

## **Intérêt du rhPDGF-bb dans la régénération osseuse chez la souris: étude dose-réponse**

**Sylvain Catros, Liisa Kuhn, Xiaoyu Yang, Lyndon Charles, Martin Freilich**

Reconstructive Sciences, University of Connecticut School of dental Medicine,  
263 Farmington Avenue, Connecticut 06030, Farmington, United States

sylvaincatros@hotmail.fr

Le facteur de croissance recombinant dérivé des plaquettes (rhPDGF-bb) fait partie des bio-molécules candidates pour la régénération osseuse dans la sphère orale et maxillo-faciale (Jung 2008). *In vitro*, le rhPDGF-bb permet de recruter les cellules couches mésenchymateuses et facilite leur différenciation en ostéoblastes (Hollinger 2008). Les premières utilisations chez l'homme suggèrent que le rhPDGF-bb pourrait être utilisé pour la régénération de défauts osseux alvéolaires (Nevins 2009). Cependant, certaines études pré-cliniques ont montré que de faibles doses de rhPDGF-bb favorisent l'ostéogénèse (Lee 2000), mais d'autres ont montré que des doses élevées de la même molécule peuvent favoriser l'ostéoclasie (Marden 1993). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'effet de différentes doses de rhPDGF-bb, relarguées à partir d'un biomatériau composé de collagène et d'hydroxyapatite nanocristalline (Col-HA), sur la régénération de défauts osseux critiques de calvaria chez la souris.

36 souris femelles Balb/c de 18 semaines ont été utilisées dans cette étude pour évaluer la régénération de défauts osseux critiques (3.5mm de diamètre) sur la calvaria. Une matrice macroporeuse de Col-HA (Healos<sup>®</sup>, Orapharma) a été utilisée pour relarguer le facteur de croissance. La solution de rhPDGF-bb a été diluée à partir d'un kit de GEM 21S<sup>®</sup> avec du PBS 1x. Quatre doses différentes ont été testées (0.05ng, 0.5ng, 5ng ou 50ng par défaut et n=6 par groupe). Le groupe "contrôle négatif" (n=6) a eu des défauts osseux bilatéraux qui ont été laissés vides ou comblés avec la matrice macroporeuse seule. Le groupe "contrôle positif" a été traité avec 2µg de "bone morphogenetic protein-2 recombinante, non glycosylée" (ng/rhBMP-2) placée sur le même biomatériau. Dans tous les cas, 5µl de solution ont été infusés dans le matériau (4 mm de diamètre et 1 mm d'épaisseur) avant l'implantation. Les sites chirurgicaux ont été suturés avec du Vicryl<sup>®</sup> 4:0. Après 4 semaines de cicatrisation, les animaux ont été sacrifiés et les calvaria disséquées avant les radiographies conventionnelles. Ensuite, des analyses au micro-scanner et en histologie après décalcification (coloration HES) ont permis d'évaluer la néo-formation osseuse.

Macroscopiquement, les échantillons étaient fermes et le biomatériau et/ou un tissu néo-formé étaient visibles dans les défauts osseux. Les radiographies ont montré une régénération partielle ou complète dans les échantillons tests avec les doses les plus faibles de rhPDGF-bb (0.05ng ou 0.5ng), alors que la régénération était très faible ou inexistante avec les doses les plus élevées (5ng ou 50ng). La cicatrisation osseuse était complète avec une couche épaisse d'os néoformé dans les échantillons "contrôles positifs". Dans le groupe "contrôle négatif", aucune régénération osseuse n'a été observée, ni dans les défauts vides, ni dans ceux comblés avec le biomatériau seul. Les observations au micro-scanner et en histologie ont confirmé ces résultats.

Dans cette étude, l'effet ostéogénique du rhPDGF-bb dépend de la dose utilisée: les meilleurs résultats ont été obtenus avec les doses les plus faibles, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Marden et al. (1993). Il semble que les doses élevées de rhPDGF-bb stimulent la formation de tissus fibreux et empêchent la néo-formation osseuse.