



HAL
open science

Biomatériaux et ostéoradionécrose mandibulaire : revue de la littérature selon la méthodologie SWiM

Prescillia Lagarrigue, Jérémy Soulié, E. Chabrilac, V. Darcos, David Grossin, S. Vergez, Christèle Combes, Agnès Dupret-Bories

► **To cite this version:**

Prescillia Lagarrigue, Jérémy Soulié, E. Chabrilac, V. Darcos, David Grossin, et al.. Biomatériaux et ostéoradionécrose mandibulaire : revue de la littérature selon la méthodologie SWiM. *Annales françaises d’Otorhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*, 2022, 139 (4), pp.209-217. <10.1016/J.AFORL.2021.04.004>. <hal-03930098>

HAL Id: hal-03930098

<https://cnrs.hal.science/hal-03930098v1>

Submitted on 10 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Biomatériaux et ostéoradionécrose mandibulaire : revue de la littérature selon la méthodologie SWiM.

Prescillia Lagarrigue^{1,2}, Jérémy Soulié¹, Emilien Chabrilac³, Vincent Darcos², David Grossin¹, Sébastien Vergez⁴, Christèle Combes¹, Agnès Dupret-Bories^{1,3*}

1. CIRIMAT, Université de Toulouse, CNRS, Toulouse INP – ENSIACET, 4 allée Emile Monso - CS 44362 - 31030 TOULOUSE Cedex 4, France

2. IBMM - Université de Montpellier - CNRS – ENSCM, 15 Avenue Charles Flahaut, 34093 Montpellier Cedex 5, France

3. Chirurgie ORL et cervico-faciale, IUCT Toulouse Oncopole, Institut Claudius Regaud, 1 Avenue Irène Joliot Curie, 31059 Toulouse Cedex 9, France

4. Chirurgie ORL et cervico-faciale, CHU Toulouse, hôpital Rangueil-Larrey, 31000 Toulouse, France

*** Auteur correspondant :**

Adresse e-mail : Dupret-Bories.Agnes@iuct-oncopole.fr (Agnès Dupret-Bories)

Chirurgie ORL et Cervico-Faciale, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole,
Institut Claudius Regaud, 1 Avenue Irène Joliot-Curie, 31059 Toulouse, France

Résumé :

Objectifs : Présenter de manière systématique et interpréter les données actuelles de la littérature sur la recherche et les perspectives de traitement de l'ostéoradionécrose mandibulaire (ORM) dans le domaine des biomatériaux.

Matériel et méthodes : Une revue systématique de la littérature selon la méthodologie SWiM a été effectuée sur Pubmed, Embase et Cochrane, avec pour thème l'implantation de biomatériaux synthétiques pour la reconstruction osseuse dans les cas d'ORM, chez l'homme et/ou sur modèle animal. Les critères de jugement principaux étaient la composition du biomatériau synthétique implanté, son efficacité sur l'ORM et sa tolérance.

Résultats : Quarante-sept références ont été obtenues par recherche bibliographique et évaluées en texte complet par double lecture. Parmi eux, 10 articles (huit chez l'homme et deux sur modèle animal) correspondant aux critères d'éligibilité ont été inclus dans l'étude et ont fait l'objet d'une analyse critique. Concernant les matériaux, les plaques de maintien/trellis métalliques étaient majoritairement utilisées (5 cas sur 10) en association avec des greffes ou des matériaux synthétiques (céramiques phosphocalciques, glutaraldéhyde). D'autres matériaux composites céramique/polymère ont également été implantés. Dans la moitié des articles retenus, des composés actifs (molécules, facteurs de croissance, lysats) et/ou des cellules étaient associés au matériau de reconstruction. Le nombre d'article faisant référence à l'implantation de biomatériaux pour le traitement de l'ORM restait faible et les propriétés des biomatériaux implantés étaient généralement peu décrites, limitant ainsi la compréhension fine de leur rôle.

Conclusion : Afin d'éviter la morbidité de certaines chirurgies réparatrices, la recherche fondamentale bénéficie des récents progrès de l'ingénierie tissulaire et des biomatériaux pour combler des pertes de substance osseuses limitées.

Mots clés : Ostéoradionécrose mandibulaire, revue systématique, reconstruction osseuse, biomatériaux

1. Introduction

L'ostéoradionécrose mandibulaire (ORM) est une complication grave du traitement des cancers des voies aérodigestives supérieures par radiothérapie. En France, ces cancers représentent plus 17000 nouveaux cas par an et ont un taux de mortalité élevé i.e. 5^{ème} cause de décès par cancers (INCA 2016). Sept patients sur 10 sont traités par une radiothérapie isolée ou en association à un autre traitement (INCA 2016). La radiothérapie induit une toxicité aiguë et tardive, telle que l'ORM. Elle peut entraîner des conséquences majeures sur la qualité de vie des patients tant sur le plan fonctionnel, qu'esthétique ou psychologique [1]. La prévention et le traitement de cette complication représentent un réel défi pour les thérapeutes qui doivent prendre en charge les séquelles des traitements du cancer chez des patients potentiellement guéris. Bien que l'ORM ait été largement étudiée, peu d'articles centrés sur le recours à des biomatériaux synthétiques ont été publiés malgré l'essor d'une large palette de solutions matériaux pour d'autres indications en régénération osseuse. De fait ce thème n'a fait l'objet d'aucune revue de la littérature à ce jour. Cet article avait donc pour objectif de présenter et d'interpréter de manière systématique les données actuelles présentes dans la littérature portant sur l'efficacité de l'implantation de biomatériaux pour la reconstruction de défauts osseux induits par l'ORM, chez l'homme ou sur modèle animal. L'approche Population – Intervention – Comparison – Outcome (PICO) a été suivie : i) étude de patients atteints d'ORM ou de modèles animaux d'ORM (population) ; ii) Etude de la reconstruction du défaut *via* des biomatériaux (intervention) ; iii) comparaison entre implantations avec biomatériaux et greffe autologue (comparaison) ; iv) dans l'idée d'évaluer l'amélioration de la reconstruction osseuse (résultats).

2. Matériel et méthode

Une revue systématique de la littérature a été réalisée avec pour objectif principal de recenser les solutions biomatériaux synthétiques utilisées dans le traitement de l'ORM, et avec comme critères de jugement principaux la composition du biomatériau synthétique implanté, son efficacité sur l'ORM et sa tolérance. La revue de la littérature a été effectuée selon un protocole établi pour la présente étude, pour étudier la reconstruction de pertes de substance (PDS) osseuses induites par l'ORM *via* des biomatériaux (PICO, intervention) sur des patients atteints d'ORM ou des modèles animaux d'ORM (PICO, population) avec si possible des comparaisons entre implantations avec biomatériaux et greffe autologue (PICO, comparaison) avec pour objectif l'évaluation de l'amélioration de la reconstruction osseuse (PICO, résultats). La recherche bibliographique a été effectuée pour des articles en langue française ou anglaise, disponible en texte intégral sans limite de date, sur les bases de données Pubmed, Embase et Cochrane, en suivant la ligne rédactionnelle « Synthesis without meta-analysis » (SWiM). La requête utilisée pour analyser les bases de données était : « *(mandibular OR jaw) AND (osteoradionecrosis) AND (biomaterials OR scaffolds)*, et *(mandibular OR jaw) AND (reconstruction) AND (biomaterials) AND (osteoradionecrosis OR irradiated)* ». Les articles référencés correspondant à ces mots-clés ont ensuite été triés selon des critères d'inclusion et d'exclusion. Une recherche manuelle a été également effectuée à partir des références des articles sélectionnés pour s'assurer de l'exhaustivité de la recherche. La méthodologie de cette recherche est résumée sur le diagramme de flux représenté sur la Figure 1.

Les études sélectionnées et analysées en texte complet répondaient à chacun des critères d'inclusion suivants : biomatériaux synthétiques (organiques, inorganiques, composites) implantés pour le traitement de l'ORM, chez l'homme ou sur un modèle animal d'ORM. Les articles non disponibles en français ou en anglais ou dont le texte complet n'était

pas accessible ont été exclus de l'étude. Il n'a pas été possible de faire de méta analyse les données étant trop différentes et trop peu nombreuses d'une étude à l'autre pour établir des statistiques valables. Les articles retenus ont été analysés *via* des formulaires pré-établis en double lecture. Les formulaires s'intéressaient au type de population concernée (humaine ou animale), nombre de cas étudiés, les caractéristiques des biomatériaux (composition, produit commercial, association avec auto/allogreffes/composés bioactifs/cellules, forme du biomatériau) et résultats obtenus après implantation. Pour plus de précision, se référer aux tableaux 1 et 2.

3. Résultats

3.1. Articles, patients et modèles animaux

La revue de la littérature effectuée en décembre 2020 sur Pubmed, Embase et Cochrane a permis d'identifier 82 références. Après retrait des doublons, il restait 47 articles à analyser. Parmi eux, 10 articles répondant à la question sous-tendant cette étude et aux critères d'éligibilité ont été inclus (Figure 1). Pour chaque étude retenue, les données extraites ont été présentées dans les tableaux 1 et 2. Parmi les dix articles retenus, huit traitaient de cas d'ORM chez l'homme et deux de modèles d'ORM chez l'animal. Les résultats présentaient une faible cohorte ne permettant pas d'effectuer une étude statistique, mais ils confirmaient l'intérêt du présent article. Concernant les articles présentant des résultats chez l'homme, aucune comparaison à un témoin n'a été effectuée. Cinq de ces articles portaient sur des études de cas spécifiques de prise en charge de l'ORM [2–6] et trois sur des études à long terme ou rétrospectives [7–9]. Leurs données principales sont résumées dans le Tableau 1. Dans le cas particulier de l'article de Zwetyenga et al., une étude préliminaire a d'abord été effectuée chez le lapin sur une PDS mandibulaire avant la transposition à l'humain, mais sans

s'intéresser à un modèle d'ostéoradionécrose (zone non irradiée). Les deux études chez l'animal ont été réalisées sur un modèle d'ORM chez le rat (extraction de molaires mandibulaires post-irradiation) [10,11]. Leurs données principales sont résumées dans le Tableau 2.

3.2. Objectif principal

L'objectif principal de cette mise au point était de recenser les solutions biomatériaux synthétiques utilisées dans le traitement de l'ORM. Les matériaux synthétiques utilisés pouvaient être divisés en quatre grandes familles, les métaux (6 cas) [3,4,6–9], les polymères (3 cas) [3,10,11], les céramiques (3 cas) [4–6] et les composites (3 cas) [2,5,7] constitués d'une association d'au moins deux matériaux différents. Concernant ces derniers, une étude portait sur un composite polymères (PMMA et pHEMA) et céramique (hydroxyde de calcium) [2], une autre sur un composite métal (titane) et céramique (HA) [7] et enfin un article s'intéressait à un composite autogreffe (os iliaque spongieux) et céramique (céramique de phosphate de calcium biphasique : BCP) [5].

Les biomatériaux implantés présentaient différentes formes. Des treillis en composite titane/HA [7] ou des plaques de maintien en titane [3,4,6,8,9] ont été implantés dans quatre cas : en association avec des greffes osseuses (autogreffes ou allogreffes) ou avec des matériaux synthétiques afin d'assurer la stabilité et la tenue mécanique du comblement. Dans l'étude de cas de Horta et al., le maintien du biomatériau céramique dans la PDS osseuse a été permis par l'utilisation d'une membrane en collagène (TissuDura®), d'un lambeau antérolatéral de cuisse et d'une plaque de titane [4]. La PDS osseuse a été comblée par un matériau céramique sous forme soit de poudre (2 cas) [4,5] soit de solide tridimensionnel (2 cas) [2,6]. De plus, l'étude de Zwetyenga et al. présentait des reconstructions mandibulaires en utilisant la méthode de la membrane induite. Elle consistait en un comblement de la PDS osseuse avec du ciment PMMA dans un premier temps, permettant la

formation d'une membrane synoviale autour du ciment. Dans un second temps, la PDS était comblée avec un composite autogreffe/céramique [5]. Enfin, des hydrogels [10,11] ou des biomatériaux composites poreux (= matrice) appelés « scaffolds » [3] ont été étudiés dans trois cas.

Cinq articles présentaient l'utilisation de composés actifs (molécules, facteurs de croissance, lysats) et/ou de cellules associés à un matériau. L'étude de Gallego et al. portait sur la formation d'un scaffold par réticulation de sérum autologue avec du glutaraldéhyde, maintenu avec une plaque en titane [3]. Jin et al. ont comparé l'utilisation d'un hydrogel en acide hyaluronique seul ou contenant un facteur de croissance (BMP-2) et/ou des cellules souches mésenchymateuses (CSM) comme substitut osseux [10]. Park et al. ont également étudié l'impact de l'utilisation de CSM dans la reconstruction des PDS osseuses en utilisant un hydrogel commercial à base de matrice extracellulaire (Matrigel®) comme matériau de comblement et vecteur des cellules [11]. Dans le cas de l'étude de Mendonça et al., une matrice bioactive a été réalisée à partir d'un mélange β -TCP-HA avec du plasma sanguin (riche et pauvre en plaquettes) et des cellules de moelle osseuse cultivées in vitro [6]. Carl et al. ont eux associés un mélange sang/tétracycline au composite polymère/céramique lors de sa préparation pour obtenir un matériau dense par coagulation [2].

4. Discussion

4.1. Rappel de physiopathologie

L'ORM survient principalement chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer de la cavité buccale ou de l'oropharynx [12]. Il existe plusieurs classifications cliniques, dont les plus connues sont répertoriées dans le Tableau 3. L'apparition d'une ORM dépend de nombreux facteurs. Les facteurs de risques principaux sont : le site de la tumeur

primitive et son extension locale, le statut dentaire et les éventuelles extractions dentaires, la dose de radiothérapie délivrée, le volume de mandibule inclus dans les champs d'irradiation, les modalités d'irradiation et l'association ou non avec une chirurgie et/ou une chimiothérapie [13].

L'ORM étant une pathologie dont le traitement est difficile, sa prévention est primordiale. Avant la radiothérapie doit être effectuée une remise en état bucco-dentaire, qui comporte l'extraction des dents n'ayant pas de potentiel de conservation à long terme et situées dans le volume irradié, ainsi que l'assainissement bucco-dentaire. Il est recommandé d'effectuer les extractions dentaires prophylactiques au plus tard 14 à 21 jours avant le début de la radiothérapie afin de permettre une bonne cicatrisation [14,15]. Néanmoins, leur efficacité dans la prévention de l'ORM n'est pas prouvée, voire serait associée à un plus fort taux d'ORM [16].

La prévention se poursuit après la radiothérapie, par le maintien d'une hygiène buccale optimale et d'un suivi dentaire rapproché. Une méta-analyse récente ne met pas en évidence d'efficacité de la protection fluorée [17]. Après radiothérapie, les extractions de dents localisées dans une région mandibulaire ayant reçu une forte dose d'irradiation (> 35 Gy) doivent être évitées autant que possible. Si nécessaires, l'antibiothérapie péri-opératoire et l'Oxygénothérapie Hyperbare (OH) ont toutes deux fait la preuve de leur efficacité [13,17]. Malgré les soins préventifs et l'utilisation de la radiothérapie avec modulation d'intensité, le taux d'incidence de l'ORM estimé reste conséquent dans les études récentes (5 à 10 % sur deux ans) [13].

En 2002, Schwartz et Kagan décrivent la physiopathologie de l'ORM comme une interaction complexe de plusieurs facteurs étiologiques dont le principal est le défaut de cicatrisation [18]. Le défaut de vascularisation en cause dans l'ORM est principalement causé par la sclérose des branches terminales de l'artère alvéolaire inférieure, induite par la

radiothérapie. Les zones angulaires et horizontales de la mandibule (zones les plus touchées par l'ORM) ont une vascularisation dite terminale, sans réseau de suppléance, ce qui explique que l'os mandibulaire soit plus atteint que l'os maxillaire [14]. Ce déficit en apport sanguin entraîne alors une nécrose des tissus (muqueux ou osseux). De plus, la radiothérapie provoque des dommages cellulaires dans les tissus irradiés, altérant leur fonctionnement. Ces deux éléments combinés perturbent le cycle normal de renouvellement tissulaire : la dégradation est plus importante que le renouvellement, empêchant donc la cicatrisation et entraînant l'apparition de l'ostéoradionécrose [14]. Les extractions dentaires, chirurgies ou traumatismes sont donc le facteur de risque principal d'apparition d'une ORM, car le processus de cicatrisation tissulaire est altéré par la radiothérapie et le traumatisme peut décompenser une vascularisation déjà précaire [13,18].

Même si Schwartz et Kagan précisent que le défaut de cicatrisation osseuse est la principale cause de l'ORM [18], l'infection bactérienne joue probablement un rôle important dans son évolution. L'exposition d'os nécrotique dans la cavité orale est colonisée par différents germes de la flore buccale. De plus, l'irradiation des glandes salivaires entraîne une acidification de la salive (passage du pH de 7 à 5) qui est alors plus favorable au développement de germes acidogènes (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*, *Candida*) [19]. Cet environnement hautement septique est probablement le principal obstacle à l'implantation de matériel, et justifie le développement de biomatériaux aux propriétés antibactériennes.

4.2. Réponse à l'objectif principal et discussion des études recensées

Seules 10 études publiées à ce jour concernaient l'utilisation d'implants synthétiques pour le traitement de l'ORM. Cette revue de la littérature a indiqué que chez l'humain, l'un des points critiques pour le traitement des PDS osseuses provoquées par l'ORM est la stabilité et la tenue mécanique du matériau de comblement. En effet, parmi les huit références retenues, six auteurs utilisaient des plaques ou treillis de maintien en titane pour assurer la

continuité des propriétés mécaniques, et dans cinq cas ils étaient associés à un biomatériau ou une greffe osseuse (Tableau 1). Les deux autres études portaient sur l'utilisation de composites soit polymère/céramique associés au sang du patient soit céramique/greffe osseuse. Globalement, les résultats cliniques obtenus montraient une intégration avec succès chez plus de la moitié des patients, sauf pour l'étude de Kämmerer et al. [8] où les résultats pour les patients atteints d'ORM n'étaient pas précisés et celle de Probst et al. [9] pour laquelle le taux de succès était plus faible (5/11). Les deux études chez le rat ont permis de valider le développement d'un modèle d'ORM (cf. Tableau 2). Leurs résultats ont montré que les hydrogels chargés en facteurs de croissance et/ou en CSM permettaient d'améliorer la reconstruction et la régénération osseuse. De plus, les résultats semblaient indiquer que si des facteurs de croissance ou des CSM sont introduits directement après l'extraction dentaire, l'apparition de l'ORM est limitée [44].

Actuellement, l'utilisation de greffes autologues pour le traitement de PDS osseuses consécutives à l'ORM étant privilégiée, il existe peu d'études sur le comblement via des biomatériaux [20,21]. Ainsi, parmi les 34 références exclues, les études chez l'homme concernaient principalement des reconstructions de PDS mandibulaires avec des autogreffes (majoritairement en site non irradié) et/ou s'intéressaient à l'effet de la radiothérapie sur la néoformation osseuse et la tenue de l'implant. Concernant les études chez l'animal, la majorité des références exclues utilisant des biomatériaux synthétiques portaient sur des modèles d'ostéoradionécrose du tibia et du fémur. Ces zones ont été choisies plutôt que la mandibule pour leur facilité de mise en œuvre (chirurgie plus simple, limitation des risques de mort prématurée des animaux, possibilité d'effectuer quatre PDS osseuse par animal, etc.). Ainsi, même si ces articles et revues n'ont pas été retenus pour cette étude de la littérature focalisée sur les cas d'ORM, les résultats présentaient des avancées prometteuses sur

l'utilisation de différents matériaux synthétiques couplés ou non à des composés bioactifs ou des cellules pour la reconstruction de PDS osseuses en zone irradiée [22–28].

4.3. Analyse critique et discussion des biais

D'un point de vue méthodologique, le biais principal dans les articles étudiés résidait dans le manque de définition et de caractérisation des biomatériaux utilisés, ne permettant pas de déterminer précisément l'effet de ces matériaux. De plus, la majorité des études chez l'homme ne présentaient pas de cas contrôle pour confirmer les résultats obtenus. L'efficacité de la reconstruction osseuse *via* biomatériaux a été qualifiée en analysant, suivant les études, le pourcentage de réussite ou le succès de l'implantation. Les études étant globalement différentes les unes des autres, les résultats n'ont été combinés qu'en termes de type de matériaux utilisés, et le biais a été qualifié proprement à chaque étude en fonction du nombre de cas présenté.

Concernant le contenu scientifique et comme le met en exergue cette revue systématique, peu d'études s'intéressaient à l'utilisation de biomatériaux dans le traitement de l'ORM, mais plus largement dans les reconstructions des PDS osseuses non irradiées et parmi elles, leur nombre était restreint. En effet, les matériaux majoritairement décrits chez l'humain étaient à 75% des alliages de titane sous forme de plaque ou de treillis (cf. Tableau 2). Outre son excellente biocompatibilité, son principal intérêt est d'assurer un soutien mécanique pour la durée de la néoformation osseuse. L'étude statistique de Kämmerer a notamment considéré l'effet de la longueur et l'origine commerciale de tels implants [8]. Malgré leur utilité indéniable notamment du point de vue du soutien mécanique, les alliages de titane sont loin de répondre au « cahier des charges » établi pour réparer les PDS osseuses consécutives à une ORM.

5. Perspectives

La discussion des résultats de la revue de littérature SWiM a mis en exergue les limites des biomatériaux synthétiques existants pour traiter l'ORM. Ainsi, la diversité et la richesse des solutions biomatériaux actuellement développés par la recherche fondamentale semblent particulièrement intéressants à mettre en regard de ce constat.

Au-delà des propriétés mécaniques classiquement traitées par les biomatériaux commerciaux, un substitut osseux idéal devrait également répondre aux critères suivants : i) stimuler la formation de nouvel os dans les PDS osseuses critiques grâce à la différenciation et à la prolifération des cellules ; ii) être ostéoconducteur et favoriser l'adhésion des cellules ; iii) avoir des propriétés angiogéniques et antibactériennes, iv) présenter une porosité élevée (taille des pores et porosité totale) afin de favoriser la colonisation des cellules et l'angiogenèse nécessaires pour la régénération osseuse.

Les deux premières propriétés sont classiquement reliées à la composition et à la vitesse de dégradation de matériaux dits « bioactifs » ce qui est particulièrement le cas des matériaux inorganiques composés d'ions calcium et phosphates, constitutifs de l'apatite, phase minérale de l'os. L'ingénierie des matériaux permet de contrôler la réactivité de ces matériaux après implantation, en libérant ces ions actifs qui stimulent les ostéoblastes, favorisent la différenciation et qui seront donc « recyclés » localement dans les processus de minéralisation associés à la néoformation osseuse. Un équilibre doit cependant être recherché pour que leur dégradation ne soit pas excessivement rapide et permette l'ostéoconduction, voire la colonisation cellulaire le cas échéant.

De par leur composition et propriétés physico-chimiques, deux grandes familles de matériaux répondent aux deux premières exigences (i) et (ii) : les matériaux phosphocalciques et les verres bioactifs. Leur dopage, leur mise en forme et/ou leur association avec des polymères et/ou des agents biologiquement actifs peuvent leur conférer une porosité/architecture et des propriétés pro-angiogéniques et antibactériennes additionnelles.

Ces dernières permettraient de répondre aux exigences iii) et iv) du cahier des charges du biomatériau idéal pour traiter l'ORM.

Les biocéramiques de phosphates de calcium (CaP), notamment celles à base d'hydroxyapatite stœchiométrique (HA : $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) et/ou de phosphate tricalcique β (β -TCP : $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) obtenues par frittage à haute température de poudres synthétiques (Cerapatite®, Biosorb®, Calciresorb®, Ceraform®,...) ou de tissus biologiques (Endobon®, Bio-Oss®), sont devenues les céramiques bioactives les plus implantées notamment en chirurgie orthopédique et maxillo-faciale [29,30]. Elles ont la capacité de se lier chimiquement au tissu osseux et de promouvoir la formation d'une interface stable à leur contact, permettant également la germination d'apatite à leur surface à partir des fluides biologiques. Elles peuvent prendre la forme de matériaux massifs denses ou macroporeux (porosité interconnectée, pores : 200-500 μm afin de permettre une réhabilitation cellulaire), de revêtements sur des implants métalliques, de ciments injectables, de composites minéral-organiques et de matériaux supports pour l'ingénierie tissulaire [31,32]. L'hydroxyapatite peut présenter de grandes variations de composition induites par les ions qui peuvent s'incorporer à la structure via diverses substitutions cationiques (strontium, argent, cuivre, zinc...) ou anioniques (hydrogénophosphate, carbonate, silicates...) qui modifieront ses propriétés physico-chimiques et pourront lui conférer des propriétés biologiques additionnelles (antibactériennes, angiogéniques, ...) [33–35]. Les céramiques à base d'apatites nanocristallines biomimétiques, apatites non-stœchiométriques ($\text{Ca}_{10-x}(\text{PO}_4)_6-x(\text{HPO}_4, \text{CO}_3)_x(\text{OH})_{2-x}$ avec $0 \leq x \leq 2$), méritent une attention particulière en raison d'une structure assez spécifique associant un « cœur » d'apatite non-stœchiométrique à une couche hydratée de surface riche en ions bivalents relativement mobiles (Ca^{2+} , HPO_4^{2-} , CO_3^{2-}) qui confère à ces apatites biomimétiques des propriétés exceptionnelles (échanges ioniques, adsorption de molécules, interactions avec des protéines, solubilité variable) [36–39]. Compte

tenu de leur similitude avec le minéral osseux en terme de composition et réactivité, les apatites nanocristallines biomimétiques trouvent incontestablement une place de choix pour le développement de substituts osseux bioactifs sous différentes formes (poudres, céramiques denses ou poreuses, ciments, composites, revêtements) nécessitant la mise en œuvre de voies de mise en forme à basse température afin de préserver la couche hydratée responsable de la bioactivité exceptionnelle de ces céramiques [40–43].

Les ciments et les revêtements d'apatites biomimétiques ont des propriétés qui seraient adaptées pour le traitement de l'ORM. Les principaux avantages des ciments apatitiques (α -BSM®, β -BSM®, Hydroset®, ...) résident dans leur capacité à combler parfaitement des formes de PDS osseuses même complexes. De par leur consistance ils peuvent être implantés en utilisant des techniques chirurgicales mini-invasives (injection par seringue-trocart). Après résorption, ils permettent de laisser place à l'os nouvellement formé et peuvent être chargés en principes biologiquement actifs (antibiotiques, bisphosphonates, facteur de croissance, plaquettes, ions etc) adaptés au patient [44–48]. La prise des ciments apatitiques est réalisée à température corporelle i.e. 37°C contrairement aux ciments acryliques dont la polymérisation est relativement exothermique et peut dégrader des principes actifs. Les revêtements CaP obtenus à basse température sont réalisés en voie humide à partir de solutions ou suspensions à la surface d'implants métalliques (notamment titane et ses alliages) ou plus rarement de céramiques. Ils conduisent le plus souvent à un revêtement d'apatites nanocristallines ou à des phases phosphocalciques hydrolysables en apatite (brushite, phosphate octocalcique (OCP)) [49–53]. Les techniques de revêtement par voie humide (précipitation, solution SBF, sol-gel, électrodéposition/électroprécipitation, dépôt hydrothermal, cold spray etc.) conduisent à des revêtements dont l'épaisseur peut être contrôlée (quelques micromètres à plusieurs dizaines de micromètres) [42,49–55].

Les verres bioactifs [56] correspondent à l'autre grande catégorie de matériaux inorganiques pour la substitution osseuse. Ces matériaux amorphes sont principalement composés d'un réseau de silice et contiennent également du calcium, du phosphore et du sodium. Lorsqu'ils sont implantés, leur dissolution permet la libération d'acide silicique Si(OH)_4 qui stimule la formation de collagène I et la différenciation ostéoblastique [57]. Leur bioactivité est également liée à la formation d'une couche d'apatite biomimétique à leur surface après l'implantation, incluant les ions Ca^{2+} et PO_4^{3-} libérés par le verre [56]. Au-delà de leur implication dans la minéralisation de la matrice extracellulaire, ils favorisent également la prolifération et la différenciation des ostéoblastes et augmentent l'expression des facteurs de croissance (IGF-I ou IGF-II) et de la protéine Gla de la matrice (MGP), un régulateur clé de la formation osseuse [58]. Les propriétés des premiers verres bioactifs élaborés par fusion étaient étroitement liées à leur vitesse de dégradation, dépendant alors uniquement de leur composition. Ces matériaux sont commercialisés et utilisés pour différentes applications en substitution osseuse. Ils démontrent une régénération osseuse améliorée, quelle que soit leur forme (granulés, putty, etc...) [59]. Ces produits commerciaux, à notre connaissance jamais utilisés dans le traitement de l'ORM, semblent donc particulièrement indiqués en association avec les traitements classiques. Une voie d'élaboration alternative (sol-gel) permet de contrôler précisément la composition ($\text{SiO}_2\text{-CaO}$ et $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$), la morphologie (nano/microparticules [60]) et la porosité des verres [61]. En particulier, le dopage de verres en ions actifs [62,63] leur confère des propriétés biologiques spécifiques. Ces ions tels que Cu^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+} peuvent induire des propriétés antibactériennes, pro-angiogéniques et/ou anti-inflammatoires [64]. Des matériaux poreux peuvent aussi être obtenus comme les verres « mésoporeux » [65,66] avec des diamètres de pore nanométriques et développant de grandes surfaces spécifiques ($> 500 \text{ m}^2/\text{g}$) permettant d'encapsuler des principes actifs (bio)moléculaires tels que la BMP-2 [67]. Cela

favorise une libération prolongée et modulable de ces composés pouvant être adaptée aux exigences pour traiter l'ORM.

L'association de céramiques bioactives à base de CaP ou de verres bioactifs avec des polymères se développe dans le cadre de la quête du biomatériau idéal pour la substitution osseuse en termes de composition (l'os est un matériau composite minéral-organique), de microstructure (notamment porosité), de propriétés mécaniques et de facilité de mise en œuvre par le chirurgien (découpe avant implantation). Ces matériaux composites peuvent être à base de matrices de polymères naturels (collagène [68,69], chitosane [70,71], alginate [72,73]) ou synthétiques (poly(méthacrylate de méthyle) [74], polyesters [75]) ou à base de matrices inorganiques CaP [43,76]. Les polyesters aliphatiques tels que le poly(acide lactique) (PLA) ou le poly (ϵ -caprolactone) (PCL) occupent une place de choix en raison de leur biodégradabilité, leur biocompatibilité et leur potentiel comme vecteur de principes actifs [77–79]. De tels composites voient leurs propriétés mécaniques améliorées par rapport au polymère seul et leur dégradation peut être contrôlée [80], limitant ainsi de potentielles réactions inflammatoires. Très récemment, la combinaison de nanoparticules inorganiques et de polymères à l'échelle moléculaire a ouvert de nouvelles perspectives sur l'homogénéité spatiale des propriétés de tels nanocomposites [81].

Il est en outre possible de contrôler la « macroporosité » ($> 150 \mu\text{m}$) de ces matériaux. Elle est particulièrement adaptée pour favoriser la néoformation osseuse (colonisation, angiogenèse) dans les PDS osseuses consécutives aux ORM et imiter l'os trabéculaire mandibulaire. Ce dernier a un taux de porosité de 70-80% et contient des pores de 300-400 μm avec une orientation anisotrope partielle de la porosité/trabécules [82,83]. Des scaffolds composites poreux peuvent être élaborés par différents procédés : électrofilage [84], méthodes à empreinte dure [85], impression 3D [86], CO_2 supercritique [87], ou le procédé de congélation-lyophilisation (freeze-casting) [88]. Le recours à l'ingénierie tissulaire associée à

ces scaffolds ayant déjà montré ses preuves en chirurgie maxillo-faciale [89], il peut être envisagé pour favoriser la colonisation et la prolifération cellulaire parfois limitée par l'hypovascularisation de la mandibule.

Dans le cas du traitement de l'ORM, les contraintes mécaniques locales moindres (site non-porteur) ne requièrent pas l'utilisation de composites denses (pièces moulés par injection [84]) contrairement à la chirurgie orthopédique (site porteur). Cela est en accord avec le besoin d'une macroporosité ouverte afin de favoriser la colonisation cellulaire et l'angiogenèse. De notre point de vue, une voie majeure d'optimisation consisterait à associer les plaques et/ou treillis d'alliage de titane utilisés classiquement en chirurgie maxillo-faciale pour assurer le maintien mécanique avec des scaffolds composites bioactifs macroporeux. Les auteurs de cette mise au point développent actuellement un scaffold composite macroporeux à base de poly(acide lactique) et de nanoparticules de bioverre pour le traitement de l'ORM.

Enfin, au-delà de la grande variété de substituts osseux déjà commercialisés ou à l'état de recherche, leur caractérisation complète est un autre enjeu. En effet comme décrit ci-dessus, leurs propriétés biologiques sont étroitement corrélées à leur composition, leur cristallinité, leur porosité ou le diamètre des particules. Dans le cadre d'études cellulaires, précliniques ou cliniques, des indications systématiques plus détaillées sur les caractéristiques des matériaux utilisés (aucune n'est donnée dans les articles analysés) permettraient une compréhension plus fine des différents facteurs dans une démarche intégrative de compréhension globale. Ces lacunes sur les caractéristiques des biomatériaux implantés présentent le principal biais des études référencées dans cet article.

6. Conclusions

L'incidence de l'ORM reste élevée malgré une prévention bien conduite, basée sur la bonne connaissance de sa physiopathologie et de ses facteurs de risque. Afin d'éviter la morbidité de certaines chirurgies réparatrices, la recherche fondamentale s'appuie sur les récents progrès de l'ingénierie tissulaire et des biomatériaux pour combler des PDS osseuses limitées avec des travaux prometteurs.

Conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Financements : Les auteurs remercient la Fondation des Gueules Cassées (financement dans le cadre de l'AAP 2019) et l'Institut Carnot Chimie Balard Cirimat *via* le programme ANR n°16 CARN 0008-01.

Références

1. Chang EI, Leon P, Hoffman WY, Schmidt BL. Quality of life for patients requiring surgical resection and reconstruction for mandibular osteoradionecrosis: 10-year experience at the University of California San Francisco. *Head Neck*. 2012 Feb;34(2):207–12.
2. Carl W, Ikner C. Dental extractions after radiation therapy in the head and neck area and hard tissue replacement (HTR) therapy: A preliminary study. *J Prosthet Dent*. 1998 Mar;79(3):317–22.
3. Gallego L, Junquera L, García-Consuegra L, Martínez A, Meana Á. Regeneration of mandibular osteoradionecrosis with autologous cross-linked serum albumin scaffold. *Regen Med*. 2020 Jul;15(7):1841–9.
4. Horta R, Costa J, Valença-Filipe R, Amarante JM. ALT chimeric flap associated to a dura mater biomatrix substitute for severe desfigurative mandible osteoradionecrosis and deficient bone consolidation after a free fibula flap. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Sep;52(7):670–2.
5. Zwetyenga N, Catros S, Emparanza A, Deminiere C, Siberchicot F, Fricain J-C. Mandibular reconstruction using induced membranes with autologous cancellous bone graft and HA- β TCP: animal model study and preliminary results in patients. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Dec;38(12):1289–97.
6. Mendonça JJ, Juiz-Lopez P. Regenerative Facial Reconstruction of Terminal Stage Osteoradionecrosis and Other Advanced Craniofacial Diseases with Adult Cultured Stem and Progenitor Cells. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Nov;126(5):1699–709.

7. Dumbach J, Rodemer H, Spitzer WJ, Steinhäuser EW. Mandibular reconstruction with cancellous bone, hydroxylapatite and titanium mesh. *J Craniomaxillofac Surg.* 1994 Jun;22(3):151–5.
8. Kämmerer PW, Klein MO, Moergel M, Gemmel M, Draenert GF. Local and systemic risk factors influencing the long-term success of angular stable alloplastic reconstruction plates of the mandible. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Jul;42(5):e271–6.
9. Probst FA, Mast G, Ermer M, Gutwald R, Schmelzeisen R, Pautke C, et al. MatrixMANDIBLE Preformed Reconstruction Plates—A Two-Year Two-Institution Experience in 71 Patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Nov;70(11):e657–66.
10. Jin IG, Kim JH, Wu H-G, Kim SK, Park Y, Hwang SJ. Effect of bone marrow-derived stem cells and bone morphogenetic protein-2 on treatment of osteoradionecrosis in a rat model. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Oct;43(8):1478–86.
11. Park HS, Lee J, Kim J-W, Kim HY, Jung SY, Lee SM, et al. Preventive effects of tonsil-derived mesenchymal stem cells on osteoradionecrosis in a rat model. *Head Neck.* 2018 Mar;40(3):526–35.
12. Moon DH, Moon SH, Wang K, Weissler MC, Hackman TG, Zanation AM, et al. Incidence of, and risk factors for, mandibular osteoradionecrosis in patients with oral cavity and oropharynx cancers. *Oral Oncol.* 2017 Sep;72:98–103.
13. Mendenhall WM, Suárez C, Genden EM, de Bree R, Strojan P, Langendijk JA, et al. Parameters Associated With Mandibular Osteoradionecrosis. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(12):1276–80.

14. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983 Jun;41(6):351–7.
15. De Felice F, Tombolini V, Musio D, Polimeni A. Radiation Therapy and Mandibular Osteoradionecrosis: State of the Art. *Curr Oncol Rep.* 2020 Jul 9;22(9):89.
16. Lajolo C, Gioco G, Rupe C, Troiano G, Cordaro M, Lucchese A, et al. Tooth extraction before radiotherapy is a risk factor for developing osteoradionecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Dis.* 2020 Jun 12;
17. El-Rabbany M, Duchnay M, Raziee HR, Zych M, Tenenbaum H, Shah PS, et al. Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 20;2019(11).
18. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the Mandible. *Am J Clin Oncol.* 2002;25(2):168–71.
19. Epstein JB. The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 1998 Sep;86(3):7.
20. Dasari MR, Babu VR, Apoorva C, Allareddy S, Devireddy SK, Kanubaddy SR. Correction of secondary alveolar clefts with iliac bone grafts. *Contemporary Clinical Dentistry.* 2018 Jan 6;9(5):100.
21. Schaaf H, Lendeckel S, Howaldt H-P, Streckbein P. Donor site morbidity after bone harvesting from the anterior iliac crest. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2010 Jan;109(1):52–8.

22. Jegoux F, Malard O, Goyenvalle E, Aguado E, Daculsi G. Radiation effects on bone healing and reconstruction: interpretation of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Feb;109(2):173–84.
23. Jegoux F, Bedfert C, Alno N, Clech GL, Daculsi G. Reconstruction mandibulaire en cancérologie : état actuel et perspectives. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2009 Jun;126:138–48.
24. Michel G, Blery P, Henoux M, Guicheux J, Weiss P, Brouard S, et al. Bone marrow cell extract promotes the regeneration of irradiated bone. Vinci MC, editor. *PLoS ONE.* 2017 May 18;12(5).
25. They A, Bléry P, Malard O, Pilet P, Sourice S, Corre P, et al. Role of the stromal vascular fraction from adipose tissue in association with a phosphocalcic scaffold in bone regeneration in an irradiated area. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Sep;43(7):1169–76.
26. Espitalier F, Vinatier C, Lerouxel E, Guicheux J, Pilet P, Moreau F, et al. A comparison between bone reconstruction following the use of mesenchymal stem cells and total bone marrow in association with calcium phosphate scaffold in irradiated bone. *Biomaterials.* 2009 Feb;30(5):763–9.
27. Howard BK, Brown KR, Leach JL, Chang C-H, Rosenthal DI. Osteoinduction Using Bone Morphogenic Protein in Irradiated Tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Sep 1;124(9):985–8.
28. Würzler KK, DeWesse TL, Sebald W, Reddi AH. Radiation-Induced Impairment of Bone Healing Can Be Overcome by Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2. *J Craniofac Surg.* 1998 Mar;9(2):131–7.

29. Bouler JM, Pilet P, Gauthier O, Verron E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: A review of biological response. *Acta Biomater.* 2017 Apr 15;53:1–12.
30. Daculsi G, Laboux O, Malard O, Weiss P. Current state of the art of biphasic calcium phosphate bioceramics. *J Mater Sci Mater Med.* 2003 Mar;14(3):195–200.
31. Charbonnier B, Manassero M, Bourguignon M, Decambron A, El-Hafci H, Morin C, et al. Custom-made macroporous bioceramic implants based on triply-periodic minimal surfaces for bone defects in load-bearing sites. *Acta Biomater.* 2020 Jun;109:254–66.
32. Ramesh N, Moratti SC, Dias GJ. Hydroxyapatite-polymer biocomposites for bone regeneration: A review of current trends. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2018 Jul;106(5):2046–57.
33. Combes C, Cazalbou S, Rey C. Apatite Biominerals. *Minerals.* 2016 Jun;6(2):34.
34. Fielding GA, Roy M, Bandyopadhyay A, Bose S. Antibacterial and biological characteristics of silver containing and strontium doped plasma sprayed hydroxyapatite coatings. *Acta Biomater.* 2012 Aug;8(8):3144–52.
35. Bhattacharjee A, Fang Y, Hooper TJN, Kelly NL, Gupta D, Balani K, et al. Crystal Chemistry and Antibacterial Properties of Cupriferous Hydroxyapatite. *Materials (Basel).* 2019 Jun 4;12(11).
36. Sarda S, Iafisco M, Pascaud-Mathieu P, Adamiano A, Montesi M, Panseri S, et al. Interaction of Folic Acid with Nanocrystalline Apatites and Extension to Methotrexate (Antifolate) in View of Anticancer Applications. *Langmuir.* 2018 Oct 9;34(40):12036–48.

37. Drouet C, Carayon M-T, Combes C, Rey C. Surface enrichment of biomimetic apatites with biologically-active ions Mg^{2+} and Sr^{2+} : A preamble to the activation of bone repair materials. *Materials Science and Engineering: C*. 2008 Dec 1;28(8):1544–50.
38. Eichert D, Combes C, Drouet C, Rey C. Formation and evolution of hydrated surface layers of apatites. In: *Key Engineering Materials*. Trans Tech Publ; 2005. p. 3–6.
39. Rey C, Combes C, Drouet C, Cazalbou S, Grossin D, Brouillet F, et al. Surface properties of biomimetic nanocrystalline apatites; applications in biomaterials. *Progress in crystal growth and characterization of materials*. 2014;60(3–4):pp-63.
40. Combes C, Bareille R, Rey C. Calcium carbonate-calcium phosphate mixed cement compositions for bone reconstruction ». *J Biomed Mater Res A*. 2006 Nov;79(2):318-28,.
41. Grossin D, Rollin-Martinet S, Estournès C, Rossignol F, Champion E, Combes C, et al. Biomimetic apatite sintered at very low temperature by spark plasma sintering: physico-chemistry and microstructure aspects. *Acta Biomater*. 2010 Feb;6(2):577–85.
42. Kergourlay E, Grossin D, Cinca N, Josse C, Dosta S, Bertrand G, et al. First Cold Spraying of Carbonated Biomimetic Nanocrystalline Apatite on Ti6Al4V: Physical–Chemical, Microstructural, and Preliminary Mechanical Characterizations. *Advanced Engineering Materials*. 2016;18(4):496–500.
43. Jacquart S, Poquillon D, Dechambre G, Cazalbou S, Rey C, Combes C. Mechanical properties of self-setting composites: influence of the carboxymethylcellulose content and hydration state. *Journal of Materials Science*. 2016;51(9):4296–305.

44. Bohner M. Design of ceramic-based cements and putties for bone graft substitution. *Eur Cell Mater.* 2010 Jul 1;20:1–12.
45. O'Neill R, McCarthy HO, Montufar EB, Ginebra M-P, Wilson DI, Lennon A, et al. Critical review: Injectability of calcium phosphate pastes and cements. *Acta Biomater.* 2017 Mar 1;50:1–19.
46. Ginebra M-P, Canal C, Espanol M, Pastorino D, Montufar EB. Calcium phosphate cements as drug delivery materials. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012 Sep;64(12):1090–110.
47. Ratier A, Gibson IR, Best SM, Freche M, Lacout JL, Rodriguez F. Setting characteristics and mechanical behaviour of a calcium phosphate bone cement containing tetracycline. *Biomaterials.* 2001 May;22(9):897–901.
48. Combes C, Bareille R, Rey C. Calcium carbonate-calcium phosphate mixed cement compositions for bone reconstruction. *J Biomed Mater Res A.* 2006 Nov;79(2):318–28.
49. Autefage H, Briand-Mésange F, Cazalbou S, Drouet C, Fourmy D, Gonçalves S, et al. Adsorption and release of BMP-2 on nanocrystalline apatite-coated and uncoated hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate porous ceramics. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009 Nov;91(2):706–15.
50. Pattanayak DK, Yamaguchi S, Matsushita T, Nakamura T, Kokubo T. Apatite-forming ability of titanium in terms of pH of the exposed solution. *J R Soc Interface.* 2012 Sep 7;9(74):2145–55.
51. Pierre C, Bertrand G, Rey C, Benhamou O, Combes C. Calcium phosphate coatings elaborated by the soaking process on titanium dental implants: Surface preparation, processing and physical-chemical characterization. *Dent Mater.* 2019 Feb;35(2):e25–35.

52. Vidal E, Buxadera-Palomero J, Pierre C, Manero JM, Ginebra M-P, Cazalbou S, et al. Single-step pulsed electrodeposition of calcium phosphate coatings on titanium for drug delivery. *Surface and Coatings Technology*. 2019;358:266–75.
53. Barrère F, van der Valk CM, Meijer G, Dalmeijer R a. J, de Groot K, Layrolle P. Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2003 Oct 15;67(1):655–65.
54. Kim HM, Kim Y, Park SJ, Rey C, Lee HM, Glimcher MJ, et al. Thin film of low-crystalline calcium phosphate apatite formed at low temperature. *Biomaterials*. 2000 Jun;21(11):1129–34.
55. Yang S, Lee S, Bajpai I, Kim S. Hydrothermal treatment of Ti surface to enhance the formation of low crystalline hydroxyl carbonate apatite. *Biomater Res*. 2015;19:4.
56. Jones JR. Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. *Acta Biomaterialia*. 2013 Jan;9(1):4457–86.
57. Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R, Cheung HFJ, Evans BAJ, Thompson RPH, et al. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*. 2003 Feb;32(2):127–35.
58. Julien M, Khoshniat S, Lacreusette A, Gatius M, Bozec A, Wagner EF, et al. Phosphate-Dependent Regulation of MGP in Osteoblasts: Role of ERK1/2 and Fra-1. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009 Nov;24(11):1856–68.
59. Jones JR, Brauer DS, Hupa L, Greenspan DC. Bioglass and Bioactive Glasses and Their Impact on Healthcare. *International Journal of Applied Glass Science*. 2016;7(4):12.

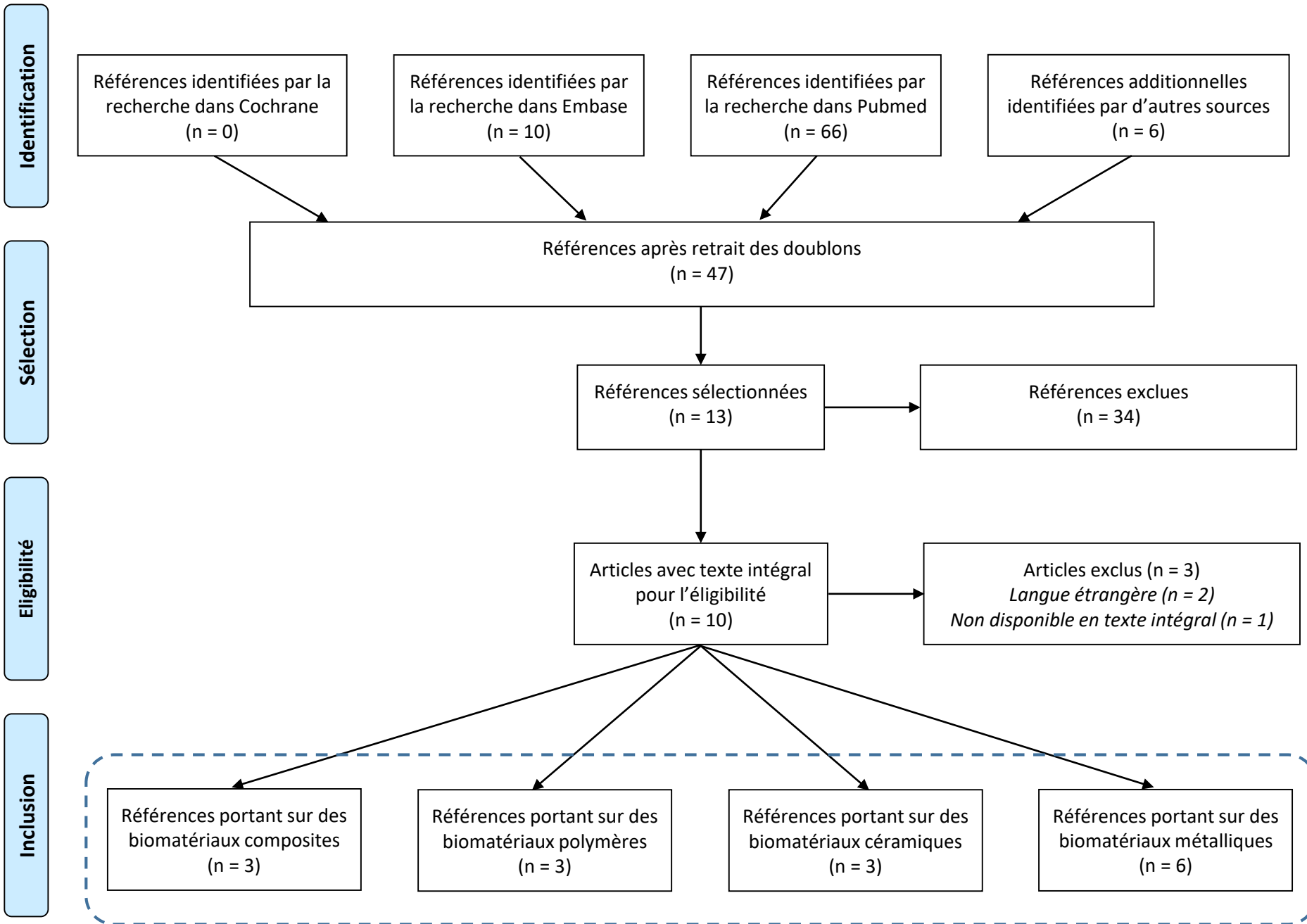
60. Zheng K. Sol-gel processing of bioactive glass nanoparticles: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2017;11.
61. Soulié J, Hardy-Dessources A, Nedelec J-M, Jallot E. 3D Organized Macroporous Bioactive Glasses: a Study of Pore Size Effect on Physicochemical Reactivity by Micro-PIXE-RBS. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2013 Apr 4;117(13):6702–11.
62. Lao J, Jallot E, Nedelec J-M. Strontium-Delivering Glasses with Enhanced Bioactivity: A New Biomaterial for Antiosteoporotic Applications? *Chem Mater*. 2008 Aug;20(15):4969–73.
63. Soulié J, Nedelec JM, Jallot E. Influence of Mg doping on the early steps of physico-chemical reactivity of sol–gel derived bioactive glasses in biological medium. *Phys Chem Chem Phys*. 2009;11(44):10473.
64. Hoppe A, Güldal NS, Boccaccini AR. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. *Biomaterials*. 2011 Apr;32(11):2757–74.
65. Izquierdo-Barba I, Vallet-Regí M. Mesoporous bioactive glasses: Relevance of their porous structure compared to that of classical bioglasses. *Biomedical glasses*. 2015 Jan 3;1(1).
66. Soulié J, Lao J, Jallot E, Nedelec JM. Influence of mesostructuration on the reactivity of bioactive glasses in biological medium: a PIXE-RBS study. *J Mater Chem*. 2012;22(38):20680.
67. Berkmann JC, Herrera Martin AX, Pontremoli C, Zheng K, Bucher CH, Ellinghaus A, et al. In Vivo Validation of Spray-Dried Mesoporous Bioactive Glass Microspheres Acting

- as Prolonged Local Release Systems for BMP-2 to Support Bone Regeneration. *Pharmaceutics*. 2020 Aug 28;12(9):823.
68. Kołodziejka B, Kaflak A, Kolmas J. Biologically Inspired Collagen/Apatite Composite Biomaterials for Potential Use in Bone Tissue Regeneration—A Review. *Materials*. 2020 Apr 9;13(7):1748.
69. Bellucci D, Salvatori R, Giannatiempo J, Anesi A, Bortolini S, Cannillo V. A New Bioactive Glass/Collagen Hybrid Composite for Applications in Dentistry. *Materials*. 2019 Jun 28;12(13):2079.
70. Munhoz MAS, Hirata HH, Plepis AMG, Martins VCA, Cunha MR. Use of collagen/chitosan sponges mineralized with hydroxyapatite for the repair of cranial defects in rats. *Injury*. 2018 Dec;49(12):2154–60.
71. Mota J, Yu N, Caridade SG, Luz GM, Gomes ME, Reis RL, et al. Chitosan/bioactive glass nanoparticle composite membranes for periodontal regeneration. *Acta Biomaterialia*. 2012 Nov;8(11):4173–80.
72. Srinivasan S. Biocompatible alginate/nano bioactive glass ceramic composite scaffolds for periodontal tissue regeneration. *Carbohydrate Polymers*. 2012;10.
73. Luo Y, Lode A, Wu C, Chang J, Gelinsky M. Alginate/Nanohydroxyapatite Scaffolds with Designed Core/Shell Structures Fabricated by 3D Plotting and in Situ Mineralization for Bone Tissue Engineering. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015 Apr;7(12):6541–9.
74. Arcos D. Bioactivity in glass/PMMA composites used as drug delivery system. *Biomaterials*. 2001 Apr;22(7):701–8.

75. Wei G, Ma PX. Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2004 Aug;25(19):4749–57.
76. Brouillet F, Laurencin D, Grossin D, Drouet C, Estournes C, Chevallier G, et al. Biomimetic apatite-based composite materials obtained by spark plasma sintering (SPS): physicochemical and mechanical characterizations. *J Mater Sci Mater Med*. 2015 Aug;26(8):223.
77. Nottelet B, Darcos V, Coudane J. Aliphatic polyesters for medical imaging and theranostic applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015 Nov;97:350–70.
78. Bakkour Y, Darcos V, Coumes F, Li S, Coudane J. Brush-like amphiphilic copolymers based on polylactide and poly(ethylene glycol): Synthesis, self-assembly and evaluation as drug carrier. *Polymer*. 2013 Mar;54(7):1746–54.
79. Coumes F, Huang C-Y, Huang C-H, Coudane J, Domurado D, Li S, et al. Design and Development of Immunomodulatory Antigen Delivery Systems Based on Peptide/PEG–PLA Conjugate for Tuning Immunity. *Biomacromolecules*. 2015 Nov 9;16(11):3666–73.
80. Schardosim M, Soulié J, Poquillon D, Cazalbou S, Duployer B, Tenailleau C, et al. Freeze-casting for PLGA/carbonated apatite composite scaffolds: Structure and properties. *Materials Science and Engineering: C*. 2017 Aug;77:731–8.
81. Lagarrigue P, Soulié J, Grossin D, Dupret-Bories A, Combes C, Darcos V. Well-defined polyester-grafted silica nanoparticles for biomedical applications: Synthesis and quantitative characterization. *Polymer*. 2020 Dec;211:123048.

82. Renders GAP, Mulder L, van Ruijven LJ, van Eijden TMGJ. Porosity of human mandibular condylar bone. *J Anatomy*. 2007 Mar;210(3):239–48.
83. O'Mahony AM, Williams JL, Spencer P. Anisotropic elasticity of cortical and cancellous bone in the posterior mandible increases peri-implant stress and strain under oblique loading. *Clinical Oral Implants Research*. 2001;12(6):648–57.
84. Jo J-H, Lee E-J, Shin D-S, Kim H-E, Kim H-W, Koh Y-H, et al. *In vitro / in vivo* biocompatibility and mechanical properties of bioactive glass nanofiber and poly(ϵ -caprolactone) composite materials. *J Biomed Mater Res*. 2009 Oct;91B(1):213–20.
85. Cannillo V, Chiellini F, Fabbri P, Sola A. Production of Bioglass® 45S5 – Polycaprolactone composite scaffolds via salt-leaching. *Composite Structures*. 2010 Jul;92(8):1823–32.
86. Serra T, Planell JA, Navarro M. High-resolution PLA-based composite scaffolds via 3-D printing technology. *Acta Biomaterialia*. 2013 Mar;9(3):5521–30.
87. Georgiou G, Mathieu L, Pioletti DP, Bourban P-E, Månson J-AE, Knowles JC, et al. Polylactic acid–phosphate glass composite foams as scaffolds for bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res*. 2007 Feb;80B(2):322–31.
88. Blaker JJ, Maquet V, Jérôme R, Boccaccini AR, Nazhat SN. Mechanical properties of highly porous PDLA/Bioglass® composite foams as scaffolds for bone tissue engineering. *Acta Biomaterialia*. 2005 Nov;1(6):643–52.
89. Catros S, Guillemot F, Amédée J, Fricain J-C. Ingénierie tissulaire osseuse en chirurgie buccale et maxillo-faciale : applications cliniques. *Med Buccale Chir Buccale*. 2010 Nov;16(4):227–37.

90. Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Experience and a Proposal for Classification. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987;45:104–10.
91. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck.* 2003 Mar;25(3):181–6.



*Certaines références combinent
l'utilisation de plusieurs biomatériaux*

Réf.	Nombre de patients	Biomatériaux				Composés bioactifs	Cellules	Forme du biomatériau	Commentaires	Résultats
		Type	Composition	Produit commercial	Autogreffe Allogreffe					
[2]	8	Composite (polymère/céramique)	PMMA/pHEMA Ca(OH) ₂	Bioplant HTR	-	Mélange sanguin Tétracycline	-	Matrice densifiée	Céramique + tétracycline + mélange sanguin	Pas de douleur prolongée, nécrose de l'os ou infection
[63]	2	Polymère Métal	Glutaraldéhyde Titane	Sigma Aldrich Orthoconcept	-	Sérum autologue	-	Scaffold	Réticulation du sérum par glutaraldéhyde Maintien avec plaque en titane	Succès à 12 mois
[4]	1	Céramique Métal Polymère	60 % HA + 40% β-TCP Titane Collagène	Repros - TissuDura®	Lambeau tissulaire anterolateral de la cuisse	-	-	Poudre Plaque de maintien Membrane	Céramique comblant le défaut osseux maintenu par membrane et le lambeau tissulaire	Succès à 3 mois
[5]	4	Composite (céramique/os) Polymère	BCP (75% HA 25% β-TCP) PMMA	Kasios Surgical Simplex P	Os iliaque spongieux autologue	-	-	Poudre (50%) + lambeau (50%) Ciment	Méthode des membranes induites (PMMA) avant implantation composite	Succès 50%
[6]	3	Céramique Métal	HA + β-TCP Titane	-	-	Plasma riche en plaquette Plasma pauvre en plaquette	Moelle osseuse	Matrice densifiée	Céramique + plasma + cellules Plaque de maintien	Succès 100 % (fonctions masticatoires)
[7]	14 (79)	Composite (métal/céramique)	Titane Hydroxyapatite	-	Tissu osseux spongieux de la hanche	-	-	Treillis titane couvert d'HA	-	Succès 11/14
[8]	4 (162)	Métal	Titane	Medicon, Leibinger	-	-	-	Plaque de maintien	Plaque de maintien sans comblement	Succès 73% à 1 an (162) Pas de précisions sur patients atteints d'ORN
[0]	11 (71)	Métal	Titane	MatrixMANDIBLE (Synthes)	Lambeau ou allogreffe	-	-	Plaques de maintien	-	Succès 5/11

Réf.	Nombre de rats	Modèle ORN	Etude	Biomatériaux			Matériel bioactif	Cellules	Forme du biomatériau	Résultats
				Type	Composition	Produit commercial				
[10]	50	Extraction de molaires mandibulaires 1 sem. après irradiation (30 Gy)	2 groupes : 1. implantation après extraction (n=25) 2. Implantation 4 semaines après extraction (n=25) : - Défaut osseux (n=5) - Hydrogel (n=5) - Hydrogel + cellules (n=5) - Hydrogel + BMP-2 (n=5) - Hydrogel + cellules + BMP-2 (n=5)	Polymère	Acide hyaluronique	Lifecore Biomedical	BMP-2	Cellules souches mésenchymateuses	Hydrogel	Meilleurs résultats groupe 1 : Hydrogel + BMP-2 Meilleurs résultats groupe 2 : hydrogel + cellules + BMP-2
[11]	44	Extraction de molaires mandibulaires 1 sem. après irradiation (20 Gy)	- Contrôle négatif (n=3) - ORN (n=5) - Matrigel après extraction (n=9) - Cellules après extraction (n=9) - Matrigel 4 sem. Après extraction (n=9) - Cellules 4 sem. Après extraction (n=9)	Polymère	Matrigel	Biosciences	-	Cellules souches mésenchymateuses	Hydrogel	Application immédiate de cellules après extraction dentaire permet de favoriser la régénération osseuse