactérienne ce qui signifie que son prix n'est plus un frein à son utilisation et au vu de ses avantages, les professionnels de la santé sont amenés à l'utiliser de plus en plus.

Ainsi, la cellulose bactérienne s'impose de plus en plus dans le milieu médical grâce à ses nombreux avantages en comparaison des produits utilisés jusqu'à présent. En effet, dans le cas de la régénération tissulaire, la cellulose bactérienne permet une cicatrisation plus rapide. En ce qui concerne son application pour la régénération osseuse, en particulier au niveau dentaire, elle remplace de plus en plus les membranes en collagène habituellement utilisées car la cellulose bactérienne permet d'éviter les inflammations au niveau de la plaie.

Par ailleurs, la possibilité d'une production à grande échelle a permis de passer du stade de recherche à l'application sur les patients, notamment pour le remplacement des cartilages et des vaisseaux sanguins pour lesquelles aucune solution n'avait été trouvée jusqu'à présent.

Scénario pessimiste : En 2030, la cellulose bactérienne n'est utilisée que pour la création de vaisseaux sanguins

Hypothèses :

- Abandon des recherches sur la régénération tissulaire et osseuse par utilisation de cellulose bactérienne
- Intérêt grandissant pour la création de vaisseaux sanguins à base de cellulose bactérienne car aucune autre solution n'existe
- Un procédé de production viable est mis au point

La cellulose bactérienne a été testée dans plusieurs champs médicaux, en particulier pour la régénération osseuse et tissulaire mais aussi pour la création de vaisseaux sanguins. Cependant, au bout de cinq ans, les recherches n'ont pas pu aboutir à l'élaboration d'un procédé rentable de production de cellulose bactérienne à l'échelle industrielle. En effet, il est trop coûteux de produire cette cellulose si particulière via des cultures de bactéries. Ainsi, les projets de développement sont abandonnés dans de nombreux domaines, notamment pour les régénérations, qui présentaient pourtant au début des résultats encourageants. Cependant, les recherches n'ont pas été stoppées pour la création de vaisseaux sanguins à partir de cellulose bactérienne car cette méthode reste

prometteuse et reste pour l'instant l'unique espoir de pouvoir un jour créer de toute pièces des vaisseaux sanguins.

Cinq années plus tard, une technique de production est finalement mise au point pour les chirurgiens vasculaires. Il est désormais possible de recréer des vaisseaux sanguins de très petites dimensions à partir de cellulose bactérienne. En revanche, comme il n'existe toujours aucun moyen d'industrialiser la production de cellulose bactérienne, les stocks sont minces et le remplacement des vaisseaux sanguins reste une opération chirurgicale rare et très coûteuse. Certains hôpitaux et certaines cliniques ont finalement fait le choix d'investir dans des petites fermes pour pouvoir créer leurs stocks de cellulose bactérienne et être indépendants afin de pouvoir répondre à leurs propres besoins.

Scénario tendanciel : En 2030, la cellulose bactérienne arrive enfin sur le marché

Hypothèses :

- La régénération tissulaire est commercialisée
- La recherche est toujours en cours pour les vaisseaux sanguins et la régénération osseuse
- Son coût reste élevé

Ce tableau présente l'évolution potentielle de différents matériaux dans le milieu médical pour la décennie à venir. Cette évolution est caractérisée par une note sur 10 qui symbolise la probabilité de voir ce matériau se développer.

Ce tableau prend en compte la commercialisation et l'impact économique potentiel que pourrait avoir le matériau dans le champ médical.

Par exemple, pour l'étape de commercialisation, plus le nombre est élevé, plus le matériau est susceptible de se développer dans les prochaines années et donc d'être commercialisé à grande échelle.

Application	Stade de commercialisation	Impact économique pour 2025	Note (sur 10)
Revêtements nano-argentés antimicrobiens pour dispositifs médicaux	4-5	3-5	7-10
Revêtements de stent en graphène	3	1-2	4-5
Revêtements de surface anti-microbiens	4	3-4	7-8

Revêtements biocompatibles pour les implants	3-4	3-4	6-8
Revêtements antimicrobiens autonettoyants	4	3-4	7-8
Nano hydroxyapatite pour combler les vides osseux	4-5	3-4	7-9
Implants de nanocellulose bactérienne	2-3	3-4	5-7

Figure 14 Opportunité des nanotechnologies et des nanomatériaux dans les applications commerciales des implants et dispositifs médicaux, stade de commercialisation et impact économique estimé

(Source: *The Global Market for Nanocellulose 2017-2027 de Future Markets*)

Comme il est possible de s'en rendre compte sur le tableau ci-dessous, la cellulose bactérienne n'est qu'au début de sa commercialisation. C'est ce même tableau qui nous permet d'envisager un impact économique de celle-ci d'ici 2027. Il est donc possible que parmi les solutions médicales que nous avons présentées il y en ait au-moins une qui ait abouti, probablement la régénération tissulaire car c'est celle qui est la plus avancée actuellement.

Les deux autres (régénération osseuse et vaisseaux sanguins) en sont toujours au stade de recherche et ne devrait pas tarder à arriver sur le marché, car elles en sont au niveau des test sur des humains. Comme le montre le tableau suivant il existe d'autres matières premières envisageables mais elles sont parvenues à cohabiter au final.

Les découvertes médicales dans le milieu de la cellulose bactérienne a déjà permis de sauver des vies et quand les deux autres vont arriver sur le marché l'espérance de vie mondiale sera encore plus élevée qu'elle ne l'est déjà.

Le problème est que cette technologie a un coût et qu'elle n'est toujours pas utilisable dans les pays les plus pauvres. L'objectif va donc, d'ici 2037, de pouvoir l'offrir à tout le monde, et ainsi, de pouvoir étendre encore plus son influence dans le monde.

E. Analyse des risques

Dans le cas du scénario optimiste où la cellulose bactérienne se développe à grande échelle, le risque est qu'un nouveau produit fasse son entrée sur le marché et stoppe le développement de la cellulose bactérienne pour l'application médicale.

Dans le cas du scénario pessimiste le seul souci supplémentaire qui pourrait arriver est que même les vaisseaux sanguins ne puissent pas arriver au stade de l'utilisation médicale.

Dans le cas du scénario tendanciel le risque est qu'à un moment les recherches s'arrêtent car une meilleure solution a été trouvée ou qu'il n'y ait plus de financement car c'est considéré comme non rentable.

CONCLUSION

Cette étude aura permis de mettre en avant quelques applications possibles de la cellulose bactérienne dans le domaine médical. Il est évident que ce matériau est très intéressant, particulièrement pour sa biodégradabilité, son empreinte réduite sur l'environnement et également pour son accessibilité partout autour du monde. Tout d'abord, l'état de l'art proposé en première partie du rapport a permis de rendre compte de la formidable polyvalence de ce matériau. En effet, elle offre de spectaculaires avancées techniques et sociales, comme par exemple pour la reconstitution de vaisseaux sanguins ou la régénération des cartilages osseux. Cette matière première accessible à tous est par conséquent peu onéreuse, ce qui en fait un matériau encore plus intéressant.

Cependant, cette technologie est, dans de nombreux cas, encore en développement et devrait arriver en essai clinique d'ici quelques années. Le marché du secteur médical est complexe, car de nombreuses solutions sont d'ores et déjà solidement en place et sont commercialisées à grande échelle, comme c'est par exemple le cas pour les pansements bioactifs à base de collagène. Ainsi, les produits à base de cellulose bactérienne rencontreront une concurrence féroce lorsqu'ils seront aptes à être commercialisés. C'est pourquoi d'avantages de recherches et de moyens sont requis pour pérenniser cette technologie prometteuse, mais fragile. Par ailleurs, dans le cas de la création de vaisseaux sanguins, aucun produit n'est encore viable, ceux à base de cellulose bactérienne pourrait donc obtenir le monopole du marché.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mehdi Jorfi- Recent advances in nanocellulose for biomedical applications-8 décembre 2014-
<https://onlinelibrary-wiley-com.gaelnomade-1.grenet.fr/doi/full/10.1002/app.41719>
2. Karthika Ammini Sindhu- Medical Applications of Cellulose and its Derivatives- 14 novembre 2014:
<https://onlinelibrary-wiley-com.gaelnomade-1.grenet.fr/doi/10.1002/9781118872246.ch16>
3. Béatrice VALENTIN et Dylan PERERA - Production de cellulose bactérienne pure- Octobre 2013
<http://cerig.pagora.grenoble-inp.fr/memoire/2013/cellulose-bacterienne-pure.htm>
4. Fabienne Jordana, Catherine Le Visage et Pierre Weiss, « Substituts osseux », publié dans Matériaux pour la médecine de demain, volume 33 numéro 1 de Med Sci (Paris), 2017, URL :
https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2017/01/medsci20173301_p60/medsci20173301p60.html
5. Selorm Torgbo et Prakrit Sukyai, « Bacterial cellulose-based scaffold materials for bone tissue engineering », publié dans Applied Materials Today, 2018, URL :
<https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/58175682/1-s2.0-S2352940717304705-main-Selorm.pdf>
6. Olivier Saad, « Les substituts osseux allogéniques et xénogéniques : utilisation en chirurgie pré-implantaire », 2012, URL : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739102/document>
7. [So-Hyoun Lee](#), Youn-Mook Lim, Sung In Jeong, Sung-Jun An, Seong-Soo Kang, [Chang-Mo Jeong](#) et [Jung-Bo Huh](#), « The effect of bacterial cellulose membrane compared with collagen membrane on guided bone regeneration », 2015, URL :
<https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4047/jap.2015.7.6.484>
8. Dr Claude Morissette, « La régénération osseuse », consulté le 04/10/2020 sur le site, vraisourire.com, URL : <https://www.vraisourire.com/la-correction-osseuse/>
9. Plus résistante que l'acier, la nanocellulose aiguise les appétits de l'industrie- l'info durable-14/08/2019, URL: <https://www.linfordurable.fr/technomedias/plus-resistante-que-lacier-la-nanocellulose-aiguise-les-appetits-de-lindustrie-13180>
10. [Iuliana Spiridon](#) & [Valentin I Popa](#), « Hemicelluloses: major sources, properties and applications, in “Monomers, polymers and composites from renewable resources »,2008, consulté le 24/03/20 sur le site ResearchGate, PDF :
https://www.researchgate.net/profile/Valentin_Popa/publication/290440728_Hemicelluloses_major_sources_properties_and_applications_in_Monomers_polymers_and_composites_from_renewable_resources/links/56a5f58a08ae232fb20981fe.pdf#page=378

11. Maud Delsaute, « La production de cellulose chez les plantes et les bactéries », 2013, consulté le 24/03/20 sur le site de l'université de Liège, PDF : <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/150007/1/Production%20Cellulose%20-%20Plantes%20%26%20Bact%C3%A9ries.pdf>
12. Article de Wikipédia, « Cellulose bactérienne », consulté le 22/03/20 sur le site fr.qwe.wiki, URL : https://fr.qwe.wiki/wiki/Bacterial_cellulose
13. Béatrice VALENTIN et Dylan PERERA, « Production de cellulose bactérienne pure », 2013, consulté le 22/03/20, disponible sur le site cerig.pagora.grenoble-inp.fr, URL : <http://cerig.pagora.grenoble-inp.fr/memoire/2013/cellulose-bacterienne-pure.htm>
14. F. Durant, « Cellulose synthase et tubuline », 2018, consulté le 24/03/20 sur le site de l'ENS Lyon, URL : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/dyna/a-transferer-vers-genetique-moleculaire/developpement/comprendre/morphogenese-vegetale/les-mutants-a-croissance-en-helice/cellulose-synthase-et-tubuline>
15. Ji, K. et al. Mécanisme de synthèse de la cellulose bactérienne chez Enterobacter sp. Anaérobie facultatif Exercice 2007. Sci. Rep. **6**, 21863; Doi: 10.1038 / srep21863 (2016) : <https://fre.webtechwork.com/bacterial-cellulose-synthesis-mechanism-facultative-anaerobe-enterobacter-sp-fy-07-924048>
16. Inserm en collaboration avec Didier Letourneur, « Réparer les vaisseaux : la bioingénierie au secours de notre système cardiovasculaire », 2016, consulté le 24/03/20 sur le site de l'Inserm, URL : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/reparer-vaisseaux>
17. Caroline Mocquot, « Matériaux et usures dentaires », 2019, consulté le 24/03/20 sur le site d'information dentaire, URL : <https://www.information-dentaire.fr/formations/materiaux-et-usures-dentaires/>
18. Dieter Klemm, « Bacterial synthesized cellulose – artificial blood vessel for microsurgery », 2001, consulté le 24/03/20 sur le site de ScienceDirect, URL : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670001000211#>
19. Microbial and Bacterial Cellulose Market Size- Reports and data- août 2019, URL: <https://www.reportsanddata.com/report-detail/global-microbial-and-bacterial-cellulose-market-research-report-2017>
20. Pansements bioactifs- e-pensement- 29/03/2016, URL: <https://e-pansement.fr/actualites/pansements-bioactifs-un-marche-qui-devrait-atteindre-49-milliards-de-dollars-dici-2020>
21. Market Research Future, Bone Graft Substitute Market Research Report - Global Forecast till 2027, juillet 2019, URL: <https://www.marketresearchfuture.com/reports/bone-graft-substitutes-market-1195>
22. ACE Surgical Supply, consulté le 25/04/20 sur www.acesurgical.com, URL : <https://www.acesurgical.com/products>

23. Institut Pasteur de Lille, Les maladies cardiovasculaires, mis à jour le 28/06/2019, URL: <https://www.pasteur-lille.fr/actualites/dossier-du-mois/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaqueinfographie-maladies-cardiovasculaires/>
24. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Bilan des règles applicables à la sécurité des dispositifs médicaux et propositions d'améliorations, Septembre 2012, PDF: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/72f4425c13b6f0a4cac424992b451a79.pdf
25. Institut national de la statistique et des études économiques, Dépenses de santé, 27/02/2020, URL: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277750?sommaire=4318291>