



Médicaments et orthopédie Dento-faciale : Interrelations et intérêts

Marion Lachaux

► To cite this version:

Marion Lachaux. Médicaments et orthopédie Dento-faciale : Interrelations et intérêts. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01739094

HAL Id: hal-01739094

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739094>

Submitted on 20 Mar 2018

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADÉMIE DE NANCY — METZ
UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ — NANCY 1
FACULTÉ D'ODONTOLOGIE

Année 2012

N° 3878

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
CHIRURGIE DENTAIRE**

par

Marion LACHAUX

Née le 27 mai 1987 à Remiremont (88)

**MÉDICAMENTS ET ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE :
INTERRELATIONS ET INTÉRÊTS**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Février 2012

Examineurs de la thèse :

Madame M.P. FILLEUL	Professeur des Universités	Présidente
Monsieur J.M. MARTRETTE	Maître de Conférences	Juge
<u>Mademoiselle C. PY</u>	Assistante Hospitalier Universitaire	Juge
Monsieur O. GEORGE	Attaché Hospitalier Universitaire	Juge

Administrateur provisoire : Professeur J.P. FINANCE
Doyen : Docteur Pierre BRAVETTI
Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI – Pr Francis JANOT - Dr Jean-Marc MARTRETTE
Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER
Doyen Honoraire : Pr J. VADOT

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme M. M. Mme Mlle	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u> PREVOST Jacques BOCQUEL Julien JULHIEN-COSTER Charlotte PHULPIN Bérengère	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistante Assistante
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. M. Mlle	<u>FILLEUL Marie Pierrylle</u> BOLENDER Yves EGLOFF Benoit PY Catherine	Professeur des Universités* Maître de Conférences Assistant Assistante
Sous-section 56-03 Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M.	<u>CLEMENT Céline</u> JANOT Francis	Maître de Conférences* Professeur Contractuel
Sous-section 57-01 Parodontologie	M. Mme M. M. M. M. M.	<u>AMBROSINI Pascal</u> BISSON Catherine MILLER Neal PENAUD Jacques GALLINA Sébastien JOSEPH David	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M. M. M. M. M. M. Mme Mme	<u>BRAVETTI Pierre</u> ARTIS Jean-Paul VIENNET Daniel WANG Christian BALLY Julien CURIEN Rémi GUILLET Julie SOURDOT-SAND Alexandra	Maître de Conférences Professeur 1er grade Maître de Conférences Maître de Conférences* Assistant Assistant Assistante Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<u>WESTPHAL Alain</u> MARTRETTE Jean-Marc YASUKAWA Kazutoyo	Maître de Conférences* Maître de Conférences* Assistant Associé
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u> AMORY Christophe MORTIER Eric BALTHAZARD Rémy CUNY Pierre PECHOUX Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant Assistante
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. M. M. M. M. M. M. Mlle Mlle	<u>LOUIS Jean-Paul</u> ARCHIEN Claude DE MARCH Pascal SCHOUVER Jacques BARONE Serge LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles MONDON-MARQUES Hélène RIFFAULT Amélie	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences Assistant Assistant Assistant Assistante Assistante
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. Mme	<u>STRAZIELLE Catherine</u> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre JAVELOT Cécile (Jacquelin)	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Associée

souligné : responsable de la sous-section * temps plein

Mis à jour le 01.01.2012

*Par délibération en date du 11 décembre 1972
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

A NOTRE PRÉSIDENTE DE THÈSE,

Madame le Professeur Marie-Pierryle FILLEUL,

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur en Sciences Odontologiques
Docteur d'Etat en Odontologie
Professeur des Universités
Responsable de la Sous-Section : Orthopédie Dento-Faciale

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect pour votre savoir et la qualité de votre enseignement.
Qu'il nous soit permis de vous témoigner notre sincère reconnaissance.*

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur Jean-Marc MARTRETTE,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Vice Doyen à la pédagogie

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Maître de Conférence des Universités

Sous section : Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie,
Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)

Vous avez accepté très naturellement de participer à notre jury de thèse.

Nous vous remercions pour votre gentillesse et votre disponibilité lors de notre stage hospitalier.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE ET DIRECTEUR DE THÈSE,

Mademoiselle le Docteur Catherine PY,

Docteur en Chirurgie Dentaire
Assistante Hospitalier Universitaire
Sous-section : Orthopédie Dento-Faciale

Nous vous sommes reconnaissant d'avoir accepté de diriger notre thèse.

Nous vous remercions pour votre grande disponibilité et votre soutien.

Que ce travail soit l'occasion pour nous de vous témoigner notre gratitude et notre respect.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur Olivier GEORGE,

Docteur en Chirurgie Dentaire spécialiste qualifié en Orthopédie Dento-Faciale
Docteur en Sciences des Matériaux
Ancien assistant hospitalier universitaire
Attaché hospitalier universitaire
Sous-Section : Orthopédie Dento-Faciale

*Vous nous faites l'honneur de participer à notre jury de thèse.
Nous vous remercions de nous avoir accueilli au sein de votre
cabinet pour notre stage actif.
Nous portons une grande estime à vos qualités humaines et
professionnelles.
Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude.*

A ma famille :

A mes parents :

Vous avez toujours été présents pour moi et m'avez toujours épaulée. Je vous remercie pour votre soutien sans faille et pour tout le bonheur que vous m'apportez.

A mon frère Romain :

Je suis très fière d'être ta grande sœur. Je suis heureuse de voir que tu t'épanouis pleinement dans ta vie professionnelle et personnelle. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Marie.

A François :

Je te suis reconnaissante pour ton aide et tes précieux conseils. Je te remercie également pour tous les beaux souvenirs que nous avons ensemble. Merci d'être toujours là pour moi.

A mes grands-parents Nicole, Claude, Dédette et Lulu :

Vous êtes partis trop tôt mais je suis heureuse d'avoir eu le temps de vous connaître et de passer tous ces bons moments avec vous. Vous me manquez.

A tous mes oncles et tantes et à mes cousins :

Que de bons moments passés à vos côtés! J'espère que les repas de familles seront encore nombreux... Merci pour votre soutien et vos encouragements.

A mes amis :

A Cynthia : Une belle rencontre en P2 et une amitié solide aujourd'hui. J'espère que nous aurons encore pleins de beaux souvenirs en commun. Je te souhaite le meilleur pour les années à venir.

A tous mes camarades de promos : Je suis contente de vous avoir rencontrés et d'avoir passé ces cinq années avec vous.

A l'équipe ecuadienne : Thibaud, Clément, Jean-Phi, Carole, Sophia, Marie, Marc, Louis, Sophie, Pauline, Nico. J'ai vécu un rêve éveillé pendant ce mois en Equateur avec vous.

Aux anciens (ne m'en voulez pas!) : Damien, Charly et Cyrielle, Pippo et Elodie, Spich et Aline, Tomtom et Marion, ShaSha et Ninie, Ganache, J-S, Dida et Lolo, les Jumeaux Bertrand, Juliette, Bobinette, Mickey, p'tit Mat. J'ai le sourire aux lèvres en pensant à toutes les soirées passées avec vous, j'espère que les bons moments passés à vos côtés seront encore nombreux!

Aux plus jeunes : Mon fillot Gautier, Myriam ma co-équipière au partenariat de la corpo, Valou, Anne-so, Manon, Hélène et mes binômes Sonia, Aurélien, Charlène, Pierre. La relève est assurée! Je vous souhaite plein de réussite et de bonheur pour le futur.

A mes collègues de Brabois : Mylena, Caroline, Gladys, Apolline, Stéphanie, Laura, Fabien, Dany. Heureusement que vous étiez là pendant certains longs moments d'attente des patients!

Aux « Cecsmistes » : Emeline, Jean-Max, Benoit, Guillaume, Nicolas merci pour votre gentillesse et vos précieux conseils. Un grand Merci à Catherine, pour ton implication dans ma thèse, pour ta bonne humeur et pour tes encouragements.

A Béa, Aide soignante de choc :

Merci pour ta bonne humeur chronique en clinique qui a égayé mes vacances d'OC.

Au Docteur Jean-Claude Antoine :

Vous m'avez très gentiment accueilli dans votre cabinet à l'issue de mon concours de P1 pour que je découvre le métier de chirurgien dentiste. Merci pour votre authenticité et votre gentillesse. J'espère toujours exercer ce métier avec autant de passion que vous.

A Roland et Hélène :

Merci de m'avoir fait confiance d'abord en tant qu'assistante puis ensuite en tant que remplaçante.

A la famille Schmidt :

Merci pour votre gentillesse et votre accueil au sein de votre famille.

MÉDICAMENTS ET ORTHOPÉDIE
DENTO-FACIALE :
INTERRELATIONS ET INTÉRÊTS

Sommaire

SOMMAIRE

Médicaments et Orthopédie Dento-Faciale : interrelations et intérêts.....	1
Sommaire	2
Introduction	8
Rappels	10
1 Rappels : Remodelage osseux et mouvements dentaires orthodontiques	11
1.1 Métabolisme osseux	11
1.1.1 Composition du tissu osseux	11
1.1.1.1 Matrice osseuse	11
1.1.1.2 Cellules osseuses	11
1.1.1.2.1 Les ostéoclastes	11
1.1.1.2.2 Les ostéoblastes	11
1.1.1.2.3 Les ostéocytes	12
1.1.1.2.4 Les cellules bordantes	12
1.1.2 Remodelage osseux	12
1.1.2.1 Activation	12
1.1.2.2 Résorption	13
1.1.2.3 Inversion	13
1.1.2.4 Formation	13
1.1.3 Régulation du remodelage osseux	13
1.1.3.1 Facteurs systémiques	13
1.1.3.1.1 Hormones calciotropes	13
1.1.3.1.2 Autres hormones systémiques	14
1.1.3.2 Facteurs locaux	15
1.1.3.2.1 Facteurs de croissance	15
1.1.3.2.2 Cytokines	15
1.1.3.2.3 Système RANK-L, RANK, Ostéoprotégérine (OPG).....	16
1.1.3.3 Tableau récapitulatif	17
1.2 Mécanismes des déplacements orthodontiques.....	18
1.2.1 Cinétique du déplacement dentaire.....	18
1.2.2 Phase initiale.....	18
1.2.2.1 Théorie de la « pression-tension »	18
1.2.2.2 Théorie du « fléchissement de l'os alvéolaire »	18
1.2.3 Phase de latence	19
1.2.3.1 Formation de la zone hyaline	19
1.2.3.2 Notion de force optimale	19
1.2.4 Phase de post latence	19
1.2.4.1 Perception et transformation de la force en signal biochimique	19
1.2.4.1.1 Mécanotransduction	20
1.2.4.1.2 Réaction inflammatoire	20
1.2.4.1.3 Piézoélectricité	20
1.2.4.2 Transmission du signal biochimique aux cellules effectrices	20
1.2.4.3 Réponse cellulaire	22
1.2.4.3.1 Côté en tension	22
1.2.4.3.2 Côté en pression	22

1.2.5	Schéma récapitulatif	23
Influence des médicaments sur les mouvements dentaires orthodontiques		24
2 Influence des médicaments sur les mouvements dentaires orthodontiques		25
2.1 Antalgiques et anti-inflammatoires		25
2.1.1	Paracétamol	25
2.1.1.1	Présentation	25
2.1.1.2	Indications	25
2.1.1.3	Effets indésirables	25
2.1.1.4	Influence du paracétamol sur les déplacements dentaires orthodontiques	25
2.1.1.5	Conséquences cliniques en orthodontie	26
2.1.2	Morphine	26
2.1.2.1	Présentation	26
2.1.2.2	Indications	26
2.1.2.3	Effets indésirables	26
2.1.2.4	Influence de la morphine sur les déplacements dentaires orthodontiques	26
2.1.2.5	Conséquences cliniques en orthodontie	27
2.1.3	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	27
2.1.3.1	Salicylates	27
2.1.3.1.1	Présentation	27
2.1.3.1.2	Indications	27
2.1.3.1.3	Effets indésirables	28
2.1.3.1.4	Influence de l'aspirine sur les déplacements dentaires orthodontiques	28
2.1.3.1.5	Conséquences cliniques en orthodontie	28
2.1.3.2	Acides arylpropioniques et arylalcanoïques	28
2.1.3.2.1	Présentation	28
2.1.3.2.2	Indications	29
2.1.3.2.3	Effets indésirables	29
2.1.3.2.4	Influence des acides arylpropioniques et arylalcanoïques sur les déplacements dentaires orthodontiques	29
2.1.3.2.5	Conséquences cliniques en orthodontie	30
2.1.3.3	Oxicams	30
2.1.3.3.1	Présentation	30
2.1.3.3.2	Indications	30
2.1.3.3.3	Effets indésirables	30
2.1.3.3.4	Influence des oxicams sur les déplacements dentaires orthodontiques	30
2.1.3.3.5	Conséquences cliniques en orthodontie	31
2.1.3.4	Coxibs	31
2.1.3.4.1	Présentation	31
2.1.3.4.2	Indications	31
2.1.3.4.3	Effets indésirables	31
2.1.3.4.4	Influence des coxibs sur les déplacements dentaires orthodontiques	32
2.1.3.4.5	Conséquences cliniques en orthodontie	33
2.1.4	Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes	33
2.1.4.1	Présentation	33
2.1.4.2	Indications	34
2.1.4.3	Effets indésirables	34
2.1.4.4	Influence des corticoïdes sur les déplacements dentaires orthodontiques	35
2.1.4.5	Conséquences cliniques en orthodontie	36

2.2 Régulateurs calciques	37
2.2.1 Bisphosphonates (BPs)	37
2.2.1.1 Présentation	37
2.2.1.2 Indications	37
2.2.1.3 Pharmacologie	37
2.2.1.4 Effets indésirables	39
2.2.1.5 Influence des bisphosphonates sur les déplacements dentaires orthodontiques.	39
2.2.1.6 Conséquences cliniques en orthodontie	42
2.2.1.6.1 Rapports de cas	42
2.2.1.6.2 Solutions suggérées	43
2.2.2 Parathormone, Tériparatide	44
2.2.2.1 Présentation	44
2.2.2.2 Indications	44
2.2.2.3 Effets indésirables	44
2.2.2.4 Influence de la parathormone et du tériparatide sur les déplacements dentaires orthodontiques .	45
2.2.2.5 Conséquences cliniques en orthodontie	45
2.2.3 Vitamine D	45
2.2.3.1 Présentation	45
2.2.3.2 Indications	46
2.2.3.3 Influence de la vitamine D sur les déplacements dentaires orthodontiques	46
2.2.3.4 Conséquences cliniques en orthodontie	46
2.2.4 Hormones thyroïdiennes	47
2.2.4.1 Présentation	47
2.2.4.2 Indications	47
2.2.4.3 Influence des hormones thyroïdiennes sur les déplacements dentaires orthodontiques	47
2.2.4.4 Conséquences clinique en orthodontie	48
2.2.5 Hormones sexuelles	48
2.2.5.1 Présentation	48
2.2.5.2 Indications	49
2.2.5.3 Effets indésirables	49
2.2.5.4 Influence des hormones sexuelles sur les déplacements dentaires orthodontiques	49
2.2.5.5 Conséquences cliniques en orthodontie	50
2.3 Agonistes et inhibiteurs des eicosanoïdes	51
2.3.1 Inhibiteurs des leucotriènes	51
2.3.1.1 Présentation	51
2.3.1.2 Indications	51
2.3.1.3 Influence des inhibiteurs des leucotriènes sur les déplacements dentaires orthodontique	52
2.3.1.4 Conséquences cliniques en orthodontie	52
2.3.2 Agonistes des prostacyclines	52
2.3.2.1 Présentation	52
2.3.2.2 Indications	52
2.3.2.3 Influence des agonistes de la prostacycline sur les déplacements orthodontiques	53
2.3.2.4 Conséquences cliniques en orthodontie	53
2.3.3 Agonistes des prostaglandines	53
2.3.3.1 Présentation	53
2.3.3.2 Indications	54
2.3.3.3 Influence des agonistes des prostaglandines sur les déplacements dentaires	54
2.3.3.4 Conséquences cliniques en orthodontie	55

2.4	Immunosuppresseurs	56
2.4.1	Présentation et indications	56
2.4.2	Effets indésirables.....	56
2.4.3	Influence des immunosuppresseurs sur les déplacements dentaires orthodontiques.....	56
2.4.4	Conséquences cliniques en orthodontie.....	56
2.5	Antihistaminiques	57
2.5.1	Présentation et indications	57
2.5.2	Effets indésirables.....	57
2.5.3	Influence des antihistaminiques sur les déplacements dentaires	57
2.5.4	Conséquences cliniques en orthodontie.....	57
2.6	Antiépileptiques	58
2.6.1	Présentation et indications	58
2.6.2	Effets indésirables.....	58
2.6.3	Influence des antiépileptiques sur les déplacements dentaires orthodontiques	58
2.6.4	Conséquences cliniques.....	58
2.7	Insuline	59
2.7.1	Présentation et indications	59
2.7.2	Effets indésirables.....	59
2.7.3	Influence du diabète et de l'insuline sur les déplacements orthodontiques.....	59
2.7.4	Conséquences cliniques en orthodontie.....	60
2.8	Fluor.....	61
2.8.1	Présentation et indications	61
2.8.2	Effets indésirables.....	61
2.8.3	Influence du fluor sur les déplacements dentaires orthodontiques	61
2.8.4	Conséquences cliniques en orthodontie.....	62
2.9	Tableau récapitulatif.....	63
Intérêt des prescriptions médicamenteuses en orthodontie		64
3	Intérêt des prescriptions médicamenteuses en orthodontie	65
3.1	Gestion de la douleur.....	65
3.1.1	La douleur en orthodontie.....	65
3.1.2	Mécanismes de la douleur en orthodontie	65
3.1.3	Intensité de la douleur selon le type de traitement	66
3.1.4	Durée de la douleur selon le type de traitement.....	66
3.1.5	Facteurs prédictifs de la douleur en orthodontie.....	67
3.1.6	Traitements de la douleur	68
3.1.6.1	Paracétamol	68
3.1.6.2	Anti-inflammatoire non stéroïdiens	68
3.1.7	Discussion.....	69
3.2	Gestion du risque infectieux	69
3.2.1	Patients à risque	70
3.2.2	Indications de l'antibioprophylaxie en orthopédie dento-faciale	70
3.2.3	Modalités de prescription de l'antibioprophylaxie	71
3.3	Demain, vers de nouvelles prescriptions ?.....	72

3.3.1	Pour accélérer les déplacements dentaires orthodontiques	72
3.3.1.1	Prostaglandines	72
3.3.1.2	Vitamine D	72
3.3.1.3	Parathormone	73
3.3.2	Pour diminuer les résorptions radiculaires	73
3.3.2.1	Définition	73
3.3.2.2	Médicaments diminuant les résorptions radiculaires	73
3.3.2.2.1	Bisphosphonates	73
3.3.2.2.2	Hormones thyroïdiennes	74
3.3.2.2.3	Fluor	75
3.3.2.2.4	Tétracyclines	75
3.3.2.2.5	Anti-inflammatoires	76
3.3.3	Pour stabiliser le résultat final	76
3.3.3.1	Définition	76
3.3.3.2	Médicaments diminuant la récurrence	76
3.3.3.2.1	Bisphosphonates	76
3.3.3.2.2	Statines	77
3.3.3.2.3	Vitamine D	78
Conclusion		79
Index des tableaux et illustrations		81
Annexe		83
Bibliographie		87

Introduction

Introduction

L'orthopédie dento-faciale est une discipline de l'art dentaire qui a pour objet :

- l'étude du développement de la face, des maxillaires et des dents ;
- l'analyse des anomalies de ce développement,
- la correction de ces anomalies ;

afin d'améliorer l'harmonie du visage et de la denture pour permettre un déroulement satisfaisant des fonctions (13, Bassigny, 1991).

Un traitement orthodontique consiste à appliquer de façon prolongée des forces sur une ou plusieurs dent(s) de manière à les déplacer et les repositionner. L'application d'une contrainte mécanique crée des zones de tension et de pression au sein des tissus parodontaux et entraîne un remodelage de l'os alvéolaire. Le processus de remodelage osseux, indispensable aux mouvements orthodontiques, peut être modifié par la prise de certains médicaments. Ainsi, les déplacements dentaires semblent être influencés par les médicaments consommés par les patients ou par les médicaments prescrits suite à la mise en place des dispositifs orthodontiques.

Avec le développement de l'orthodontie adulte, les orthodontistes sont de plus en plus confrontés à des patients consommant des médicaments de façon régulière. Le traitement de certaines maladies chroniques chez l'enfant engendre également la consommation de médicaments au long cours.

Ce travail a pour objectif de faire connaître à l'orthodontiste l'influence des médicaments qu'il prescrit sur les mouvements orthodontiques mais aussi et surtout de lui permettre de déterminer la faisabilité du traitement orthodontique, sa durée et la meilleure stratégie thérapeutique à adopter chez des patients médiqués.

Après des rappels sur les mécanismes du remodelage osseux et du déplacement dentaire provoqué, nous présenterons les résultats d'études menées sur les effets de divers médicaments sur les mouvements dentaires orthodontiques. Nous décrirons ensuite les prescriptions réalisées dans le cadre de la pratique de l'orthodontie avant d'aborder le rôle que pourraient jouer les médicaments à l'avenir dans l'amélioration des traitements orthodontiques et leur stabilisation.

Rappels

1 Rappels : Remodelage osseux et mouvements dentaires orthodontiques

1.1 Métabolisme osseux

1.1.1 Composition du tissu osseux

Le tissu osseux est un tissu conjonctif spécialisé constitué d'une substance organique minéralisée.

1.1.1.1 Matrice osseuse

La partie organique de cette matrice est composée de collagène auquel est liée la partie minérale. Les fibres de collagène de type I représentent 90% de cette matrice organique. Des protéines non collagéniques sont également présentes : l'ostéocalcine, l'ostéonectine, la fibronectine, la vitronectine, l'ostéopontine et des protéoglycanes.

Des cytokines et des facteurs de croissance sont aussi contenus dans la matrice extra cellulaire et représente 10% du tissu organique (25, Christenson, 1997; 111, Thomas *et coll.*, 2008).

La partie minérale représente près des deux tiers du poids de l'os et se compose de calcium, phosphate et carbonate sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite, de formule $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. On trouve également du magnésium, du sodium, du potassium, du manganèse et du fluor mais en moindre quantité (38, Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil *et coll.*, 2006).

1.1.1.2 Cellules osseuses

1.1.1.2.1 Les ostéoclastes

Les cellules de la lignée ostéoclastique dérivent de précurseurs hématopoïétiques circulants. Les ostéoclastes matures multinucléés résultent de la fusion de plusieurs préostéoclastes mononucléés.

Un ostéoclaste est donc une cellule contenant plusieurs noyaux. Il possède un équipement enzymatique important permettant l'acidification puis la dissolution de la phase minérale de la matrice osseuse. De plus, il présente une bordure en brosse au niveau de son pôle basal au contact de laquelle la matrice est résorbée (9, Audran *et coll.*, 2003).

1.1.1.2.2 Les ostéoblastes

Les ostéoblastes dérivent de précurseurs qui proviennent de cellules souches mésenchymateuses du stroma médullaire. Ces précurseurs ou cellules ostéoprogénitrices sont issues de cellules pluripotentes pouvant également se différencier en fibroblastes, en chondrocytes ou en adipocytes.

Les ostéoblastes matures sont des cellules mononucléées de forme cuboïdale. Ils sont alignés en une couche monocellulaire sur les surfaces osseuses (111, Thomas *et coll.*, 2008).

Les ostéoblastes synthétisent la matrice osseuse (ou tissu ostéoïde) et participent à sa minéralisation par le biais des enzymes phosphatases alcalines qu'ils produisent et qui permettent le dépôt de cristaux d'hydroxyapatite (9, Audran *et coll.*, 2003).

1.1.1.2.3 Les ostéocytes

Certains ostéoblastes matures se retrouvent « emprisonnés » au sein de la matrice minéralisée dans des logettes appelées ostéoplastes : ils deviennent alors des ostéocytes.

Les ostéocytes sont des cellules étoilées avec de longs prolongements cytoplasmiques qui cheminent au delà de l'ostéoplaste dans la matrice osseuse. Ainsi les ostéocytes sont reliés les uns aux autres mais aussi aux cellules de la surface osseuse, ostéoblastes et cellules bordantes (9, Audran *et coll.*, 2003). Ces jonctions intercellulaires permettent par conséquent la transmission d'informations chimiques et mécaniques.

Les ostéocytes étant sensibles aux stimuli mécaniques, il semble que leur principale fonction soit de réguler la formation osseuse dans un processus d'adaptation fonctionnelle ou en cas de micro fractures ; il s'agit d'un phénomène de mécanotransduction (38, Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil *et coll.*, 2006).

Les ostéocytes participent également à l'homéostasie phosphocalcique en assurant des échanges calciques entre le tissu osseux et le sang.

1.1.1.2.4 Les cellules bordantes

Les ostéoblastes ayant terminé leur fonction d'ostéogénèse se transforment en cellules bordantes. Il s'agit de cellules plates et allongées recouvrant la surface de l'os et se trouvant à l'état quiescent.

Unies aux ostéocytes, elles seraient capables, sous le signal de ces derniers, de déterminer le besoin de remodelage en un lieu précis et d'attirer les précurseurs ostéoclastiques en libérant des substances chimiotactiques reconnues par ces derniers (73, Manolagas, 2000).

Enfin, elles pourraient également être une source de cellules ostéoblastiques de réserve capables de se transformer en cellules ostéogéniques sous l'action de la parathormone (PTH) (32, Dobnig *et coll.*, 1995).

1.1.2 Remodelage osseux

L'os est un tissu dynamique en perpétuel remaniement. Le remodelage osseux est le résultat de l'activité de multiples unités cellulaires appelées « *Basal Multicellular Unit* » (BMU), au sein desquelles agissent les ostéoclastes qui résorbent l'os ancien, puis les ostéoblastes qui apposent un tissu ostéoïde qui se minéralisera ensuite. Ces cellules agissent de manière coordonnée selon une séquence précise décrite par Baron en 1975 (11, Baron, 1975): Activation, Résorption, Inversion, Formation. On parle de cycle ARIF.

1.1.2.1 Activation

C'est le point de départ du remaniement osseux. Lors de la phase de repos la surface de l'os est recouverte de cellules bordantes qui protègent l'os sous-jacent.

Lors de la phase d'activation, ces cellules se rétractent, dégradent la matrice collagénique et attirent par chimiotactisme des préostéoclastes sur la zone osseuse ainsi exposée. Ces préostéoclastes peuvent alors fusionner pour former des ostéoclastes multinucléés et s'ancrer sur la zone à résorber.

1.1.2.2 Résorption

Cette phase correspond à la destruction du tissu osseux par les ostéoclastes. Les ostéoclastes développent à leur pôle basal une bordure en brosse qui se lie fortement à l'os à résorber par l'intermédiaire d'intégrines formant ainsi une « chambre de résorption » hermétique.

Des ions H^+ produits par une anhydrase carbonique intracytoplasmique sont alors excrétés provoquant ainsi l'acidification et la dissolution de la phase minérale de la matrice osseuse. Parallèlement, des enzymes lysosomiales sont sécrétées (phosphatase acide, métallo-protéinases matricielles) afin d'assurer la dissolution de la phase organique.

L'os résorbé laisse progressivement place à une lacune de résorption ou lacune de Howship.

1.1.2.3 Inversion

Lorsque la lacune de résorption atteint une profondeur d'environ 60 μm , les ostéocytes sécrètent des prostacyclines inhibant la mobilité des ostéoclastes. Les ostéoclastes ont une durée de vie de 12 jours puis ils meurent par apoptose laissant alors place à des cellules mononuclées de type macrophagique qui régularisent le contour de la lacune et la prépare au comblement.

1.1.2.4 Formation

Les ostéoblastes sont recrutés au sein de la lacune et s'y organisent en une couche monocellulaire.

Ils synthétisent alors une matrice non minéralisée, appelée tissu ostéoïde, constituée de collagène de type I et de protéines non collagéniques, qui comble la lacune. Les ostéoblastes produisent également des enzymes phosphatases alcalines qui augmentent les concentrations en ions calcium et phosphates, aboutissant ainsi à la formation de cristaux d'apatite et assurant la calcification de la matrice.

Vient enfin une phase de quiescence pendant laquelle la minéralisation secondaire de la matrice est achevée.

1.1.3 Régulation du remodelage osseux

1.1.3.1 Facteurs systémiques

1.1.3.1.1 Hormones calciotropes

- Parathormone (PTH) (53, Ishizuya *et coll.*, 1997)

La parathormone ou hormone parathyroïdienne (PTH) est une hormone peptidique, hypercalcémiante, sécrétée par les glandes parathyroïdes. La PTH joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme phospho-calcique ; ses effets sont complexes, dépendants de la dose et du mode d'administration.

D'une manière générale, elle favorise l'ostéolyse qui permet la libération de Ca dans le sang :

- La PTH se fixe sur un récepteur membranaire des précurseurs des ostéoclastes et induit la libération de facteurs solubles qui agissent sur une cellule souche pour aboutir à un pré-ostéoclaste.
- Elle inhibe la sécrétion d'ostéoprotégérine (OPG) et active l'expression de RANKL favorisant ainsi l'activation des pré-ostéoclastes.
- La PTH a aussi un effet anabolique sur l'os en stimulant la prolifération des ostéoblastes lorsqu'elle est administrée de façon intermittente.

- Vitamine D active ou 1,25-(OH)₂D₃ ou calcitriol (108, Suda *et coll.*, 2003)

Elle régule l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation du squelette en stimulant l'absorption digestive du calcium et du phosphate.

La vitamine D agit également directement sur les ostéoblastes en stimulant l'expression des gènes de la phosphatase alcaline, de l'ostéocalcine et du collagène de type I.

La vitamine D active la différenciation et la maturation des ostéoblastes.

À doses physiologiques, l'effet est anabolique : les ostéoblastes sécrètent la matrice osseuse et l'expression de RANKL par la PTH est inhibée.

À doses plus importantes, l'effet est inverse : on assiste à une augmentation de l'expression de RANKL activant la différenciation et la prolifération des ostéoclastes qui vont alors détruire l'os et permettre la mobilisation du calcium.

- Calcitonine

La calcitonine est une hormone hypocalcémiant sécrétée par la glande thyroïde. L'effet hypocalcémiant de cette hormone s'explique par une diminution de la libération de calcium par l'os du fait de l'action anti résorptive de la calcitonine. Cette dernière agit directement sur les ostéoclastes en diminuant leur mobilité et en accélérant leur apoptose. L'activité de résorption des ostéoclastes est donc inhibée par la calcitonine (111, Thomas *et coll.*, 2008).

1.1.3.1.2 Autres hormones systémiques

- Hormones sexuelles

Les œstrogènes sont les principaux régulateurs hormonaux du niveau de remodelage du tissu osseux indépendamment du sexe. Ils entraînent alors une inhibition de la synthèse par les ostéoblastes de cytokines telles que IL-1 ou IL-6 impliquées dans l'activation des ostéoclastes. Les œstrogènes sont donc de puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique (111, Thomas *et coll.*, 2008).

Les androgènes ont un rôle anabolique important et semblent avoir un rôle propre dans l'acquisition de la masse osseuse (111, Thomas *et coll.*, 2008).

En présence de progestérone, la différenciation et la prolifération des ostéoblastes sont stimulées. La progestérone favorise donc également la formation osseuse (99, Sarfati *et coll.*, 2009).

- Hormones thyroïdiennes

Durant la période postnatale, les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et contrôlent la maturation et la différenciation osseuse. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance qui favorise la chondrogenèse et la croissance du cartilage. Les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et l'ossification du cartilage.

Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse, l'hyperthyroïdie s'accompagnant d'un risque d'ostéoporose (111, Thomas *et coll.*, 2008).

- Hormone de croissance

L'hormone de croissance est sécrétée par l'hypophyse. Elle stimule la synthèse d'IGF-1 qui conduit à une augmentation de la différenciation ostéoblastique et une diminution de la dégradation du

collagène. Ainsi, l'hormone de croissance a un effet stimulateur sur la formation osseuse (111, Thomas *et coll.*, 2008).

1.1.3.2 Facteurs locaux (111, Thomas *et coll.*, 2008)

1.1.3.2.1 Facteurs de croissance

- Transforming growth factor bêta (TGF- β)

Le TGF β est un facteur de croissance stocké dans la matrice osseuse. Il a une action chimiotactique sur les précurseurs ostéoblastiques au niveau des sites de réparation et d'inflammation.

Près d'un tiers de la famille des TGF- β est représenté par les *bone morphogenetic proteins* (BMP). Les BMP 2, 4 et 7 induisent la différenciation de cellules mésenchymateuses vers les voies ostéochondrocytaire et ostéoblastiques.

- Insulin-like growth factor (IGF)

Les IGF sont des hormones intervenant dans la formation du tissu osseux. IGF-1 stimule la prolifération des ostéoblastes et leur différenciation.

- Fibroblast growth factor (FGF)

Les FGF sont des protéines qui activent la migration et la multiplication de cellules cibles. Ils sont synthétisés par les ostéoblastes et stockés dans la matrice extracellulaire. Les FGF augmentent la prolifération des ostéoblastes ainsi que la production d'ostéocalcine et de phosphatase alcaline.

1.1.3.2.2 Cytokines

- Prostaglandines

Les prostaglandines sont produites localement par les ostéoblastes grâce à l'expression de prostaglandines synthases, autrement appelées cyclo-oxygénases (COX1 et COX2).

Les ostéoblastes synthétisent principalement la prostaglandine E2 (PGE2) qui en fonction de la dose et du mode d'administration peut stimuler ou au contraire inhiber la formation et la résorption osseuse.

- Tumor necrosis factor alpha (TNF- α)

TNF- α est synthétisé par les cellules monocytaires et notamment les cellules ostéoblastiques. Il augmente la production d'ostéoclastes multinucléés et stimule ainsi la résorption osseuse.

- Les Interleukines 1 (IL-1), 6 (IL-6), et 11 (IL-11)

L'IL-1 est synthétisée par les monocytes et les cellules ostéoblastiques ou stromales. Elle favorise le recrutement des ostéoclastes, stimule leur activité et retarde leur apoptose. L'IL-1 est donc un puissant stimulateur de la résorption osseuse.

L'IL-6 est synthétisée par les cellules monocytaires, les macrophages, les cellules stromales ou les ostéoblastes. L'IL-6 active la résorption osseuse en stimulant l'expression par les cellules ostéoblastiques de facteurs qui déclenchent la différenciation et la prolifération des ostéoclastes. L'IL-6 agit aussi directement sur les précurseurs ostéoclastiques hématopoïétiques pour activer leur différenciation en ostéoclastes.

L'IL-11 est produite par les cellules de la moelle. Elle stimule la formation d'ostéoblastes à partir

des cellules souches mésenchymateuses du stroma médullaire. L'action de l'IL-11 sur les os s'effectue en stimulant la différenciation et la prolifération des ostéoblastes.

- Interferon gamma (IFN- γ)

L'IFN- γ empêche la formation et la maturation des ostéoclastes. Il s'agit donc d'un inhibiteur de la résorption osseuse.

1.1.3.2.3 Système RANK-L, RANK, Ostéoprotégérine (OPG) (119, Yamaguchi, 2009)

Le système RANK-L/OPG est le médiateur de la communication intercellulaire entre ostéoblastes et ostéoclastes, ainsi, il joue un rôle décisif dans le contrôle de l'ostéoclastogénèse.

RANK-L est une protéine synthétisée par les ostéoblastes. Sa principale action est de stimuler la différenciation des ostéoclastes, leur maturation et d'en inhiber l'apoptose. Cette différenciation ostéoclastique a lieu lorsque RANK-L se lie au récepteur RANK présent à la surface des ostéoclastes

L'ostéoprotégérine est synthétisée par les cellules de la lignée ostéoblastique. L'OPG est appelée également « récepteur leurre » car elle se lie à RANK-L et empêche son action, ainsi elle inhibe la différenciation, la survie et la fusion des précurseurs des ostéoclastes. De plus, elle inactive les ostéoclastes matures et accélère leur apoptose.

L'OPG et RANK-L ont donc des effets inverses sur l'ostéoclastogénèse et sont les clés du système agoniste-antagoniste qui régule tout le devenir des ostéoclastes.

Toutes les hormones et les facteurs locaux qui agissent sur les ostéoclastes et sur leur activité ont une action sur le système RANK-L, RANK, OPG :

- La PTH inhibe la sécrétion de l'OPG et active l'expression de RANK-L.
- La 1,25(OH) $_2$ D $_3$, à dose physiologique, inhibe la stimulation de l'expression de RANK-L par la PTH et donc augmente la formation osseuse. À dose élevée, supra physiologique, la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ au contraire, augmente l'expression de RANK-L en présence de PTH et accélère la résorption osseuse.
- Les cytokines inflammatoires, IL-1, IL-6 et TNF- α augmentent le nombre et l'activité des ostéoclastes en stimulant la synthèse de RANK-L.
- Les glucocorticoïdes stimulent l'expression de RANK-L.
- Le TGF- β , les œstrogènes et les BMPs augmentent l'expression de l'OPG.

1.1.3.3 Tableau récapitulatif

		Recrutement des ostéoclastes	Activité des ostéoclastes	Recrutement des ostéoblastes	Activité des ostéoblastes
HORMONES	Parathormone	↑	↑	↑	↓
	Vitamine D	↑	↑	-	↓
	Calcitonine	↓	↓	-	-
	Glucocorticoïdes	-	-	↓	↓
	Hormones thyroïdiennes	↑	↑	-	-
	Hormones de croissance	-	-	↑	↑
	œstrogènes	-	↓	↑	↑
FACTEURS	FGF	-	-	↑	-
DE	TGF-β	↓	↑	↑	↑
CROISSANCE	IGF-1	-	-	↑	↑
CYTOKINES	IL-1	↑	↑	↑	↓
	PGE2	-	↑↓	↑↓	↑↓
	TNF-α	↑	↑	↑	↓
	IFN-γ	↓	↓	↓	↓
	IL-6	↑	-	-	-
	IL-11	-	-	↑	↑

↑ : augmente ; ↓ : diminue ; - : sans effet ; ↑↓ : effets multiples selon les doses et les systèmes de culture

Figure 1 : Effets des facteurs systémiques et locaux sur le tissu osseux

1.2 Mécanismes des déplacements orthodontiques

Une dent soumise à une force mécanique réagit biologiquement afin de diminuer les contraintes subies et de retrouver une situation d'équilibre physiologique. L'application de forces orthodontiques entraîne un remodelage des tissus dentaires et parodontaux, notamment le ligament alvéolo-dentaire et l'os alvéolaire.

1.2.1 Cinétique du déplacement dentaire

En 1962, Burstone a proposé de décomposer le déplacement dentaire orthodontique en trois phases (23, Burstone, 1962). Une phase initiale, une phase de latence et une phase de post latence.

La phase initiale se caractérise par un mouvement rapide, suivant de façon immédiate l'application de la force et correspondant au déplacement de la dent dans son alvéole. La phase de latence qui s'ensuit présente peu, voire pas de mouvement dentaire du fait de la hyalinisation du ligament alvéolo-dentaire du côté en pression. Enfin, durant la période de post latence, le taux de déplacement augmente graduellement ou subitement en fonction de l'intensité de la force.

1.2.2 Phase initiale

Dès l'application d'une force, un déplacement dentaire immédiat est apparent. Il correspond à une compression du tissu conjonctif desmodontal et du lit vasculaire. Deux principales théories ont été proposées pour expliquer l'initiation des mouvements orthodontiques.

1.2.2.1 Théorie de la « pression-tension »

Les études histologiques du parodonte conduites par Oppenheim (85, Oppenheim, 1911) ont abouti à la proposition de la théorie « pression-tension ». Il différencie un côté mis en pression et un côté mis en tension.

Le « côté pression » présente un ligament alvéolo-dentaire désorganisé, une diminution de la synthèse des fibres de collagène et de la multiplication cellulaire à cause de l'ischémie engendrée par les contraintes. Du « côté tension », l'espace desmodontal s'élargit, la prolifération cellulaire est stimulée par l'étirement des fibres desmodontales.

L'auteur a également montré une corrélation entre la réponse cellulaire et la force appliquée.

Schwartz (1932) a proposé de ne pas excéder une pression de 20 à 25 g/cm² de surface de racine afin de ne pas excéder la pression artérielle, ce qui pourrait entraîner une nécrose parodontale (65, Krishnan *et coll.*, 2006; 68, Le Gall *et coll.*, 2010).

Ces travaux concluent que l'application d'une force trop élevée provoque une pression importante entre l'os et la dent, entraînant l'apparition de zones hyalines. En 1959, Reitan (93, Reitan, 1959) vient nuancer cette conclusion en montrant que l'application d'une force aussi faible soit-elle engendre dans tous les cas un certain degré de hyalinisation.

1.2.2.2 Théorie du « fléchissement de l'os alvéolaire »

Développée par Farrar en 1888, la théorie du fléchissement de l'os alvéolaire explique que lors de l'application d'une force orthodontique à une dent, celle-ci est également transmise aux tissus environnants (65, Krishnan *et coll.*, 2006).

Ainsi la force entraîne une déformation de l'os, de la dent et des structures du desmodonte.

La déformation osseuse entraîne alors un remodelage de l'os au sein de la lamina dura, des alvéoles dentaires et à la surface des trabécules de l'os alvéolaire (65, Krishnan *et coll.*, 2006).

Les ostéocytes agissent en véritables mécanorécepteurs au sein de l'os car ils détectent toute déformation mécanique. Ainsi, la courbure de l'os induite par l'application d'une force orthodontique active les ostéocytes, ce qui peut expliquer la résorption osseuse impliquée dans les déplacements dentaires (77, Meikle, 2006).

1.2.3 Phase de latence

1.2.3.1 Formation de la zone hyaline

L'application d'une force sur la dent entraîne un rétrécissement de l'espace desmodontal du côté en pression. Ce rétrécissement conduit à la compression du ligament alvéolo-dentaire et à un écrasement vasculaire. On assiste ensuite à la compression de faisceaux de collagène qui vont alors chasser les cellules et la substance fondamentale en dehors de l'espace desmodontal. La zone en pression devient alors uniquement constituée de fibres de collagène tassées, présentant un aspect vitrifié au microscope. Cette zone correspond à la zone hyaline. L'existence de la zone hyaline entraîne une perte de temps dans le mouvement dentaire car le déplacement ne peut reprendre que lorsque l'os face à la zone hyaline est totalement résorbé (10, Baron, 1975).

1.2.3.2 Notion de force optimale

La présence d'une zone hyaline résulte d'une dégénérescence des tissus non vascularisés car la pression est trop forte et la vascularisation est rendue impossible. Ce phénomène de hyalinisation a conduit de nombreux auteurs à se poser la question de l'intensité de la force à utiliser.

Une force optimale, qui permettrait d'obtenir une grande vitesse de déplacement dentaire sans dommage tissulaire, semblerait être celle précédant le seuil à partir duquel commenceraient les phénomènes de hyalinisation. Proffit définit la force optimale comme étant celle suffisante pour stimuler l'activité cellulaire sans oblitérer les vaisseaux sanguins du ligament. Il a établi une liste des forces à appliquer en fonction du mouvement désiré qui met en évidence la notion de force légère puisque selon lui, aucune force exercée ne doit dépasser 150g (92, Proffit, 1992).

1.2.4 Phase de post latence

L'application d'une force sur la dent conduit au remodelage de l'os qui l'entoure afin de rétablir l'épaisseur desmodontale. Pour que le remaniement osseux s'effectue, le stress mécanique doit être transformé en réponse cellulaire. On assiste à la perception du signal mécanique par les cellules, puis à la transduction de ce signal mécanique en signal biochimique et enfin à la transmission du signal biochimique aux cellules effectrices (117, Wise *et coll.*, 2008).

1.2.4.1 Perception et transformation de la force en signal biochimique

La conversion de la contrainte mécanique en signal biochimique fait appel à deux mécanismes principaux : la mécanotransduction et la réaction inflammatoire. Un phénomène de piézoélectricité pourrait également être impliqué dans ce processus.

1.2.4.1.1 Mécanotransduction

La « mécanotransduction » est le processus par lequel les cellules d'un organisme convertissent les stimuli mécaniques de leur environnement en messages électriques, biochimiques, ou génétiques.

Les ostéocytes sont désignés comme les cellules les plus impliquées dans le phénomène de mécanotransduction au sein de l'os (117, Wise *et coll.*, 2008) alors que cette fonction est dévolue aux fibroblastes dans le ligament alvéolodentaire.

L'application d'une force induit une polarisation des tissus à la suite de la courbure de l'os alvéolaire. On assiste à des variations structurelles et fonctionnelles des protéines de la matrice extra-cellulaire, du cytosquelette et des membranes cellulaires qui deviennent plus perméables à l'entrée d'ions calcium par les canaux ioniques (68, Le Gall *et coll.*, 2010).

Les protéines du cytosquelette sont liées à la matrice extracellulaire par des intégrines. Cette connexion transmet ainsi la contrainte mécanique exercée au sein de la matrice extra-cellulaire au cytosquelette et permet la déformation mécanique des cellules ainsi que l'activation de protéines initiant de nombreuses voies de signalisation intracellulaires (50, Henneman *et coll.*, 2008).

1.2.4.1.2 Réaction inflammatoire

Elle résulte de l'atteinte tissulaire générée par l'application d'une force orthodontique.

La phase initiale du déplacement engendre une gêne et une sensation douloureuse du fait de l'écrasement des fibres nerveuses (68, Le Gall *et coll.*, 2010). Les fibres nerveuses périphériques relarguent alors des neuropeptides. En plus de leur rôle de neurotransmetteur, les neuropeptides agissent en tant que vasodilatateurs. Ils augmentent le flux sanguin et stimulent la migration des leucocytes en dehors des capillaires ce qui conduit à la production de nombreuses cytokines (65, Krishnan *et coll.*, 2006; 74, Masella *et coll.*, 2006).

La déformation mécanique des cellules osseuses entraîne des changements structuraux au sein de la membrane cellulaire. L'acide arachidonique qui constitue la membrane cellulaire se retrouve exposé, il est alors transformé en thromboxane A₂ et en prostaglandines (77, Meikle, 2006). Des taux élevés de PGE₂ sont retrouvés dans le ligament alvéolodentaire au cours des mouvements orthodontiques (117, Wise *et coll.*, 2008).

Les neurotransmetteurs, les cytokines et les prostaglandines jouent le rôle de premiers messagers et se lient aux récepteurs membranaires des cellules ligamentaires et osseuses (68, Le Gall *et coll.*, 2010).

1.2.4.1.3 Piézoélectricité

La piézoélectricité est observée dans les matériaux à structure cristalline, au sein desquels la déformation d'un cristal entraîne un flux électrique résultant du déplacement d'électrons d'une maille cristalline à une autre (65, Krishnan *et coll.*, 2006).

La flexion de l'os alvéolaire différencie deux faces ; une concave, électronégative, qui stimulerait l'activité ostéoblastique et une, convexe, qui au contraire stimulerait l'activité ostéoclastique. Ces courants électriques pourraient être à l'origine de la circulation d'ions au travers des membranes cellulaires (68, Le Gall *et coll.*, 2010).

1.2.4.2 Transmission du signal biochimique aux cellules effectrices (65, Krishnan *et coll.*, 2006; 68, Le Gall *et coll.*, 2010; 117, Wise *et coll.*, 2008)

En 1958, Sutherland et Rall ont établi le concept de second messenger, selon lequel, un premier messenger en se liant à un récepteur membranaire spécifique conduit à la synthèse d'un second messenger. Ce messenger secondaire, en interagissant avec des enzymes intra-cellulaires, peut alors entraîner une

cascade de réactions débouchant sur une réponse cellulaire. Deux voies de signalisation principales sont identifiées, la voie des AMP et GMP cycliques et la voie du phosphatidyl inositol (PI).

- Voie de l'AMPc et du GMPc

Les stimuli mécaniques ou les hormones activent des récepteurs membranaires couplés à une protéine G. Une fois activée, cette protéine stimule les enzymes adénylate cyclase et guanylate cyclase qui induisent respectivement la synthèse de l'AMPc et du GMPc. L'AMPc et le GMPc sont présents au sein des cellules osseuses et représentent deux messagers secondaires associés au remodelage osseux. L'AMPc conduit à l'activation de protéines kinases qui régulent l'activité enzymatique intracellulaire. Le GMPc joue quand à lui un rôle dans la synthèse des acides nucléiques.

- Voie du phosphatidyl inositol (PI)

Le phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP₂) est un phospholipide membranaire, dont l'hydrolyse par les phospholipases C, activée par les récepteurs membranaires fait apparaître des seconds messagers : diglycérines ou di-acyl-glycerol (DAG) et inositol 1,4,5,-triphosphate (IP₃). Cette réaction mène au relargage du calcium intracellulaire stocké dans les organites cytoplasmiques. L'IP₃ a également un pouvoir mitogène en stimulant la synthèse d'ADN. La phosphorylation de l'IP₃ en IP₄ entraîne une régulation de l'entrée de calcium au niveau des canaux ioniques membranaires. Enfin les diglycérines favorisent la prolifération cellulaire en activant une protéine kinase agissant sur la transcription.

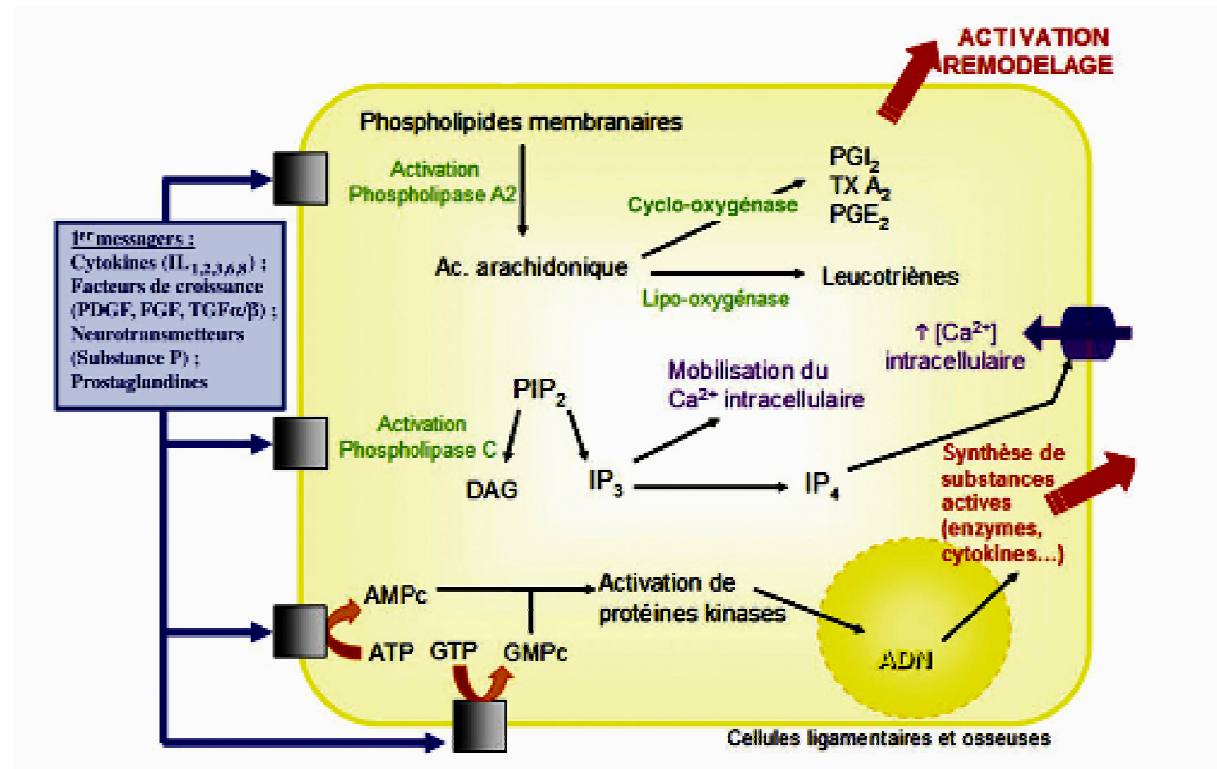


Figure 2 : Voies de signalisation intracellulaires consécutives à l'application d'une force (68, Le Gall *et coll.*, 2010)

1.2.4.3 Réponse cellulaire

La théorie « pression/tension » suggère que les cellules progénitrices du desmodonte soumises à une contrainte mécanique se différencient en ostéoclastes du côté pression et en ostéoblastes du côté tension, impliquant respectivement la résorption et l'apposition osseuse (74, Masella *et coll.*, 2006).

1.2.4.3.1 Côté en tension

Les effets du déplacement dentaire mécanique initial de la dent dans son alvéole se résument essentiellement à un élargissement desmodontal (10, Baron, 1975).

Par le biais de la mécanotransduction, les cellules du ligament alvéolodentaire, et particulièrement les fibroblastes, se retrouvent mises en tension et synthétisent des cytokines à l'origine de la dégradation de la matrice extra-cellulaire. On assiste, du fait de cette destruction, à un élargissement des espaces vasculaires avec la prolifération de capillaires sanguins (68, Le Gall *et coll.*, 2010).

Le déplacement mécanique initial induit une vague importante de mitoses au sein du desmodonte et les cellules mésenchymateuses indifférenciées qui en sont issues empruntent la voie ostéoblastique. Les ostéoblastes synthétisent alors la matrice ostéoïde et d'autres protéines structurales au contact de l'os alvéolaire.

La déformation du cytosquelette des fibroblastes suite à l'étirement du desmodonte permet l'activation de facteurs de transcription de gènes déterminants dans la différenciation ostéoblastique. Le facteur de transcription Cbfa1 est un marqueur précoce de cette différenciation ostéoblastique et par conséquent, un marqueur de la formation osseuse. Le facteur de transcription codant pour l'ostéocalcine contrôle quant à lui la formation osseuse en inhibant l'activité ostéoblastique (68, Le Gall *et coll.*, 2010).

Les ostéoblastes présentent de nombreux récepteurs membranaires disponibles pour l'ancrage des protéines. Les BMPs se lient à ces récepteurs, déclenchant une voie de signalisation qui stimule la différenciation des cellules ostéoprogénitrices en ostéoblastes et augmente leur activité. L'hormone de croissance se lie également aux récepteurs membranaires des ostéoblastes et stimule la formation osseuse (74, Masella *et coll.*, 2006).

1.2.4.3.2 Côté en pression

Pour que les mouvements dentaires puissent se poursuivre, le mur hyalin doit être résorbé par les cellules de la lignée ostéoclastique. L'élimination de la zone hyaline se fait à partir des zones latérales ligamentaires où la compression est moindre et où les cellules sont toujours présentes et actives. On assiste à deux phases de résorption successive: la résorption latérale directe qui résorbe la lame criblée grâce aux ostéoclastes entourant la zone hyaline puis la résorption frontale directe qui se produit après destruction de la zone hyaline. En parallèle, une résorption indirecte s'organise en regard de la zone hyaline à distance du desmodonte qui va rejoindre le front de résorption latérale directe. Les ostéoclastes résorbent donc le mur alvéolaire puis la lame criblée par voie centripète (10, Baron, 1975).

L'arrêt de la force s'exerçant sur la dent entraîne la disparition des ostéoclastes qui sont remplacés par les ostéoblastes. Ces derniers forment la matrice ostéoïde qui est ensuite minéralisée par les ostéocytes du côté pression.

Après cette période de mouvement dentaire on assiste à un phénomène d'adaptation cellulaire au cours duquel, l'activité cellulaire et donc le rythme du remodelage osseux sont augmentés. C'est ce que Frost a appelé le « *Regional Activity Phenomenon* » (RAP) (68, Le Gall *et coll.*, 2010).

À l'issue du déplacement dentaire, l'activité cellulaire est régulée afin d'avoir une quantité d'ostéoblastes et d'ostéoclastes adaptée au maintien de l'homéostasie osseuse.

1.2.5 Schéma récapitulatif

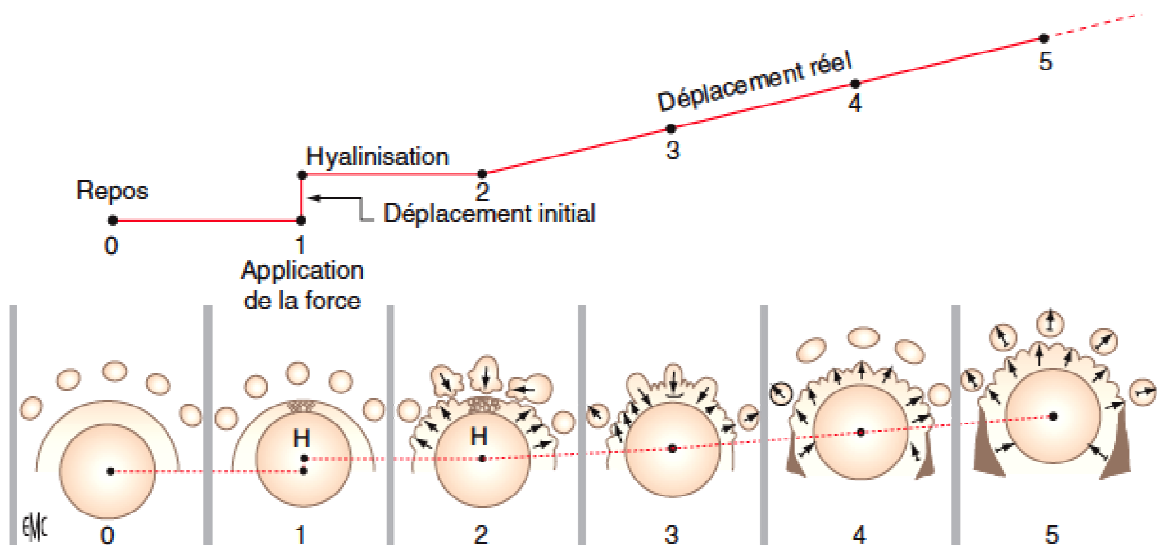


Figure 3 : Correspondance entre la courbe de déplacement et les différents stades morphologiques de la réaction osseuse (10, Baron, 1975)

Lors de l'application d'une force horizontale, on observe un déplacement initial qui comprime le desmodonte et déforme l'os alvéolaire : il y a formation d'une zone hyaline (stade 1, H). Au stade 2, la résorption indirecte endostée et la résorption latérale directe se déroulent ; le déplacement dentaire est arrêté jusqu'à ce que la zone osseuse faisant face à la zone hyaline soit détruite par la résorption indirecte (stade 3). Le mouvement reprend alors et une apposition endostée ($\rightarrow$) à lieu à distance (stades 4 et 5).

Influence des médicaments sur les mouvements dentaires orthodontiques

2 Influence des médicaments sur les mouvements dentaires orthodontiques

2.1 Antalgiques et anti-inflammatoires

2.1.1 Paracétamol

2.1.1.1 Présentation

Le paracétamol fait partie des antalgiques antipyrétiques non salicylés, c'est le médicament le plus prescrit en France.

Le mécanisme d'action complet du paracétamol reste inconnu. Cependant, il a été démontré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central. Le paracétamol agirait en inhibant la production de prostaglandines impliquées dans les processus de la douleur et de la fièvre, par le biais d'une action inhibitrice sur l'enzyme prostaglandine H₂ synthase. Le paracétamol n'aurait pas d'action directe sur la COX-1 et la COX-2 qui permettent la synthèse de prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire. On soupçonne l'existence d'une nouvelle isoenzyme, la COX-3, sur laquelle agirait spécifiquement le paracétamol et qui expliquerait pourquoi le paracétamol réduit la fièvre et la douleur tout en étant dénué d'activité anti-inflammatoire et antiplaquettaire (12, Bartzela *et coll.*, 2009; 44, Gonzales *et coll.*, 2009).

2.1.1.2 Indications (115, Vidal, 2011)

Le paracétamol est particulièrement indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs aiguës ou chroniques, d'intensité légère à modérée. Il s'agit d'un antalgique de palier 1 selon la classification de l'OMS.

Le paracétamol est également utilisé pour le traitement symptomatique de la fièvre, en particulier chez l'enfant chez qui il constitue l'antipyrétique de première intention.

2.1.1.3 Effets indésirables

Le paracétamol a l'avantage d'avoir peu de contre-indications, de pouvoir être prescrit à tout âge et d'être dénué d'effets indésirables sérieux lorsqu'il est utilisé à la posologie recommandée.

En revanche, un surdosage provoque une cytolyse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort.

2.1.1.4 Influence du paracétamol sur les déplacements dentaires orthodontiques

L'effet du paracétamol sur les mouvements dentaires orthodontiques chez le lapin a été étudié pour une dose de 1g par jour (95, Roche *et coll.*, 1997). Avec une force de 100g exercée sur les molaires l'auteur n'a pas constaté d'influence du paracétamol sur les mouvements orthodontiques. Les déplacements dentaires des lapins ayant reçu du paracétamol sont similaires à ceux du groupe témoin.

Dans une autre étude, des cochons d'inde sont soumis à l'administration de 200mg par kilo de paracétamol toutes les douze heures (61, Kehoe *et coll.*, 1996). L'auteur note une diminution de la concentration de PGE2 sécrétée au sein du desmodonte qui met en évidence un possible effet anti-inflammatoire du paracétamol. Il observe également que le traitement par paracétamol n'a pas d'incidence sur les mouvements orthodontiques.

De même, Arias a montré qu'une administration de 400mg par kilo et par jour de paracétamol chez le rat n'influence pas le déplacement d'incisives soumises à une force de 35g (7, Arias *et coll.*, 2006).

2.1.1.5 Conséquences cliniques en orthodontie

Plusieurs auteurs ont étudié les effets de l'administration systémique de paracétamol sur les mouvements dentaires orthodontiques (7, Arias *et coll.*, 2006; 61, Kehoe *et coll.*, 1996; 95, Roche *et coll.*, 1997; 105, Stabile *et coll.*, 2009). Toutes ces études montrent que le paracétamol n'a aucune influence sur les déplacements dentaires orthodontiques.

De nombreuses études ont d'autre part démontré l'efficacité du paracétamol dans la lutte contre la douleur induite par les traitements d'orthodontie (19, Bradley *et coll.*, 2007; 88, Polat *et coll.*, 2005; 105, Stabile *et coll.*, 2009).

2.1.2 Morphine

2.1.2.1 Présentation

La morphine est un alcaloïde de l'opium issu du pavot. La morphine réduit la douleur en agissant sur le cerveau pour augmenter la tolérance à la douleur.

2.1.2.2 Indications (115, Vidal, 2011)

La morphine est un antalgique de palier 3 selon la classification de l'OMS. Elle est utilisée dans le traitement des douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveaux plus faibles.

2.1.2.3 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de la morphine se manifestent par des troubles digestifs, nausées ou vomissements, surtout en début de traitement. La morphine peut également entraîner une somnolence avec des sensations de vertiges. En cas de surdosage, la morphine peut mener à une détresse respiratoire.

2.1.2.4 Influence de la morphine sur les déplacements dentaires orthodontiques

Akhoundi a étudié en 2010 les effets de la morphine sur les mouvements orthodontiques chez des rats sur lesquels un coil spring est inséré entre les incisives et les premières molaires maxillaires (5, Akhoundi *et coll.*, 2010). L'administration de morphine entraîne une diminution significative des déplacements dentaires en comparaison avec le groupe témoin. L'auteur conclue que la morphine diminue les mouvements orthodontiques chez le rat.

2.1.2.5 Conséquences cliniques en orthodontie

Les résultats de cette étude montrent un effet inhibiteur de la morphine sur les déplacements dentaires.

2.1.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments ayant une action anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique.

Tous les AINS ont un mode d'action commun : l'inhibition de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX). Il existe deux isoformes de la COX qui, schématiquement, permettent la synthèse, par l'organisme, de prostaglandines aux propriétés différentes (2, AFSSAPS, 2004) :

- La COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastroduodénale (contrôle de la sécrétion acide et production de mucus protecteur) et à l'agrégation plaquettaire (effet proagrégant) ;
- La COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet antiagrégant).

Il existe de très nombreux AINS qui peuvent être classés selon le degré de sélectivité (et donc d'inhibition) de l'AINS pour l'une ou l'autre COX. On distingue alors quatre catégories :

- Les inhibiteurs préférentiels de la COX-1 représentés par les salicylates ;
- Les inhibiteurs non spécifiques de la COX, ce sont les AINS classiques représentés par les acides arylalcanoïques et les acides arylpropioniques ;
- Les inhibiteurs préférentiels de la COX-2 représentés par les oxicams ;
- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 représentés par les coxibs.

2.1.3.1 Salicylates

2.1.3.1.1 Présentation

Les salicylates sont des médicaments fabriqués à partir de l'acide salicylique. L'acide acétylsalicylique ou aspirine en est le principal représentant. L'aspirine est le premier AINS à avoir été découvert et il est le plus utilisé dans le monde.

L'aspirine inhibe les prostaglandines et les thromboxanes en inhibant de façon irréversible les enzymes cyclo-oxygénases et plus particulièrement COX-1. L'aspirine est différente des autres AINS qui inhibent de façon réversible cette enzyme.

2.1.3.1.2 Indications (115, Vidal, 2011)

L'aspirine possède des propriétés antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégante plaquettaire.

C'est un médicament qui, à doses faibles, de l'ordre de 50 à 150 mg/jour, réduit la fréquence des thromboses cérébrales et cardiaques et inhibe la croissance des tumeurs coliques et à doses plus élevées, 500 mg par prise, est efficace comme antalgique

L'aspirine est utilisée dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Elle est également prescrite en cas de rhumatisme inflammatoire ou de rhumatisme articulaire aigu chez l'enfant. L'aspirine est enfin administrée comme fluidifiant sanguin pour

prévenir l'apparition ou les récurrences de maladies cardiovasculaires provoquées par un caillot de sang dans une artère (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

2.1.3.1.3 Effets indésirables

L'aspirine provoque essentiellement des effets indésirables gastro-intestinaux, notamment des ulcères gastriques.

L'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine est à l'origine de syndromes hémorragiques (épistaxis, gingivorragies, purpura...) avec augmentation du temps de saignement. Cette action persiste 4 à 8 jours après l'arrêt de l'aspirine. Elle peut créer un risque hémorragique en cas d'intervention chirurgicale.

2.1.3.1.4 Influence de l'aspirine sur les déplacements dentaires orthodontiques

Arias a étudié l'administration systémique de 100mg par kilo d'aspirine sur les déplacements d'incisives de rats soumises à une force de 35g (7, Arias *et coll.*, 2006). Dans cette étude, il met en évidence une diminution du nombre d'ostéoclastes et des mouvements dentaires chez les rats ayant reçu de l'aspirine.

L'administration topique de 17,5 ou 35mg par kilo et par jour d'aspirine chez le rat entraîne également une diminution du déplacement des molaires soumises à des forces de 50 ou 100g (63, Kleber *et coll.*, 1991).

L'étude de Wong (118, Wong *et coll.*, 1992) menée sur des cochons d'Inde conclue que l'administration par voie orale de 65mg par kilo et par jour d'aspirine ne modifie pas les déplacements dentaires. Cette étude est donc en contradiction avec les résultats d'Arias et de Kleber. Cependant, la dose d'aspirine utilisée par Wong semble insuffisante pour éliminer la douleur chez de tels animaux dont le métabolisme basal est plus rapide que celui de l'homme (7, Arias *et coll.*, 2006). De plus la force exercée sur les incisives des cochons d'Inde est de 8g or il semble que ce soit insuffisant. En effet, avec une force de 8g il est probable que les mouvements dentaires soient si limités qu'aucune différence ne puisse être détectée.

2.1.3.1.5 Conséquences cliniques en orthodontie

L'aspirine est efficace dans la gestion de la douleur orthodontique mais elle semble ralentir les déplacements dentaires.

L'effet antiagrégant plaquettaire de l'aspirine entraîne un risque hémorragique qui pourrait se manifester lors d'extractions dentaires ou des procédures de dégagement des dents incluses. L'utilisation d'aspirine au cours d'un traitement orthodontique nécessitant des actes chirurgicaux est donc à proscrire.

2.1.3.2 Acides arylpropioniques et arylalcanoïques

2.1.3.2.1 Présentation

Les acides arylpropioniques et arylalcanoïques sont des inhibiteurs non sélectifs de la cyclo-oxygénase, ils inhibent à la fois COX-1 et COX-2.

L'ibuprofène, le naproxène et le flurbiprofène sont des acides arylpropioniques. Le diclofénac et l'indométacine sont des acides arylalcanoïques.

2.1.3.2.2 Indications (115, Vidal, 2011)

L'ibuprofène est principalement indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Il est également utilisé dans le traitement de la crise de migraine légère à modérée et dans le traitement des douleurs modérées dans l'arthrose. L'ibuprofène peut être prescrit en cas de dysménorrhées après recherche étiologique.

Le flurbiprofène, le naproxène, le diclofénac et l'indométacine sont utilisés chez l'adulte et l'enfant à partir de 15 ans :

- dans le traitement symptomatique au long cours : des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés et rhumatisme psoriasique) et de certaines arthroses douloureuses et invalidantes ;
- dans le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des : rhumatismes abarticulaires tels que périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites, arthroses, lombalgies et radiculalgies.

Chez l'enfant à partir de 25 kg ils sont indiqués dans le traitement de la polyarthrite chronique juvénile

2.1.3.2.3 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de ces AINS sont des gastrites, des stomatites et des douleurs abdominales.

2.1.3.2.4 Influence des acides arylpropioniques et arylalcanoïques sur les déplacements dentaires orthodontiques

En 1996, Kehoe a étudié les effets de l'injection d'ibuprofène sur les mouvements dentaires d'incisives de cochons d'Inde (61, Kehoe *et coll.*, 1996). Il observe que l'ibuprofène inhibe la production de PGE2 dans le desmodonte et diminue la quantité et la vitesse des déplacements dentaires.

Arias confirme ces résultats chez le rat (7, Arias *et coll.*, 2006). Il note que l'administration de 30mg/kg d'ibuprofène chez des rats dont les incisives subissent une force distalante de 35g mène à une diminution du nombre d'ostéoclastes dans les zones de pression du ligament alvéolo-dentaire et à une diminution significative des mouvements orthodontiques.

Les effets de l'indométacine sur les mouvements dentaires ont été étudiés chez le rat, le chat et les cochons miniatures. Mohammed a utilisé une force de 60g sur les molaires de rats auxquels il administrait 2,5mg/kg/j d'indométacine (80, Mohammed *et coll.*, 1989). Il a mis en évidence un ralentissement significatif des déplacements dentaires.

Chumbley a quant à lui testé l'effet de l'indométacine sur le déplacement de prémolaires de chats supportant une force de 250g (26, Chumbley *et coll.*, 1986). L'administration orale de 5mg/kg/j d'indométacine a provoqué une nette diminution des mouvements orthodontiques ; en effet les mouvements sont réduits de moitié par rapport au groupe témoin.

Chez le cochon miniature, les incisives ont été déplacées avec une force de 100g (42, Giunta *et coll.*, 1995). Initialement, une dose de 20mg/kg/j d'indométacine était administrée puis elle a été réduite à 10mg/kg/j car une dose trop élevée entraînait la survenue d'ulcères. Les auteurs de cette étude ont observé une diminution du remodelage osseux sans que la minéralisation osseuse ne soit affectée. Selon les

auteurs, ces résultats suggèrent un ralentissement des mouvements orthodontiques en présence d'indométacine.

Dans une étude menée par De Carlos, des rats sont soumis à l'injection de 10mg/kg/jour de diclofénac (30, de Carlos *et coll.*, 2006). Un tel traitement entraîne une inhibition totale du déplacement des molaires sur lesquelles on exerce une force de 50g ou 100g.

2.1.3.2.5 Conséquences cliniques en orthodontie

Toutes les études réalisées avec des acides arylpropioniques ou arylalcanoïques montrent un effet inhibiteur de ces molécules sur les déplacements dentaires orthodontiques.

Cela implique pour l'orthodontiste d'éviter de prescrire ces AINS comme antalgique en cours de traitement. En effet, ils semblent diminuer les mouvements dentaires de façon importante.

Les acides arylpropioniques ou arylalcanoïques peuvent également être prescrits au long cours dans le traitement de pathologies inflammatoires diverses. L'orthodontiste devra être vigilant face à des patients soumis à de tels traitements car la durée du traitement orthodontique pourrait être considérablement allongée.

2.1.3.3 Oxicams

2.1.3.3.1 Présentation

Les oxicams tels que le ténoxicam et le méloxicam, sont des AINS non sélectifs pouvant cependant présenter une inhibition préférentielle de la COX-2. Comme tous les AINS leurs propriétés pharmacologiques sont dues au fait qu'ils inhibent la synthèse des prostaglandines.

2.1.3.3.2 Indications (115, Vidal, 2011)

Les oxicams sont utilisés :

- dans le traitement symptomatique au long cours : des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés et rhumatisme psoriasique) et de certaines arthroses douloureuses et invalidantes
- dans le traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des : rhumatismes abarticulaires (périarthrites scapulo-humérales, tendinites, bursites), des affections post-traumatiques de l'appareil locomoteur, des arthroses et des lomboradiculalgies sévères.

2.1.3.3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables des oxicams sont les mêmes que ceux des AINS conventionnels, ils sont principalement gastro-intestinaux.

2.1.3.3.4 Influence des oxicams sur les déplacements dentaires orthodontiques

Dans une étude publiée en 2009, Gonzales a étudié l'effet d'anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens sur les mouvements dentaires chez le rat (44, Gonzales *et coll.*, 2009). L'auteur soumet des rats à l'administration de faibles et de fortes doses de méloxicam (13mg/kg et 67mg/kg) après leur

avoir installé un dispositif orthodontique exerçant une force de 50g sur leur première molaire maxillaire. L'auteur observe que l'administration de méloxicam n'affecte pas les mouvements dentaires.

L'effet du ténoxycam sur la douleur et les mouvements orthodontiques induits par l'activation d'une traction de canine chez l'homme a été étudié par Arantes en 2009 (6, Arantes *et coll.*, 2009). L'auteur a mené une étude randomisée en double aveugle sur 36 patients divisés en trois groupes dont un dans lequel les patients ont reçu une dose de 20mg de ténoxycam par jour et pendant trois jours. Les résultats de cette étude montre que l'administration de ténoxycam est efficace dans la lutte contre la douleur orthodontique et qu'elle n'interfère pas dans les déplacements dentaires.

2.1.3.3.5 Conséquences cliniques en orthodontie

Les oxicams sont indiqués dans le traitement au long cours de nombreuses pathologies inflammatoires pour lesquelles le diclofénac et l'indométacine sont également prescrits.

Alors que le diclofénac et l'indométacine inhibent les mouvements orthodontiques, les oxicams ne semblent pas affecter les déplacements dentaires.

Ainsi lorsqu'un traitement orthodontique est envisagé chez des patients atteints de maladies inflammatoires nécessitant la prise de diclofénac ou d'indométacine au long cours, il pourrait être intéressant de remplacer ce traitement par un traitement alternatif à base d'oxicams. L'orthodontiste devra dans ce cas entrer en contact avec le médecin prescripteur du traitement par AINS au long cours afin de discuter avec lui de la possibilité de remplacer les AINS conventionnels par des oxicams.

2.1.3.4 Coxibs

2.1.3.4.1 Présentation (2, AFSSAPS, 2004)

Les coxibs sont des AINS qui inhibent spécifiquement la COX-2. Les premiers coxibs, le célécoxib et le rofécoxib ont été mis sur le marché en 1999.

Alors que les AINS conventionnels bloquent à la fois la COX-1 et la COX-2, ce qui expliquerait leurs effets indésirables digestifs par inhibition de la production de prostaglandines « cytoprotectrices », la sélectivité des coxibs pour la COX-2 devrait théoriquement réduire ce risque.

2.1.3.4.2 Indications (115, Vidal, 2011)

Les coxibs sont prescrits pour soulager les symptômes dans le traitement de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante. Leur mise sur le marché visait à supplanter les AINS conventionnels.

2.1.3.4.3 Effets indésirables (2, AFSSAPS, 2004)

Suite à la commercialisation des premiers coxibs, des publications ont fait penser que la réduction du risque de lésions gastro-intestinales serait moins importante que ce que laissaient supposer les études ayant conduit à l'autorisation de mise sur le marché.

Il est également apparu, dans des essais cliniques réalisés avec certains coxibs, que leur utilisation pouvait être associée à une augmentation du risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux). Cet effet indésirable a conduit au retrait du commerce du rofécoxib.

Enfin, d'autres effets indésirables connus avec les AINS conventionnels, notamment des atteintes rénales, ont également été rapportés, confirmant que les coxibs présentent un profil de risque qualitativement identique à celui des AINS classiques.

2.1.3.4.4 Influence des coxibs sur les déplacements dentaires orthodontiques

Une étude a comparé les effets du rofécoxib et du diclofénac (AINS conventionnel) sur les mouvements dentaires (30, de Carlos *et coll.*, 2006). L'effet d'injection locale de rofécoxib (1mg par kilo le jour de la mise en place de l'appareil et à J+3) a été analysé chez le rat dont les molaires étaient soumises à une force de 50g et 100g. Alors que le diclofénac inhibe les mouvements dentaires à la fois avec une force de 50g et une force de 100g, le rofécoxib inhibe les déplacements dentaires uniquement lorsqu'une force de 50g est exercée. Bien que le rofécoxib autorise des déplacements orthodontiques en présence d'une force de 100g ces derniers sont significativement moins importants que dans le groupe témoin.

Les mêmes auteurs ont ensuite publié une étude comparant l'effet des différents coxibs sur les mouvements dentaires orthodontiques (31, de Carlos *et coll.*, 2007). Du rofécoxib et du célécoxib sont injectés localement dans la gencive maxillaire des rats proche des molaires soumises à une force de 50g. Les injections ont lieu le jour de la pose de l'appareil puis au troisième et au cinquième jour. Cette étude montre que le rofécoxib inhibe les déplacements dentaires alors que le célécoxib n'interfère pas dans les mouvements orthodontiques.

L'étude de Jerome (54, Jerome *et coll.*, 2005) avait déjà observé des résultats similaires concernant le célécoxib. En effet, il avait montré que le célécoxib administré dans l'eau de boisson (à des dosages de 25mg/kg puis 50mg/kg) de rat dont les incisives subissaient une force de 80g n'interférait pas avec les déplacements dentaires orthodontiques.

Hauber Gameiro (48, Hauber Gameiro *et coll.*, 2008) contredit les résultats de Jerome et de De Carlos dans une étude où il observe que l'administration à court ou à long terme de célécoxib entraîne une diminution des mouvements dentaires des molaires de rats sur lesquelles une force de 50g est exercée. Hauber Gameiro administre le célécoxib de façon systémique par injection intra-péritonéale selon deux protocoles différents distinguant une administration à court terme et une administration à long terme. L'administration à court terme (une injection 2h avant la mise en place de l'appareil puis les deux jours suivants) reproduit une situation de prémédication antalgique suggérée par la recherche clinique pour la gestion de la douleur associée à l'orthodontie (88, Polat *et coll.*, 2005). L'administration à long terme (14 jours) reproduit quand à elle le traitement de pathologies chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrose. Dans ces deux situations Hauber Gameiro note un ralentissement des déplacements dentaires et observe que la diminution des mouvements orthodontiques est plus importante lors de l'administration à long terme du célécoxib.

La dernière étude publiée concernant les effets du célécoxib sur les mouvements dentaires orthodontiques (105, Stabile *et coll.*, 2009) confirme les résultats de Jerome et de Carlos et infirme ceux de Hauber Gameiro. Dans cette étude, le célécoxib est administré aux rats avant la mise en place de l'appareil puis toutes les douze heures après l'installation d'un dispositif orthodontique exerçant une force de 30g sur leurs incisives. À la différence de l'étude de Gameiro, le célécoxib est introduit dans

l'alimentation des rats et administré par gavage. De plus, dans cette étude le célécoxib est administré pendant 48 heures après la mise en place de l'appareil orthodontique (période pendant laquelle les patients rapportent des douleurs) alors que Hauber Gameiro l'administre pendant 72 heures.

Les différences entre les résultats de ces études peuvent être dûes aux doses administrées, à l'intervalle de temps entre les administrations successives ou aux méthodes de mesure des mouvements dentaires qui diffèrent selon les études.

Les effets des coxibs sur le déplacement dentaire sont très controversés et de nouvelles études sur le sujet doivent être menées en utilisant des protocoles expérimentaux similaires.

2.1.3.4.5 Conséquences cliniques en orthodontie

Le rofécoxib inhibe les mouvements dentaires orthodontiques (30, de Carlos *et coll.*, 2006; 31, de Carlos *et coll.*, 2007), cependant il a été retiré du marché et ne représente donc plus un obstacle aux traitements d'orthodontie.

En ce qui concerne le célécoxib, les résultats des études divergent. Selon les études de Jerome (54, Jerome *et coll.*, 2005) et de De Carlos (31, de Carlos *et coll.*, 2007) le célécoxib n'interférant pas dans les déplacements dentaires lorsqu'il est administré à court terme, il pourrait être utilisé pour lutter contre les douleurs et l'inconfort engendrés par les traitements orthodontiques. Stabile (105, Stabile *et coll.*, 2009) propose même que le célécoxib soit utilisé en traitement alternatif au paracétamol quand ce dernier est contre-indiqué (insuffisance hépatocellulaire, porphyrie). Cette proposition est cependant contestable car le célécoxib ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché pour la prise en charge de la douleur.

L'étude de Hauber Gameiro (48, Hauber Gameiro *et coll.*, 2008) ne recommande pas l'utilisation du célécoxib comme antalgique dans les douleurs orthodontiques. Étant donné son effet inhibiteur sur les mouvements dentaires lorsqu'il est utilisé à long terme, l'auteur met en garde l'orthodontiste : ce dernier, lorsqu'il est en présence d'un patient atteint de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose, doit rechercher la prise de célécoxib car un tel traitement pourrait ralentir les déplacements dentaires et allonger la durée du traitement orthodontique.

2.1.4 Anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticoïdes

2.1.4.1 Présentation

Les corticoïdes sont des analogues des hormones stéroïdiennes naturelles sécrétées chez les êtres humains par le cortex de la glande surrénale. Cette partie superficielle de la glande produit :

- les glucocorticoïdes (cortisone, hydrocortisone) qui ont une action sur le métabolisme protidique et glucidique ;
- les minéralocorticoïdes (aldostérone, corticostérone, désoxycortisone) qui agissent sur la régulation de l'eau et du sel dans le corps (rétention d'eau et de sodium, élimination de potassium).

Les ostéoblastes et ostéoclastes possèdent des récepteurs aux glucocorticoïdes et une sécrétion excessive de cortisol ou une prise importante d'anti-inflammatoires stéroïdiens entraîne une ostéoporose.

Ces observations suggèrent que les corticoïdes sont impliqués dans les processus de remodelage osseux (8, Ashcraft *et coll.*, 1992).

Les corticoïdes de synthèse ont les mêmes propriétés que les corticoïdes naturels et sont principalement utilisés en pharmacologie pour leurs propriétés anti-inflammatoire et immunosuppressive. Leur effet anti-inflammatoire est dû au blocage indirect de la phospholipase A2 et à la suppression de COX-1 et COX-2 menant à l'inhibition de la synthèse des leucotriènes et des prostaglandines. Leur action immuno-suppressive est due à une inhibition des interleukines et de l'interféron gamma (12, Bartzela *et coll.*, 2009).

2.1.4.2 Indications (115, Vidal, 2011)

Les corticoïdes, en particulier la cortisone, sont utilisés dans le traitement de l'insuffisance surrénalienne aiguë et chronique.

Les indications des corticoïdes de synthèse sont diverses. Par ailleurs, on peut distinguer deux types d'indications en fonction de la durée du traitement :

- En urgence pour des traitements de courte durée :
Les glucocorticoïdes, du fait de leur action anti-inflammatoire puissante et rapide, sont administrés par voie parentérale, intramusculaire ou intraveineuse, dans le traitement de plusieurs affections (laryngites aiguës sous-glottiques du nourrisson et de l'enfant, oedème de Quincke, certaines myocardites, oedème cérébral, état de mal asthmatique, choc anaphylactique où leur administration complète l'effet de l'adrénaline, hypercalcémies, insuffisance rénale aiguë, méningite bactérienne). À ces indications on peut ajouter la prévention des vomissements au cours des chimiothérapies.
- En traitement au long cours :
Les glucocorticoïdes sont utilisés pour leur action anti-inflammatoire et immunosuppressive dans le traitement de très nombreuses maladies. En règle générale, le traitement par glucocorticoïde ne guérit pas la maladie mais en atténue les symptômes ou les poussées. □
Corticothérapie indispensable : rhumatisme articulaire aigu (en association avec un antibiotique), artérite à cellules géantes ou artérite temporale (maladie de Horton), pseudo-polyarthrite rhizomélisque.
Corticothérapie à efficacité indiscutable : polyarthrite rhumatoïde en poussée, lupus érythémateux systémique, angéites, dermatomyosites, polymyosites, cytopénies auto-immunes, certaines maladies liées à un processus auto-immun (myasthénie, hépatite chronique active, néphrose lipoïdique, certaines hémopathies malignes et rejet d'organe chez les transplantés).
Corticothérapie très souvent utile : asthme (où les corticoïdes peuvent être administrés sous forme d'aérosol pour réduire leurs effets généraux), broncho-pneumopathies chroniques, certaines pleurésies et péricardites, poussées de sclérose en plaques, certaines maladies dermatologiques, méningites bactériennes, certaines rhinites.

2.1.4.3 Effets indésirables (115, Vidal, 2011)

Les traitements de courte durée (inférieure à une semaine), même à posologie élevée, ont peu d'effets indésirables. Le risque d'apparition d'effets indésirables croît avec la durée du traitement et l'augmentation de la posologie.

Les effets secondaires principaux sont :

- Des troubles métaboliques : rétention hydrosodée, hypokaliémie, alcalose métabolique, ostéoporose (par augmentation du métabolisme protéique dans les os), fractures, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, retard de cicatrisation, ostéonécrose.
- Des troubles endocriniens : dérégulation de la synthèse naturelle de glucocorticoïdes à la fin du traitement, troubles du cycle menstruel, acné, fragilisation cutanée, ecchymoses.
- Des troubles digestifs : ulcère gastroduodénal, hémorragie digestive, gastrite aiguë, entérite ou colite, pancréatite aiguë.
- Des troubles psychiques : euphorie, excitation, confusion, dépression.
- Un risque infectieux accru : réveil du virus de la varicelle (d'où un zona), réveil de tuberculose, réveil de toxoplasmose, risque d'infections bactériennes

La prescription des glucocorticoïdes au long cours doit être réservée aux cas où elle est indispensable, en évitant toute posologie excessive et en conseillant une seule prise quotidienne le matin pour se rapprocher du rythme circadien de la sécrétion physiologique.

2.1.4.4 Influence des corticoïdes sur les déplacements dentaires orthodontiques

Ashcraft a étudié chez le lapin l'effet d'une ostéoporose induite par les corticoïdes sur les mouvements orthodontiques (8, Ashcraft *et coll.*, 1992). Pour cela, il a soumis des lapins à des doses élevées (15mg/kg) de cortisone pendant 18 jours et leur a installé un coil spring exerçant une force de 100g en tension entre les incisives et les molaires. Les résultats montrent que les déplacements dentaires obtenus chez les lapins sous corticoïdes sont trois à quatre fois plus importants que ceux du groupe témoin. Lors du retrait du coil spring, l'auteur mesure la récédive et note qu'elle est plus importante pour les lapins traités ; le résultat est moins stable probablement à cause d'un manque d'apposition osseuse du côté en tension.

En 2009, Gonzales étudie l'effet de faible et de forte doses (0,13mg/kg et 0,67mg/kg) de prednisolone sur les mouvements orthodontiques du rat (44, Gonzales *et coll.*, 2009). Une force de 50g est exercée sur les premières molaires des rats durant 14 jours. Dans les deux groupes ayant reçu de la prednisolone à faible ou à forte dose, les déplacements dentaires sont significativement diminués par rapport au groupe témoin.

L'effet de la prednisolone a également été testé chez le rat par Ong (84, Ong *et coll.*, 2000). Dans cette étude, une faible dose de corticoïde (1mg/kg/jour) est administrée aux rats pendant 12 jours alors qu'ils portent un dispositif orthodontique exerçant une force de 30g sur leur première molaire maxillaire. L'auteur observe une diminution du nombre d'ostéoclastes du côté en pression sans pour autant observer de différence dans les déplacements dentaires. Cela suggère que les corticoïdes agissent sur l'activité ostéoclastique en l'inhibant mais que de faibles doses n'interfèrent pas avec les mouvements orthodontiques.

En 2004, Kalia réalise une étude afin de comparer les effets d'une corticothérapie aiguë et ceux d'une corticothérapie au long cours sur les mouvements orthodontiques de rats (57, Kalia *et coll.*, 2004).

Tous les rats de l'étude portent un dispositif orthodontique exerçant une force de 25g sur leur première molaire maxillaire pendant trois semaines. Un groupe reçoit 8mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant les trois semaines du traitement, ce qui est considéré comme une administration à court terme.

Un autre groupe reçoit cette dose de méthylprednisolone 4 semaines avant la mise en place de l'appareil puis pendant le traitement soit 7 semaines au total, il s'agit cette fois d'une administration au long cours.

Les mesures effectuées dans cette étude montre une augmentation significative des déplacements dentaires dans le groupe ayant subi une corticothérapie chronique. La corticothérapie de courte durée n'affecte pas de manière significative les mouvements orthodontiques.

L'augmentation des mouvements dentaires lors de la corticothérapie chronique s'accompagne d'une augmentation de la résorption osseuse du côté en pression qui témoigne d'une accélération du turn-over osseux. Ces effets peuvent être dûs à une hyperparathyroïdie secondaire induite par la prise au long cours de corticoïdes.

Bien que les déplacements dentaires ne soient pas affectés par la corticothérapie de courte durée, les études histologiques réalisées dans cette étude, montrent une diminution des zones de résorption et de formation osseuse qui suggère un ralentissement du remodelage osseux durant la phase aigüe de la corticothérapie.

Les différences observées dans les résultats sont dûes aux protocoles expérimentaux dont de nombreux éléments diffèrent selon les études. C'est notamment le cas du type de corticoïde utilisé, des doses administrées, du temps de traitement, ou encore de la force utilisée.

2.1.4.5 Conséquences cliniques en orthodontie

Les effets des corticoïdes sur les mouvements dentaires ne sont pas clairement établis par les études précédemment citées. Cependant, il semble que de faibles doses de corticoïdes administrées à court terme entraînent une diminution du remodelage osseux et un ralentissement des mouvements orthodontiques. La corticothérapie chronique quant à elle, semble accélérer les déplacements dentaires mais les résultats obtenus sont moins stables et le risque de récurrence est augmenté.

Chez des patients prenant un traitement par corticoïde de courte durée, il serait préférable de débiter le traitement orthodontique à la fin de la corticothérapie. Si un patient est amené à avoir une corticothérapie à court terme pendant son traitement orthodontique le remodelage osseux sera ralenti, les activations devront être minimales et les rendez-vous plus espacés en attendant la fin de la prise des corticoïdes.

Chez les patients traités par corticoïdes au long cours, le remodelage osseux est accéléré, les forces orthodontiques pourraient donc être réduites et les contrôles devraient être plus fréquents (57, Kalia *et coll.*, 2004). Chez ces patients, une attention toute particulière devra être portée à la contention car les résultats orthodontiques obtenus sous corticothérapie chronique sont moins stables et présentent un plus grand risque de récurrence (8, Ashcraft *et coll.*, 1992; 113, Tyrovola *et coll.*, 2001).

2.2 Régulateurs calciques

2.2.1 Bisphosphonates (BPs)

2.2.1.1 Présentation

Les bisphosphonates sont des médicaments inhibiteurs de la résorption et, dans une moindre mesure, de la minéralisation osseuse. Du fait de leur structure chimique, ce sont des analogues du pyrophosphate inorganique, régulateur endogène de la minéralisation osseuse.

Les bisphosphonates présentent une liaison phosphonate-carbone-phosphonate (P-C-P) qui leur confère leur caractère non hydrolysable et leur forte affinité pour les cristaux de calcium et donc pour le minéral osseux (41, Ghoneima *et coll.*, 2010). Les bisphosphonates sont divisés en deux catégories : les amino-bisphosphonates (alendronate, ibandronate, risédronate, pamidronate) et les non-amino-bisphosphonates moins puissants (clodronate, tiludronate, étidronate), dont le mode d'action intracellulaire diffère (123, Zahrowski, 2007).

2.2.1.2 Indications

De façon générale, les bisphosphonates sont utilisés dans le traitement de pathologies caractérisées par des phénomènes de résorption osseuse excessive. Ils sont largement prescrits dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique, la maladie de Paget, les tumeurs osseuses et le myélome multiple. Ils sont aussi utilisés dans le traitement d'autres pathologies telles que l'hypercalcémie maligne, l'ostéogénèse imparfaite ou la spondylarthrite ankylosante.

Les bisphosphonates permettent une réduction des fractures pathologiques, de compression médullaire, d'hypercalcémie maligne et la nécessité de radiothérapie ou d'intervention chirurgicale sur l'os notamment dans les cas de myélomes ou de métastases osseuses. Ils ont également un effet analgésique permettant le maintien d'une meilleure qualité de vie des patients atteints de ces pathologies (41, Ghoneima *et coll.*, 2010).

Les bisphosphonates ont également été administrés chez l'enfant pour le traitement de maladies telles que l'ostéogénèse imparfaite, la dysplasie fibreuse, l'ostéoporose juvénile ou induite par les glucocorticoïdes, et la maladie de Gaucher (123, Zahrowski, 2007).

2.2.1.3 Pharmacologie (41, Ghoneima *et coll.*, 2010; 123, Zahrowski, 2007)

Les bisphosphonates peuvent être administrés par voie orale ou sous la forme d'un soluté injectable par voie parentérale. Par voie orale, leur biodisponibilité est très faible, de l'ordre de 2 à 6%, alors qu'elle est de 60 à 70% par voie intraveineuse.

Une fois dans la circulation sanguine, les bisphosphonates se lient rapidement aux cristaux d'hydroxyapatite exposés à la surface osseuse par liaison au calcium de la phase minérale osseuse. Ils se distribuent principalement dans les zones de résorption osseuse où le calcium est plus exposé.

Une fois dans l'os, les bisphosphonates sont considérés comme inactifs jusqu'à ce qu'ils soient relâchés lors du remodelage osseux. En effet, lors de la résorption, ils sont libérés de la phase minérale osseuse sous l'effet de l'acidité produite dans la chambre de résorption par les ostéoclastes. Les bisphosphonates relâchés peuvent alors être éliminés par les reins ou se fixer à de l'os nouvellement formé et rester ainsi stockés sous forme latente dans l'os pendant des années, ce qui leur confère une très longue demi-vie.

Mais la grande majorité des bisphosphonates libérés se retrouvent libres et pénètrent alors par endocytose dans les ostéoclastes.

Les non-amino-bisphosphonates sont convertis à l'intérieur des ostéoclastes en analogues non hydrolysables de l'adénosine triphosphate (ATP). Ces métabolites toxiques s'accumulent dans la cellule et mène à son apoptose.

Les aminobisphosphonates agissent au sein de l'ostéoclaste mature en inhibant la synthèse de protéines indispensables dans les processus de signalisation intracellulaire. On assiste alors à la diminution de l'activité ostéoclastique et finalement à l'apoptose des ostéoclastes.

Les bisphosphonates agissent également de façon indirecte sur l'activité ostéoclastique en empêchant la différenciation ostéoclastique.

Enfin, il a récemment été démontré que les bisphosphonates possèdent des propriétés anti-angiogéniques qui inhibent la prolifération endothéliale et la formation de capillaires. Ces propriétés associées à la capacité des bisphosphonates à inhiber les métalloprotéinases matricielles des cellules tumorales semblent être les éléments clé à la base des propriétés anti-tumorales des bisphosphonates.

	<i>Bisphosphonates</i>	<i>Voie d'administration</i>	<i>Puissance*</i>	<i>Demi-vie osseuse**</i>
Amino-BPs	Alendronate	Orale	700	Plus de 10 ans
	Risédrone	Orale	2000	Environ 1 an
	Ibandronate	Orale ou intraveineuse	4000	Environ 1 an
	Acide zolédronique	Intraveineuse	10000	Environ 1 an
	Pamidronate	Intraveineuse	325	Plus d'un an
Non-Amino-BPs	Étidronate	Orale et intraveineuse	1	90 jours
	Tiludronate	Orale	10	300 jours
	Clodronate	Orale	10	Plus d'un an

*puissance relative du bisphosphonate par rapport à l'etidronate pris pour référence

** dépend du turn over osseux

Figure 4 : Tableau comparatif des différents types de bisphosphonates

2.2.1.4 Effets indésirables

Les principaux effets secondaires des bisphosphonates administrés oralement sont d'origine digestive : ils entraînent la survenue d'ulcères œsophagiens et de diarrhées.

La première administration intraveineuse peut quant à elle déclencher un syndrome grippal dû à un effet pro inflammatoire de la substance.

Plus récemment, un nouvel effet secondaire a été observé, il s'agit de l'ostéonécrose des maxillaires dont le premier cas reporté en 2003 (78, Migliorati, 2003) a alerté la communauté médicale. Elle se caractérise par une infection et une nécrose avasculaire des mâchoires qui se manifestent majoritairement au niveau de l'os mandibulaire (94, Rinchuse *et coll.*, 2007). Dans la plupart des cas, les ostéonécroses ont été rapportées après l'administration intraveineuse de bisphosphonates dans le traitement de myélomes multiples ou de métastases osseuses (123, Zahrowski, 2007). Seuls les aminobisphosphonates ont été mis en cause (94, Rinchuse *et coll.*, 2007). L'incidence de l'ostéonécrose des maxillaires après l'administration à long terme de bisphosphonates par voie intra veineuse n'est pas connue mais est considérée comme rare (124, Zahrowski, 2009). Pourtant, certains auteurs rapportent de relativement hautes incidences (4 à 10%) d'ostéonécroses sévères induites par les bisphosphonates. Ces patients présentaient d'autres facteurs ayant pu contribuer à augmenter l'incidence de la survenue d'ostéonécrose tels qu'un traitement par chimiothérapie, l'administration de glucocorticoïdes au long cours, un déficit immunitaire, ou encore la consommation d'alcool ou de tabac (41, Ghoneima *et coll.*, 2010).

Bien que les mécanismes à l'origine de l'ostéonécrose induite par les bisphosphonates ne soient pas encore connus, plusieurs hypothèses ont été proposées. Dans la plupart des cas, l'ostéonécrose est associée à un défaut de remodelage osseux ou de réparation osseuse au sein de l'os de la mâchoire. L'inhibition de l'activité ostéoclastique peut aussi inhiber le remodelage osseux à tel point que les dommages osseux associés aux forces masticatoires ou aux suites post opératoires d'une extraction dentaire ne peuvent être réparés, ce qui peut alors conduire à une ostéonécrose (41, Ghoneima *et coll.*, 2010).

Les propriétés anti-angiogéniques de certains bisphosphonates doivent également être prises en compte. En effet, l'accumulation de bisphosphonates au sein de l'os alvéolaire peut causer une diminution de la formation de capillaires sanguins, entraîner un manque d'irrigation de l'os et ainsi entraîner l'apparition de zones avasculaires d'ostéonécrose (123, Zahrowski, 2007).

2.2.1.5 Influence des bisphosphonates sur les déplacements dentaires orthodontiques.

Plusieurs auteurs ont étudié les effets de l'administration topique ou systémique de bisphosphonates sur les mouvements dentaires orthodontiques.

Il est difficile de comparer les résultats de ces études car les modes et doses d'administration des bisphosphonates ainsi que les forces appliquées varient d'une étude à l'autre. De plus, les auteurs ont mené leurs études sur l'animal, ou *in vitro* sur des cellules humaines, leurs résultats ne sont donc pas directement extrapolables aux conditions cliniques. Cependant, toutes les études réalisées (1, Adachi *et coll.*, 1994; 40, Fujimura *et coll.*, 2009; 52, Igarashi *et coll.*, 1994; 58, Karras *et coll.*, 2009; 62, Kim *et coll.*, 1999; 70, Liu *et coll.*, 2004) s'accordent sur le fait que les mouvements dentaires orthodontiques sont réduits de façon dose-dépendante après l'administration de bisphosphonates.

Les études menées par Igarashi (52, Igarashi *et coll.*, 1994), Liu (70, Liu *et coll.*, 2004) et Adachi (1, Adachi *et coll.*, 1994) utilisent des protocoles similaires et appliquent des forces d'expansion

comprises entre 120 et 165 mN. Ils ont rapporté une diminution significative des déplacements dentaires orthodontiques suite à l'administration topique de bisphosphonates par injection sous-périostée adjacente à la molaire à déplacer, mais également suite à une administration systémique par injection sous-cutanée. En comparant ces études il apparaît que le risédronate est le bisphosphonate qui réduit le plus les déplacements dentaires, suivi du 4-amino-1-hydroxybutyldiène-1,1-biphosphate (AHBuBP) puis du clodronate. Dans ces trois études, les auteurs ont constaté une diminution de la quantité d'ostéoclastes du côté pression pendant le déplacement dentaire. Cette observation les a menés à expliquer la réduction des mouvements orthodontiques par l'inhibition de la formation ostéoclastique empêchant de fait la résorption osseuse nécessaire au déplacement dentaire.

L'étude de Kim (62, Kim *et coll.*, 1999) rejette cette hypothèse. Il constate en effet la diminution des ostéoclastes à la surface de l'os alvéolaire face au desmodonte mais montre que les ostéoclastes se sont agrégés autour des vaisseaux sanguins dans les canaux vasculaires de l'os alvéolaire. Il explique la diminution des mouvements dentaires par l'inhibition de l'activité ostéoclastique due à des changements structuraux apparaissant au sein des ostéoclastes en présence de bisphosphonates et non à une inhibition du recrutement ostéoclastique. Les ostéoclastes présents à la surface de l'os des rats traités par bisphosphonates présentent une bordure en brosse irrégulière, et une perte de leur polarité cytoplasmique ne leur permettant plus de réaliser leur activité de résorption osseuse.

La seule étude *in vitro* réalisée avec des cellules humaines (71, Liu *et coll.*, 2006) indique l'inhibition par le clodronate de l'expression du gène de la cyclo-oxygénase 2 dont dépend la synthèse de PGE2. Les PGE2 jouent un rôle déterminant dans la formation des ostéoclastes en augmentant l'expression du ligand RANK-L nécessaire à la différenciation des précurseurs ostéoclastiques. Ainsi cette étude suggère que la diminution des mouvements orthodontiques par le clodronate est vraisemblablement due à l'inhibition de la synthèse de PGE2 COX-2 dépendante, qui mène à une diminution de l'expression de RANK-L dans les cellules desmodontales soumises à des forces mécaniques.

Auteur	Échantillon	Bisphosphonate	Dispositifs orthodontiques	Effets du traitement
Adachi (1994)	126 rats	- Risédronate - Injection sous-périostée	- Ressort de traction (165mN) sur les premières molaires sup. - Pendant 21 jours	- Inhibition dose-dépendante du mouvement des dents de plus de 49,6%
Igarashi (1994)	72 rats	- AHBuBP - Injection sous-cutanée tous les jours pendant 21 jours - Injection sous-périostée pendant 3 jours	- Ressort de traction en NiTi (164mN) sur les premières molaires sup.	- Inhibition dose-dépendante du mouvement dentaire (85%, 51%, 40% pour des concentrations respectives de 0,02 ; 0,1 et 0,5 mg/kg) - Diminution du nombre d'ostéoclastes sur la surface osseuse

Igarashi (1996)	53 rats	- Risédronate - Injection locale	- Ressort de traction (165mN) - Sur les premières molaires	- Pas de différence significative du nombre d'ostéoclastes entre les côtés traités et non traités - Changement de morphologie des ostéoclastes du côté traité avec perte de polarité cellulaire et augmentation du nombre de noyaux
Kim (1999)	42 rats	- Pamidronate - Injection IV un jour après le retrait du dispositif	- Bande élastique entre la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} molaire pendant 21 jours	- Changement de structure et altération des fonctions ostéoclastiques
Liu (2004)	26 rats	- Clodronate - Injections locales	- Ressort de traction entre la 1 ^{ère} et la 2 ^{ème} molaire supérieure (120mN)	- Diminution significative et dose-dépendante des mouvements dentaires (réduction de plus de 56%) - Diminution significative du nombre d'ostéoclastes
Liu (2006)	Cellules du desmodonte prélevées sur l'Homme	- Clodronate - Cellules cultivées in vitro dans un milieu auquel ont été adjointes différentes concentrations de clodronate	Force compressive de 2g/cm ² contre les parois cellulaires pendant 48 heures	- Inhibition remarquable de COX2 et par conséquent de PGE2 et de RANK-L au sein de cellules desmodontales soumises à une contrainte mécanique
Choi (2010)	54 rats	- Clodronate - Injection locale tous les 3 jours	- Ressort en Ni-Ti entre l'incisive centrale et la 1 ^{ère} molaire supérieure	- Diminution significative des mouvements dentaires - Augmentation significative du taux d'apposition minérale
Karras (2009)	50 rats	- Alendronate - Administration par gavage pour délivrer le médicament directement dans l'estomac	- Coil spring entre l'incisive centrale et la 1 ^{ère} molaire exerçant une force de 50g pendant 4 semaines	- Diminution significative des mouvements dentaires

Figure 5 : Tableau récapitulatif des études menées sur l'influence des bisphosphonates sur les déplacements dentaires orthodontiques

2.2.1.6 Conséquences cliniques en orthodontie

2.2.1.6.1 Rapports de cas

Dans la mesure où les bisphosphonates agissent par une réduction de l'activité ostéoclastique, ils ont théoriquement un potentiel de ralentissement des déplacements dentaires qui a été confirmé dans les études publiées ces dernières années. De plus, du fait de leur effet antiangiogénique, ils sont souvent à l'origine de problèmes vasculaires localisés qui aboutissent quelques fois à des ostéonécroses des maxillaires.

Ces complications ont été constatées dans les traitements orthodontiques rapportés en 2007 par Rinchuse (94, Rinchuse *et coll.*, 2007). Il s'agissait d'une femme de 35 ans et d'un homme de 77 ans traités respectivement pour une maladie d'Addison et un plasmocytome sacral.

La patiente qui prenait du Fosamax® (alendronate) associé à une corticothérapie au long cours a eu un traitement orthodontique beaucoup plus long que prévu pour un résultat médiocre essentiellement à cause des difficultés rencontrées par son orthodontiste pour fermer les espaces d'extraction.

Le patient dont le motif de la consultation était la présence d'espace au niveau des incisives mandibulaires prenait du Zometa® (acide zolédronique). Son traitement orthodontique a été interrompu au bout de 13 mois malgré la présence d'espaces résiduels à cause de la survenue dans le cours du traitement d'une ostéonécrose de la mandibule. 25% des ostéonécroses induites par les bisphosphonates sont spontanées, cependant, les mouvements dentaires orthodontiques ont pu précipiter sa survenue.

Zahrowski décrit les difficultés rencontrées au cours du traitement orthodontique de trois patientes traitées par bisphosphonates (124, Zahrowski, 2009).

La première patiente de 60 ans traitée par alendronate s'est présentée en consultation en raison de contacts occlusaux au niveau de son bridge antérieur et d'espaces entre ses dents postérieures. Au cours du traitement orthodontique, les espaces ligamentaires étaient élargis et des zones de scléroses osseuses étaient observées autour des dents principalement à la mandibule. Le traitement orthodontique fut arrêté 4 ans et demi après son commencement alors que le traitement par alendronate avait été interrompu au bout de deux ans d'orthodontie, à cause de la diminution des mouvements dentaires et du risque d'ostéonécrose.

La deuxième patiente de 50 ans traitée par alendronate depuis 6 mois s'est présentée en consultation avec une malocclusion du type de la classe II sans mentionner son traitement par bisphosphonate. Suite à l'extraction dentaire d'une première prémolaire mandibulaire, les espaces étaient difficiles à fermer et les racines étaient divergentes de part et d'autre du site d'extraction qui présentait à la radiographie un aspect hyperminéralisé. De plus, les espaces ligamentaires étaient élargis et les dents présentaient une mobilité excessive. Le traitement orthodontique fut mené à son terme malgré des résultats perfectibles.

La troisième patiente de 74 ans traitée par alendronate depuis trois ans a été prise en charge pour un encombrement dentaire inférieur. La décision d'arrêter l'alendronate 3 mois avant l'extraction d'une incisive mandibulaire fut prise en accord avec le médecin prescripteur. Le traitement orthodontique fut un succès, avec une fermeture des espaces, une cicatrisation osseuse normale et des racines parallèles. Cependant la radiographie panoramique finale met en évidence un élargissement de l'espace desmodontal et une légère résorption radiculaire au niveau des incisives centrales inférieures. Le traitement par bisphosphonate fut repris à la fin du traitement orthodontique sans apparition d'effets indésirables au niveau dentaire.

En comparant le cas de la deuxième et de la troisième patiente, on constate que l'arrêt des bisphosphonates avant l'avulsion dentaire a permis d'éviter l'accumulation de bisphosphonates au niveau du site d'extraction qui aurait entraîné une hyperminéralisation osseuse et des difficultés de fermeture de l'espace d'extraction. Toutefois, la présence d'un élargissement desmodontal pourrait être le signe d'un dysfonctionnement de l'apposition osseuse précédant l'apparition d'une ostéonécrose. Ainsi l'arrêt du traitement par bisphosphonate 3 mois avant le traitement orthodontique semble indispensable dans les cas nécessitant des avulsions dentaires. Cependant, étant donné la longue demi-vie des bisphosphonates, cette pause thérapeutique ne permet pas une élimination suffisante de ces derniers dans l'os alvéolaire et des effets indésirables persistent.

2.2.1.6.2 Solutions suggérées (94, Rinchuse *et coll.*, 2007; 123, Zahrowski, 2007; 124, Zahrowski, 2009)

À la suite de leurs observations Zahrowski et Rinchuse ont proposé quelques recommandations afin de minimiser les effets indésirables et d'optimiser le traitement orthodontique des patients traités par bisphosphonates.

- Dans l'anamnèse, l'orthodontiste doit s'intéresser non seulement aux traitements en cours mais aussi aux antécédents thérapeutiques, même lointains, car la demi-vie de certaines molécules peut être très longue. Une recherche systématique de prise de bisphosphonate doit être conduite en raison de son interférence avec le traitement orthodontique.
- Il doit déterminer le risque d'ostéonécrose et le niveau d'inhibition ostéoclastique en se renseignant sur le type de bisphosphonate utilisé, le mode d'administration, orale ou intraveineuse (l'administration intraveineuse est à haut risque d'ostéonécrose), la durée du traitement (un traitement long présente plus de risque) et la pathologie à l'origine de ce traitement. Il est également important de rechercher des facteurs de risque supplémentaires tels que la prise concomitante de glucocorticoïdes, le tabagisme, des antécédents de chimiothérapie ou encore la présence d'une maladie parodontale.
- Si le patient présente un haut risque d'inhibition ostéoclastique (administration intraveineuse), aucun traitement orthodontique ne doit être mis en place.
- Si le patient présente un moindre degré d'inhibition ostéoclastique (administration orale), le rapport entre le bénéfice du traitement orthodontique et le risque d'accélérer la survenue d'ostéonécrose doit être évalué. L'orthodontiste doit donc se mettre en relation avec le médecin prescripteur afin de savoir si le traitement par bisphosphonate peut être arrêté ou si un traitement alternatif peut lui être substitué. Il va de soi que la prévention des métastases osseuses dans un cas de cancer ou la prévention du risque de fracture en cas d'ostéoporose est prioritaire face à une demande de traitement orthodontique.
- Si le choix est fait d'initier un traitement orthodontique, les actes de chirurgie tels que les extractions dentaires ou la pose de minivis doivent être évités et le plan de traitement doit être aussi limité que possible. Les pressions sur les tissus parodontaux doivent être minimisées au cours du traitement actif et pendant la période de contention ; l'objectif étant de garder la muqueuse intacte et ainsi d'éviter l'exposition osseuse.
- Un consentement éclairé spécifique pour les patients sous bisphosphonates doit être mis en place, car le traitement orthodontique, même s'il n'est pas spécifiquement inducteur de l'ostéonécrose

chez ces patients, peut en être un facteur déclenchant. De plus les patients doivent savoir que les mouvements dentaires seront ralentis et que la durée de traitement peut s'allonger.

- L'orthodontiste devra être très attentif à toute modification clinique ou radiologique pouvant suggérer une diminution du remodelage osseux ou un risque accru d'ostéonécrose. Cliniquement ces modifications se traduiront par une diminution des mouvements orthodontiques et une augmentation de la mobilité dentaire. D'un point de vue radiologique le praticien devra examiner attentivement les trabéculations osseuses, la lamina dura ainsi que la largeur de l'espace desmodontal afin de détecter d'éventuelles variations telles qu'un élargissement de l'espace ligamentaire ou l'apparition de zones de sclérose osseuse. La survenue d'un de ces signes devra remettre en question le traitement orthodontique même si les objectifs ne sont pas atteints.
- Zahrowski propose enfin un arrêt des bisphosphonates 3 mois avant le début de traitement orthodontique afin de diminuer les concentrations de bisphosphonates à la surface de l'os alvéolaire pour diminuer le risque d'ostéonécrose. Cependant cette mesure peut se révéler insuffisante étant donné la très longue demi-vie de certains bisphosphonates (plus de 10 ans pour l'alendronate).

2.2.2 Parathormone, Tériparatide

2.2.2.1 Présentation

La parathormone (PTH), hormone endogène, est le principal régulateur du métabolisme phosphocalcique au niveau osseux et rénal. Le tériparatide représente la séquence active de la parathormone humaine endogène. Le tériparatide entraîne une augmentation de la densité minérale osseuse en stimulant directement les ostéoblastes, sans interférer dans l'activité ostéoclastique (96, Salazar *et coll.*, 2011).

Le tériparatide est administré par injection sous-cutanée une fois par jour. L'administration quotidienne du tériparatide accroît l'apposition d'os nouvellement formé à la surface de l'os trabéculaire et cortical en stimulant préférentiellement l'activité ostéoblastique par rapport à l'activité ostéoclastique.

2.2.2.2 Indications (115, Vidal, 2011)

Le tériparatide est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post ménopausique et de l'ostéoporose masculine afin de diminuer les risques de fractures qui y sont associés (12, Bartzela *et coll.*, 2009)

Il est également indiqué dans le traitement de l'ostéoporose cortisonique chez les personnes à risque élevé de fracture recevant une corticothérapie au long cours par voie systémique.

2.2.2.3 Effets indésirables

Des études chez les rats ont montré une augmentation de l'incidence des ostéosarcomes après administration prolongée de tériparatide. Cela n'a pas été à ce jour constaté dans les études humaines, cependant, dans l'attente de données cliniques complémentaires, la durée de traitement recommandée de 24 mois ne doit pas être dépassée. De plus, ce traitement ne doit pas être administré aux patients présentant un risque déjà présent d'ostéosarcome et notamment aux personnes atteintes de la maladie de Paget (96, Salazar *et coll.*, 2011).

2.2.2.4 Influence de la parathormone et du téraparatide sur les déplacements dentaires orthodontiques

Les effets de la PTH sur les mouvements orthodontiques ont été étudiés chez le rat par Soma (104, Soma *et coll.*, 2000). Il a montré que l'administration topique et systémique de parathormone augmente significativement les mouvements dentaires orthodontiques de façon dose dépendante en activant la résorption osseuse. Cependant ces effets sont constatés uniquement lorsque la parathormone est délivrée de façon continue par le biais de dispositifs à libération prolongée. En effet, lors de l'administration d'une solution saline de PTH, aucune augmentation des déplacements dentaires n'est constatée car la parathormone est rapidement dégradée au sein de l'organisme. L'administration intermittente de parathormone entraîne quant à elle une augmentation de la masse osseuse et de sa densité.

Aucune étude n'a été menée chez l'homme et aucun cas de traitement orthodontique mené chez des patients traités par parathormone n'a été rapporté dans la littérature.

L'administration sous-cutanée journalière de téraparatide dans le traitement de l'ostéoporose peut être assimilée à une administration intermittente de parathormone.

Salazar (96, Salazar *et coll.*, 2011), a étudié les effets du téraparatide sur les mouvements orthodontiques chez des rats présentant une ovariectomie simulant la ménopause et induisant une ostéoporose. L'ovariectomie entraîne chez les rats une diminution de la densité osseuse mais dans le groupe traité par téraparatide la densité osseuse est rétablie. En raison de cette diminution de la densité osseuse, Salazar montre que les rats ayant subi une ovariectomie présentent des déplacements dentaires plus importants que ceux des rats du groupe témoin. Malgré l'augmentation de la densité osseuse induite par le téraparatide les mouvements dentaires des rats sous téraparatide sont similaires à ceux des rats sans ovaires non traités. Ainsi cette étude semble montrer que le téraparatide entraîne une augmentation de la densité et donc de la solidité osseuse sans diminuer les mouvements dentaires.

2.2.2.5 Conséquences cliniques en orthodontie

Le traitement prédominant dans la prise en charge de l'ostéoporose est actuellement représenté par les bisphosphonates. Cependant, ces derniers, en plus d'induire un risque d'ostéonécrose, sont à l'origine d'une inhibition des déplacements dentaires au cours des traitements d'orthodontie.

L'étude de Salazar démontre que l'administration de téraparatide ne diminue pas les mouvements dentaires orthodontiques et qu'en plus elle entraîne une augmentation de la densité osseuse.

Le traitement par téraparatide pourrait représenter une alternative aux bisphosphonates pour les patients devant subir un traitement orthodontique. Cependant, la décision de remplacer les bisphosphonates par le téraparatide revient au médecin prescripteur et nécessite réflexion et discussion concernant les avantages et les inconvénients d'un tel traitement (96, Salazar *et coll.*, 2011).

2.2.3 Vitamine D

2.2.3.1 Présentation

La vitamine D doit être considérée comme une hormone. Elle est en grande partie synthétisée par la peau, elle est véhiculée par le sang, puis est transformée par le foie et le rein en métabolite actif. Le calcitriol de formule $1,25-(OH)_2D_3$ agit sur des récepteurs spécifiques pour augmenter la calcémie.

La vitamine D régule la concentration de phosphate et de calcium en induisant leur absorption intestinale et leur réabsorption dans les reins.

La vitamine D inhibe la parathormone et favorise l'apposition osseuse en stimulant la différenciation et la maturation des ostéoblastes.

La vitamine D est prescrite sous forme d'ergocalciférol (vitamine D₂) ou de cholécalciférol (vitamine D₃) et peut être administrée par voie orale, par injection intramusculaire ou encore appliquée sous forme de pommade en fonction de la maladie pour laquelle elle est prescrite (108, Suda *et coll.*, 2003).

2.2.3.2 Indications (115, Vidal, 2011)

La vitamine D est utilisée dans la prévention et le traitement des carences en vitamine D.

L'indication principale des différentes formes de vitamine D est le traitement préventif et curatif du rachitisme chez l'enfant et de l'ostéomalacie chez l'adulte.

La vitamine D₃, est également utilisée en application locale dans le traitement du psoriasis.

2.2.3.3 Influence de la vitamine D sur les déplacements dentaires orthodontiques.

Collins et Sinclair (27, Collins *et coll.*, 1988) ont été les premiers à étudier les effets de l'injection topique de vitamine D sur les mouvements dentaires. Dans cette étude, une force de traction de 60g est appliquée sur les canines de chats soumis à une injection intra ligamentaire de vitamine D. Ils obtiennent alors une augmentation du nombre d'ostéoclastes associée à une accélération du déplacement dentaire.

Des résultats similaires sont observés par Takano-Yamamoto (109, Takano-Yamamoto *et coll.*, 1992; 110, Takano-Yamamoto *et coll.*, 1992) qui a étudié l'effet de la vitamine D sur les déplacements dentaires orthodontiques chez le rat. Il constate lui aussi une augmentation des mouvements dentaires qu'il associe à l'augmentation du nombre d'ostéoclastes en présence de vitamine D. Il montre également l'absence de phase de latence chez les rats ayant reçu de la vitamine D, les mouvements sont continus, il ne semble pas y avoir de hyalinisation. Il explique ce phénomène par l'apparition rapide des ostéoclastes stimulés par la vitamine D. En effet, dans des conditions normales, c'est la latence d'apparition des ostéoclastes après l'application de la force qui entraîne une compression parodontale à l'origine de la hyalinisation (10, Baron, 1975).

Kale corrobore ces résultats en 2004 (56, Kale *et coll.*, 2004) et observe en plus de l'augmentation des mouvements dentaires et des ostéoclastes, une augmentation du nombre d'ostéoblastes. Ces observations montrent que la vitamine D stimule le *turn-over* osseux en favorisant à la fois la formation et la résorption osseuse de façon concomitante.

2.2.3.4 Conséquences cliniques en orthodontie

À dose physiologique, la vitamine D agit sur les ostéoblastes et favorise la formation osseuse. Cependant, la supplémentation en vitamine D augmente l'expression de RANK-L par les ostéoblastes qui provoque la différenciation ostéoclastique et par conséquent augmente la résorption osseuse.

Ainsi la supplémentation en vitamine D de patient subissant un traitement orthodontique pourrait entraîner une accélération des mouvements orthodontiques et une diminution du temps de traitement.

2.2.4 Hormones thyroïdiennes

2.2.4.1 Présentation

Les hormones thyroïdiennes sont des hormones produites par la thyroïde. On compte en particulier parmi celles-ci la thyroxine (= tétraïodothyronine ou T4), la triïodothyronine (T3), et la calcitonine.

L'hormone T3 est plus efficace que l'hormone T4 au niveau des récepteurs mais la T4 est transformée en T3 par les tissus périphériques et un traitement par la T4 permet d'avoir un taux normal de T3 dans le sang. La demi-vie de la T3 n'est que de 24 heures et elle nécessiterait 2 à 3 prises quotidiennes, alors que la demi-vie de la T4 est de 6 à 8 jours et autorise une seule prise quotidienne, ce qui explique son utilisation préférentielle en pharmacologie. L'administration de thyroxine mène à une augmentation du remodelage osseux, et diminue la densité osseuse (113, Tyrovola *et coll.*, 2001). La thyroxine est administrée par voie orale sous forme de comprimés.

La calcitonine est hypocalcémiante, avant tout par action directe sur le système osseux en inhibant la résorption osseuse. Ce freinage du catabolisme osseux est très important et il diminue de façon considérable la quantité de calcium libéré à partir de l'os. Cette hormone a donc un rôle antagoniste de celui de la parathormone pour le maintien de la calcémie.

L'administration de calcitonine se fait par injection sous-cutanée (113, Tyrovola *et coll.*, 2001).

2.2.4.2 Indications (115, Vidal, 2011)

La thyroxine est principalement indiquée dans le traitement de l'hypothyroïdie et après l'ablation de la thyroïde en traitement substitutif.

Elle est aussi utilisée pour inhiber la sécrétion de TSH et mettre au repos la thyroïde en cas de nodules thyroïdiens ou de cancer de la thyroïde.

Elle peut également être utilisée en association avec les antithyroïdiens de synthèse dans la maladie de Basedow, pour freiner la sécrétion de TSH.

La calcitonine est utilisée dans certaines pathologies et plus particulièrement dans la maladie de Paget pendant les poussées évolutives compliquées ou au cours desquelles le patient présente des douleurs.

Elle est également administrée en cas d'hypercalcémie grave d'origine maligne secondaire à une élévation trop importante de l'hormone parathyroïde dans le sang ou due à un surdosage de vitamine D. La calcitonine peut être utilisée dans la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes.

2.2.4.3 Influence des hormones thyroïdiennes sur les déplacements dentaires orthodontiques

L'effet de la thyroxine sur les mouvements dentaires a été étudié chez le rat par Shirazi (103, Shirazi *et coll.*, 1999). Il a montré que l'administration intra péritonéale de thyroxine à des dosages de 10 et 20 mg par kilogramme entraîne une stimulation dose dépendante des mouvements des premières molaires soumises à une force de 60g.

Une augmentation significative des déplacements dentaires a également été rapportée par Verna (114, Verna *et coll.*, 2003) suite à l'ajout de thyroxine dans l'eau de boisson de rats qui portaient un

dispositif orthodontique exerçant une force de 25g sur leur première molaire. Il met alors en évidence chez les rats supplémentés en hormone thyroïdienne une augmentation de la résorption osseuse du côté en pression qui n'est pas suivie d'une augmentation de la formation osseuse.

Malgré le rôle important de la calcitonine dans la régulation du métabolisme osseux, aucune étude n'a été réalisée sur ses effets sur les mouvements dentaires orthodontiques. Cependant du fait de son puissant potentiel inhibiteur de la résorption osseuse nous pourrions penser que l'administration de calcitonine exogène entraînerait une inhibition de ces mouvements.

2.2.4.4 Conséquences clinique en orthodontie

La prise d'hormones thyroïdiennes par les patients modifie considérablement leur métabolisme osseux : alors que la thyroxine augmente le remodelage osseux, la calcitonine l'inhibe par son activité anti-ostéoclastique.

Le traitement par thyroxine semble accélérer les mouvements dentaires. Cependant, l'observation d'une augmentation de résorption osseuse et d'une diminution de la formation osseuse chez des rats sous thyroxine dans l'étude de Verna pourrait suggérer un risque plus important de déhiscence osseuse chez les patients prenant un tel traitement (114, Verna *et coll.*, 2003).

Étant donné l'augmentation de la résorption osseuse et des déplacements dentaires lors de la prise de thyroxine, l'orthodontiste pourrait utiliser des forces plus légères afin de diminuer les dommages tissulaires.

2.2.5 Hormones sexuelles

2.2.5.1 Présentation

Les deux principales hormones femelles sont l'œstradiol (œstrogène sécrété de la puberté à la ménopause) et la progestérone. Leur sécrétion varie en fonction de l'âge : elle augmente à la puberté et diminue à la ménopause et présente durant la période d'activité génitale des variations cycliques de 28 jours.

Les effets des œstrogènes résultent de leur interaction avec des récepteurs nucléaires présents au niveau des organes sexuels féminins mais aussi au niveau d'autres organes comme l'hypothalamus, l'hypophyse, le foie et l'os.

En plus de leurs effets sexuels, les œstrogènes ont de nombreux effets métaboliques, ils sont vasodilatateurs, ils ont un effet anabolisant sur la synthèse protéique et ils s'opposent au développement de l'ostéoporose.

La progestérone agit sur des récepteurs nucléaires. La fonction essentielle de la progestérone est de préparer l'utérus à la nidation puis au maintien de la gestation. Cette hormone possède également une action anti œstrogène, anti-minéralocorticoïde et régule la sécrétion hypophysaire.

Les ostéoblastes possèdent des récepteurs spécifiques à la progestérone ce qui implique que la progestérone joue un rôle dans le métabolisme osseux. Cependant ses effets sur le remodelage osseux sont encore très controversés (90, Poosti *et coll.*, 2009).

Il existe plusieurs progestatifs de synthèse dont les propriétés ne se superposent pas complètement à celles de la progestérone et qui sont utilisés, surtout en association avec l'éthinylestradiol, comme contraceptifs hormonaux.

2.2.5.2 Indications (115, Vidal, 2011)

Les œstrogènes de synthèse sont prescrits comme traitement hormonal substitutif pour supprimer les symptômes induits par le déficit en œstrogènes chez les femmes ménopausées

Ils sont également utilisés dans la prévention de l'ostéoporose post ménopausique chez la femme ayant un risque accru de fracture ostéoporotique et présentant une intolérance ou une contre-indication aux autres traitements indiqués dans la prévention de l'ostéoporose.

Associés aux progestatifs, les œstrogènes de synthèse sont prescrits comme moyen de contraception orale.

La progestérone est prescrite par voie orale pour pallier les troubles liés à une insuffisance en progestérone en particulier dans les cas de syndrome prémenstruel, de mastopathies bénignes, d'irrégularités menstruelles par dysovulation ou anovulation, de pré ménopause et dans le traitement substitutif de la ménopause (en complément du traitement œstrogénique).

2.2.5.3 Effets indésirables

Le traitement par œstrogènes dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique est susceptible d'augmenter les accidents thrombotiques et d'augmenter le risque de développer un cancer du sein.

Afin d'éviter ces effets indésirables, des modulateurs des récepteurs aux œstrogènes ont été mis au point. C'est le cas du raloxifène. Il agit comme un agoniste des œstrogènes sur l'os en diminuant la résorption osseuse et réduit les risques de cancer du sein qu'implique la prise d'œstrogènes (12, Bartzela *et coll.*, 2009).

2.2.5.4 Influence des hormones sexuelles sur les déplacements dentaires orthodontiques

Il n'existe aucune étude testant l'effet des œstrogènes exogènes sur les mouvements dentaires. L'effet des œstrogènes endogènes sur les mouvements dentaires a été étudié par Haruyama (47, Haruyama *et coll.*, 2002). Il a étudié le déplacement de molaires soumises à une force de 12,5 g au cours du cycle menstruel de rates. Cette étude montre que les mouvements orthodontiques varient au cours du cycle menstruel : ils sont importants pendant l'œstrus où la concentration d'œstrogènes est au plus bas alors qu'ils sont minimales pendant le pro-œstrus où la concentration d'œstrogènes est maximale. Haruyama conclut que le taux de déplacement dentaire orthodontique est inversement proportionnel à la concentration en œstrogène du sérum.

Une autre étude menée sur le rat s'est intéressée à l'effet de l'ovariectomie sur le déplacement de molaires soumises à une force de 10g (122, Yamashiro *et coll.*, 2001). L'ovariectomie entraîne une diminution de la concentration en œstrogène simulant expérimentalement la ménopause. Cette étude montre une augmentation significative des mouvements dentaires durant la phase de post latence chez les rats ayant subi une ovariectomie.

Ces deux études montrent que la diminution des œstrogènes, qu'elle ait lieu au cours du cycle menstruel ou qu'elle soit induite par une ovariectomie entraîne une augmentation du remodelage osseux et donc une accélération des déplacements dentaires orthodontiques.

L'étude d'Haruyama met aussi en évidence des fluctuations dans la concentration de progestérone au cours du cycle menstruel (47, Haruyama *et coll.*, 2002). Les résultats de ces expériences n'établissent pas de lien entre les mouvements dentaires et la progestérone ; cependant elles montrent que l'augmentation de progestérone entraîne une augmentation d'ostéocalcine au sein de l'os. L'ostéocalcine étant un marqueur majeur de la formation osseuse, la progestérone semble impliquée dans les mécanismes d'apposition osseuse.

Poosti a étudié l'effet de l'injection intramusculaire de progestérone sur le déplacement d'incisives de lapin soumises à une force de 50g (90, Poosti *et coll.*, 2009). Dans cette étude, la supplémentation en progestérone à long terme (9 semaines) diminue significativement les mouvements dentaires orthodontiques.

Ces deux études montrent que l'administration de progestérone diminue les déplacements dentaires en induisant une augmentation de l'apposition osseuse.

Beaucoup de femmes ont recours à une contraception orale associant œstrogènes et progestatifs qui pourrait avoir une influence sur le métabolisme osseux et par conséquent sur les mouvements dentaires orthodontiques. Cependant aucune étude n'a été menée concernant les effets des contraceptions œstro-progestatives sur les déplacements dentaires.

2.2.5.5 Conséquences cliniques en orthodontie

En 1996 Miyajima a publié un cas de traitement orthodontique chez une patiente ménopausée (79, Miyajima *et coll.*, 1996). Cette patiente s'est présentée en consultation pour corriger un surplomb antérieur important et son questionnaire médical a mis en évidence la prise d'œstrogènes en traitement hormonal substitutif depuis trois ans. L'auteur rapporte des mouvements dentaires très lents et l'impossibilité d'obtenir un alignement parfait des racines qu'il attribue à une diminution du remodelage osseux induit par la supplémentation en œstrogène.

Les œstrogènes et la progestérone sont impliqués dans les phénomènes de remodelage osseux et peuvent comme en témoignent les études précédemment citées interférer dans les mouvements dentaires orthodontiques.

La supplémentation en œstrogènes ou en progestérone semble ralentir les mouvements orthodontiques, l'orthodontiste doit donc avoir connaissance de la prise de tels traitements.

2.3 Agonistes et inhibiteurs des eicosanoïdes

Les eicosanoïdes sont des molécules dérivées de l'acide arachidonique impliquées dans la régulation de très nombreux processus au sein de l'organisme. Comme les hormones, les eicosanoïdes jouent des rôles physiologiques importants à très faibles concentrations. Par exemple, ils interviennent dans :

- la réponse immunitaire et inflammatoire au niveau des articulations, de la peau, des yeux,
- la production de la douleur et de la fièvre,
- la régulation de la pression artérielle,
- la vasoconstriction et la vasodilatation,
- la coagulation du sang,
- la régulation du cycle sommeil/éveil,
- le déclenchement de l'accouchement,
- le développement de maladies auto-immunes.

On distingue quatre familles d'eicosanoïdes : les leucotriènes, les thromboxanes, les prostacyclines, et les prostaglandines.

Du fait de leur action bénéfique ou néfaste dans un grand nombre de pathologies, les eicosanoïdes font l'objet d'applications pharmacologiques diverses (12, Bartzela *et coll.*, 2009).

2.3.1 Inhibiteurs des leucotriènes

2.3.1.1 Présentation

Les leucotriènes sont le produit de l'action de la lipoxigénase sur l'acide arachidonique. Ils se lient de façon spécifique à leurs récepteurs qui se trouvent sur les membranes de la plupart des cellules au niveau de différents tissus. Les leucotriènes jouent un rôle dans les réactions d'hypersensibilité immédiate, ils sont vasoconstricteurs, bronchoconstricteurs, ils augmentent la perméabilité vasculaire et la sécrétion des glandes muqueuses (113, Tyrovola *et coll.*, 2001).

Les leucotriènes jouant un rôle important dans l'inflammation, les allergies ou l'asthme, des médicaments inhibant leurs effets ont été mis au point. Le montélukast ou le zafirlukast bloquent les récepteurs aux leucotriènes alors que le zileuton inhibe la synthèse des leucotriènes en inhibant la lipoxigénase (12, Bartzela *et coll.*, 2009). En France, seul le montelukast est commercialisé, il est administré par voie orale sous forme de comprimé à prendre une fois par jour.

2.3.1.2 Indications (115, Vidal, 2011)

Les anti-leucotriènes sont actifs sur les rhinites allergiques, l'asthme à l'exercice et l'asthme à l'aspirine.

Ils peuvent être utilisés en première intention chez des malades qui ne peuvent ou ne souhaitent pas prendre des corticoïdes inhalés. Ils sont cependant moins efficaces dans la prévention des exacerbations.

Le montelukast est indiqué en traitement additif chez les patients présentant un asthme persistant léger à modéré insuffisamment contrôlé par corticothérapie inhalée et chez qui les bêta-2-mimétiques à action immédiate administrés « à la demande » n'apportent pas un contrôle clinique suffisant de l'asthme.

Pour ces mêmes patients, le montelukast peut en même temps apporter un soulagement symptomatique de

la rhinite allergique saisonnière. Il est également indiqué en traitement préventif de l'asthme induit par l'effort.

2.3.1.3 Influence des inhibiteurs des leucotriènes sur les déplacements dentaires orthodontiques.

Aucune étude n'a été menée chez l'Homme ou chez l'animal concernant spécifiquement l'effet du montelukast sur les déplacements dentaires orthodontiques.

L'effet d'un inhibiteur des leucotriènes, le AA861 sur les mouvements orthodontiques a été testé chez le rat (80, Mohammed *et coll.*, 1989). Après l'application d'une force de 60g pour mésialiser leur première molaire, les rats ont reçu 20mg par kilo et par jour de AA861. Les résultats ont montré une diminution significative des mouvements dentaires chez les rats ayant reçu l'inhibiteur de leucotriène.

Le AA861 inhibe la synthèse des leucotriènes en inhibant la lipoxycgénase, le montelukast bloque quant à lui les récepteurs aux leucotriènes. Bien que leur mode d'action diffère, le AA861 et le montelukast provoque le même résultat c'est à dire l'inhibition de l'action des leucotriènes. Ainsi on peut penser que comme le AA861, le montelukast pourrait ralentir les mouvements orthodontiques (12, Bartzela *et coll.*, 2009).

2.3.1.4 Conséquences cliniques en orthodontie

Le montelukast inhibe l'action pro-inflammatoire des leucotriènes et pourrait de ce fait diminuer les mouvements dentaires orthodontiques.

Ainsi, lorsque le questionnaire médical met en évidence la présence d'asthme chez le patient, l'orthodontiste doit rechercher la prise de montelukast, car ce traitement pourrait ralentir les déplacements dentaires et allonger la durée du traitement orthodontique (12, Bartzela *et coll.*, 2009; 113, Tyrovola *et coll.*, 2001).

En cas de prise d'inhibiteur des leucotriènes tel que le montelukast, l'orthodontiste peut se mettre en relation avec le médecin prescripteur afin de savoir si le traitement peut être arrêté ou remplacé. Si l'arrêt du montelukast s'avère impossible, l'orthodontiste devra informer son patient du risque d'allongement de la durée du traitement orthodontique.

2.3.2 Agonistes des prostacyclines

2.3.2.1 Présentation

Les prostacyclines ou PGI₂ sont des dérivés de l'acide arachidonique. Elles sont synthétisées naturellement par les cellules de l'endothélium par l'action de l'enzyme prostacycline synthétase sur la prostaglandine H₂.

Les prostacyclines ont une action vasodilatatrice et antiagrégante plaquettaire (12, Bartzela *et coll.*, 2009).

2.3.2.2 Indications (115, Vidal, 2011)

L'époprosténol (prostacycline synthétique) ou l'iloprost (agoniste de la prostacycline) sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire et dans le traitement de maladies ischémiques comme le syndrome de Raynaud.

2.3.2.3 Influence des agonistes de la prostacycline sur les déplacements orthodontiques

L'effet de l'iloprost (agoniste de la prostacycline) sur les mouvements orthodontiques a été étudié chez le rat (45, Gurton *et coll.*, 2004). Une administration locale d'iloprost avec des doses allant de $2 \cdot 10^{-5}$ à $2 \cdot 10^{-3}$ μmol entre les incisives centrales maxillaires subissant une force distalante de 20g entraîne une accélération du déplacement dentaire.

2.3.2.4 Conséquences cliniques en orthodontie

Cette seule étude ne permet pas de tirer de conclusions, cependant il semble que l'apport topique de prostacycline accélère les mouvements dentaires.

Les prostacyclines sont inhibées par les AINS du fait que ces derniers sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase. Ainsi on peut penser que l'inhibition des prostacyclines par les AINS est susceptible d'entraîner un ralentissement des mouvements orthodontiques.

2.3.3 Agonistes des prostaglandines

2.3.3.1 Présentation

Les prostaglandines sont des métabolites de l'acide arachidonique, obtenus à partir de phospholipides membranaires par action de phospholipases, puis des cyclo-oxygénases. Produites localement, elles ont un rôle biochimique fondamental comme médiateurs des fonctions cellulaires, et les altérations de leur production entraînent des troubles pathologiques graves.

Les effets des prostaglandines sont multiples, complexes, ambivalents c'est à dire pouvant être bénéfiques ou indésirables selon les circonstances. Les prostaglandines ont de manière générale des effets bénéfiques sur l'organisme :

- vasodilatateur,
- antiagrégant plaquettaire,
- inhibiteur de la sécrétion gastrique,
- bronchodilatateur,
- inhibiteur de la 5-lipooxygénase responsable de la biosynthèse des leucotriènes,
- régulateur du sommeil (la PGE_2 favoriserait l'éveil alors que la PGD_2 favoriserait le sommeil),
- dilatateur du col et le déclencheur de contractions utérines chez la femme enceinte.

Les prostaglandines peuvent avoir des effets indésirables :

- elles interviennent, ainsi que de très nombreuses autres substances, médiateurs et cytokines, dans les réactions inflammatoires,
- les prostaglandines PGE_2 ont un effet nociceptif,
- elles interviennent dans de la fièvre.

Les prostaglandines sont des médiateurs du stress mécanique lors du déplacement dentaire orthodontique. Elles stimulent la résorption osseuse en augmentant le nombre d'ostéoclastes et en activant les ostéoclastes déjà matures (113, Tyrovolas *et coll.*, 2001).

Les agonistes des prostaglandines qui possèdent des effets bénéfiques sont utilisés en thérapeutique.

2.3.3.2 Indications (115, Vidal, 2011)

Les agonistes des prostaglandines possèdent des indications vasculaires, digestives et gynécologiques.

L'alprostadil, prostaglandine E1 (PGE1) de synthèse, est utilisé par voie locale intracaverneuse dans le traitement de l'impuissance en raison de son effet vasodilatateur.

Le misoprostol agoniste de la PGE1 est antisécrétoire gastrique et cytoprotecteur il est indiqué dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal et comme protecteur gastrique chez les personnes supportant mal les AINS. Il est également utilisé dans l'interruption médicale intra utérine de grossesse.

La dinoprostone, agoniste de la PGE2 est utilisée à doses faibles pour le déclenchement du travail à terme, à doses plus élevées pour provoquer un avortement ou une interruption thérapeutique de grossesse. Sous forme de gel pour administration intracervicale, elle est utilisée pour favoriser la dilatation du col à terme.

2.3.3.3 Influence des agonistes des prostaglandines sur les déplacements dentaires orthodontiques

L'effet des prostaglandines exogènes appliquées de façon topique sur les mouvements orthodontiques a été étudié chez le singe en 1982 (120, Yamasaki *et coll.*, 1982). Dans cette étude des singes portent un appareil fixe visant à reculer les canines maxillaires dans les espaces d'extraction des premières prémolaires, la force initiale est de 100g. L'administration locale unilatérale de PGE1 ou de PGE2 à des doses de 40µg tous les 4 jours dans la gencive en distal de la canine entraîne une accélération des mouvements orthodontiques ; les déplacements sont presque doublés par rapport au côté témoin. L'auteur n'a pas constaté d'effet indésirable au niveau de la gencive.

Yamasaki a mené une expérience similaire sur l'homme en 1984 (121, Yamasaki *et coll.*, 1984). Il y a également montré une augmentation significative des déplacements dentaires après l'administration locale de PGE1.

Leiker mène son étude sur des rats équipés de coil spring développant une force de 60g entre les incisives et les premières molaires maxillaires (69, Leiker *et coll.*, 1995). Les rats subissent l'administration locale de PGE2 à des doses allant de 0,1 à 10µg. Certains rats reçoivent une injection unique après la mise en place de l'appareil alors que d'autres subissent une injection par semaine. Les résultats de cette étude montrent qu'une faible concentration de PGE2 est suffisante pour augmenter les déplacements dentaires provoqués et cette augmentation est similaire que les injections de PGE2 soient uniques ou multiples.

Seifi (100, Seifi *et coll.*, 2003) utilise le même appareillage et la même force que Leiker. Les rats reçoivent une injection de PGE2 à la pose de l'appareillage puis une injection la semaine suivante. Un groupe de rats subit l'administration concomitante de calcium par injection intrapéritonéale. L'auteur montre alors comme dans les études précédentes une augmentation des déplacements dentaires suite à l'injection locale de PGE2. Il observe également que l'administration de Ca diminue cette augmentation bien que cette dernière reste significative.

Kale décide quant à lui de comparer les effets de la vitamine D et de la PGE2 sur les mouvements orthodontiques (56, Kale *et coll.*, 2004). Un appareil fixe exerçant une force distalante de 20g sur les incisives maxillaires est mis en place sur les rats. L'auteur note que l'administration locale de vitamine D et de PGE2 augmente de façon similaire les déplacements dentaires orthodontiques.

Toutes ces études concernent l'administration locale d'agonistes de prostaglandines. D'autres auteurs se sont intéressés aux effets de l'administration systémique de prostaglandines exogènes sur les déplacements dentaires.

Kehoe a étudié l'effet du misoprostol, analogue de la PGE1, sur des cochons d'Inde portant un dispositif orthodontique exerçant une force de 25g sur leurs incisives maxillaires (61, Kehoe *et coll.*, 1996). L'administration de 100µg par kg de misoprostol toutes les 12 heures a entraîné une augmentation significative des déplacements dentaires.

Ces résultats sont corroborés par l'étude de Sekhvat sur le rat (101, Sekhvat *et coll.*, 2002). Dans cette étude, les rats reçoivent quotidiennement et pendant deux semaines du misoprostol par lavage gastrique à des doses allant de 2,5 à 100µg/kg. Cette administration de misoprostol fait suite à l'installation d'un coil spring exerçant une force de 60g entre les incisives maxillaires et les molaires maxillaires droites des rats. L'auteur montre alors une augmentation significative des mouvements dentaires consécutive à l'administration de misoprostol à des dosages supérieurs à 10 µg/kg.

2.3.3.4 Conséquences cliniques en orthodontie

L'administration systémique ou topique de prostaglandines accélère les mouvements orthodontiques. Ainsi face à un patient traité par prostaglandinomimétiques, l'orthodontiste pourra s'attendre à observer des déplacements dentaires rapides pouvant amener à un raccourcissement de la durée du traitement orthodontique. Les rendez-vous de contrôle devront dans ce cas être plus rapprochés.

L'administration locale de prostaglandines utilisées lors des protocoles expérimentaux n'existe pas en tant que prescription, en revanche ces expériences constituent une voie de réflexion sur l'utilisation de tels produits comme aide au traitement orthodontique.

2.4 Immunosuppresseurs

2.4.1 Présentation et indications (115, Vidal, 2011)

La ciclosporine et le tacrolimus sont des immunosuppresseurs couramment utilisés en pratique médicale pour la prévention du rejet des allogreffes et en dermatologie dans le traitement de la dermatite atopique ou du psoriasis sévère. Leur indication principale reste cependant la transplantation d'organe qu'ils ont contribué à développer grâce à leur efficacité.

Le tacrolimus et la ciclosporine ont un mode d'action similaire, ils pénètrent dans le cytoplasme des lymphocytes où ils inhibent la transduction du signal menant à la synthèse de certaines cytokines, en particulier l'IL-2.

2.4.2 Effets indésirables

La ciclosporine et le tacrolimus sont néphrotoxiques, hépatotoxiques et exposent au risque de maladies opportunistes (infections notamment virales et fongiques, et cancers). Les autres effets indésirables sont très variés et non spécifiques. La ciclosporine par exemple entraîne fréquemment une hypertrophie gingivale favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire.

2.4.3 Influence des immunosuppresseurs sur les déplacements dentaires orthodontiques

Une étude a été menée à propos des effets du tacrolimus (FK-506) sur les mouvements dentaires (98, Santos *et coll.*, 2010). Cette étude a été réalisée sur 120 rats portant un appareil orthodontique visant à écarter leurs incisives maxillaires et exerçant une force de 35g sur chaque dent. Certains rats se sont vus administrer 2mg/kg/jour de tacrolimus par voie orale, ce traitement a été mis en place 14 jours avant l'installation de l'appareil orthodontique et a été poursuivi jusqu'à la fin de l'expérience. L'auteur observe une diminution significative des mouvements dentaires à partir du 7^e jour chez les rats recevant le tacrolimus. Il met également en évidence une diminution du nombre de lacunes de Howship dans l'os de ces rats alors que le nombre d'ostéoclastes y est augmenté. Ces observations semblent montrer que le tacrolimus a le potentiel d'inhiber l'activité des ostéoclastes.

Il n'existe pas d'étude concernant l'effet de la ciclosporine sur les mouvements dentaires. Cependant, la ciclosporine est à l'origine d'hypertrophies gingivales sévères pouvant gêner le bon déroulement d'un traitement orthodontique (66, Krishnan *et coll.*, 2006).

2.4.4 Conséquences cliniques en orthodontie

Les traitements immunosuppresseurs affectent les traitements orthodontiques en les ralentissant, c'est le cas du tacrolimus, ou au moins en les compliquant.

La ciclosporine en induisant une hypertrophie gingivale rend les traitements orthodontiques plus difficiles. De plus la mise en place d'un appareil orthodontique complique le nettoyage bucco-dentaire et accentue la réponse des tissus gingivaux induite par la prise de ciclosporine.

Burden propose quelques recommandations à suivre face à des patients greffés prenant de la ciclosporine (22, Burden *et coll.*, 2001) :

- pendant les six premiers mois du traitement par ciclosporine, tout traitement orthodontique devrait être différé car c'est la période pendant laquelle l'hypertrophie gingivale est maximale,

- le traitement orthodontique ne doit commencer que si l'hygiène bucco-dentaire est irréprochable, les bains de bouche à la chlorexidine sont à conseiller à ces patients,
- ces patients doivent avoir un suivi régulier chez leur chirurgien-dentiste traitant avec des séances de prophylaxie régulières,
- Les appareils amovibles ne sont pas recommandés, le traitement avec un appareil fixe doit être aussi court que possible car il représente une source importante de rétention de plaque et les bagues sont à proscrire,
- la présence récurrente de gencive hypertrophiée peut parfois nécessiter le retrait chirurgical de la gencive en excès. Le patient ou ses parents doivent donc en être avertis.

2.5 Antihistaminiques

2.5.1 Présentation et indications (115, Vidal, 2011)

Les antihistaminiques sont des médicaments qui servent à réduire ou à éliminer les effets de l'histamine, médiateur chimique endogène libéré, entre autres, au cours des réactions allergiques. Les antihistaminiques, en se fixant sur les récepteurs de l'histamine inhibent d'une manière compétitive ses effets et plus particulièrement l'effet vasodilatateur et l'augmentation de la perméabilité capillaire à l'origine des réactions œdémateuses.

Les antihistaminiques sont utilisés pour le traitement symptomatique de diverses manifestations allergiques cutanées (urticaire) ou muqueuses (rhinite, rhume des foins, conjonctivite).

2.5.2 Effets indésirables

Les antihistaminiques peuvent entraîner une somnolence.

2.5.3 Influence des antihistaminiques sur les déplacements dentaires

Deux études ont été réalisées sur les effets d'un antihistaminique, la cétirizine, sur les mouvements dentaires orthodontiques (67, Kriznar *et coll.*, 2008; 76, Meh *et coll.*, 2011). Les protocoles sont similaires, des rats portent un coil spring entre leurs incisives supérieures et leur première molaire maxillaire gauche pendant 42 jours. La force initiale délivrée est de 25g. Dans les deux études, les auteurs mettent en évidence que l'administration systémique quotidienne de cétirizine à des doses de 3mg/kg ou 10mg/kg entraîne une diminution significative des déplacements dentaires.

2.5.4 Conséquences cliniques en orthodontie

Ces études semblent montrer un effet inhibiteur des antihistaminiques sur les mouvements orthodontiques chez le rat. Les antihistaminiques sont couramment prescrits en France, il serait donc intéressant de mener des études sur l'Homme afin de déterminer s'ils représentent un réel risque de ralentissement des déplacements dentaires et si c'est le cas de le quantifier.

2.6 Antiépileptiques

2.6.1 Présentation et indications (115, Vidal, 2011)

Les antiépileptiques sont des médicaments indiqués dans le traitement des crises d'épilepsie, ils réduisent leur fréquence et leur gravité.

La phénytoïne, molécule faisant partie du groupe des hydantoïnes, est l'antiépileptique le plus utilisé actuellement (59, Karsten *et coll.*, 1997). Elle empêche l'entrée de sodium dans le neurone et diminue ainsi son excitabilité. La phénytoïne est également utilisée dans le traitement de la névralgie du trijumeau.

2.6.2 Effets indésirables

La phénytoïne est à l'origine de nombreux effets indésirables :

- neurosensoriels : nystagmus, ataxie, vertiges, troubles visuels, diplopie, hyperactivité, hyperréflexivité, et à doses très élevées, confusion mentale, hallucination ;
- digestifs : nausées, gastralgies, hyperplasie des gencives ;
- endocriniens : effet diurétique possible par diminution de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, hyperglycémie, hypocalcémie ;
- dermatologiques : des éruptions cutanées graves ont été signalées ;
- sanguins : leucopénie, thrombopénie ou anémie (rarement observées).

2.6.3 Influence des antiépileptiques sur les déplacements dentaires orthodontiques

Une seule étude a été réalisée sur les effets de la phénytoïne sur les mouvements orthodontiques (59, Karsten *et coll.*, 1997). Dans cette étude, les rats portent un appareil orthodontique palatin fixé sur les premières molaires supérieures visant à faire de l'expansion. Cet appareil exerce initialement une force de 15g sur chaque molaire et est laissé en place pendant 4 semaines. Certains rats subissent l'administration sous-cutanée de phénytoïne tous les jours à un dosage de 30mg/100g. L'auteur met en évidence une diminution significative des déplacements dentaires chez ces rats par rapport à ceux du groupe témoin. Le nombre d'ostéoclastes du côté pression est diminué. De plus, des différences histologiques au sein des tissus parodontaux sont observées dans le groupe de rats ayant reçu la phénytoïne, la densité de fibroblastes est augmentée.

2.6.4 Conséquences cliniques

Cette seule étude ne nous permet pas de tirer des conclusions sur l'effet des antiépileptiques sur les mouvements orthodontiques. Cependant les antiépileptiques semblent diminuer les déplacements dentaires chez le rat et ils induisent des changements histologiques manifestes au sein des tissus parodontaux. Cela se traduit en clinique par l'apparition très fréquente d'hyperplasie généralisée de la gencive marginale et interdentaire lors de la prise de phénytoïne (66, Krishnan *et coll.*, 2006). L'hyperplasie peut progresser au point de recouvrir les dents et même d'interférer avec l'occlusion. Les irritants locaux, tel un appareil orthodontique, peuvent aggraver la réaction due au médicament.

Un tel traitement va entraîner des difficultés lors de la mise en place de l'appareil orthodontique et rendre difficile l'obtention d'un bon contrôle de plaque. L'orthodontiste doit être conscient des difficultés que va engendrer le traitement par phénytoïne afin de mettre en place avec les patients

épileptiques toutes les mesures adéquates au maintien d'une hygiène bucco-dentaire irréprochable. L'hyperplasie gingivale peut être telle qu'elle nécessite une intervention chirurgicale afin de retirer la gencive en excès, l'orthodontiste devra prévenir les patients que la mise en place d'un appareil orthodontique augmente ce risque.

2.7 Insuline

2.7.1 Présentation et indications

L'insuline est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas et exerce un effet hypoglycémiant. L'insuline augmente la captation du glucose par certains tissus, en particulier le muscle squelettique et le tissu adipeux qui le métabolisent et diminue la libération du glucose par le foie.

L'insuline utilisée en thérapeutique est d'origine biogénétique et indiquée dans le traitement du diabète insulino-dépendant.

Le diabète insulino-dépendant ou diabète de type 1 apparaît lorsque les cellules β du pancréas sont détruites, très probablement à la suite de réactions de type immunologique ; un apport d'insuline est alors indispensable. Ce diabète touche moins de 10% des individus diabétiques et son apparition se fait majoritairement entre l'âge de 10 et 14 ans (116, Villarino *et coll.*, 2011).

Bien que le diabète de type 2 soit le plus souvent non-insulino-dépendant, un traitement par insuline peut être nécessaire au maintien de l'équilibre glycémique. Le diabète de type 2 résulte d'une mauvaise utilisation de l'insuline par l'organisme. Il est en grande partie le résultat d'une surcharge pondérale et de la sédentarité et représente 90% des diabètes rencontrés dans le monde (83, OMS, 2011)

2.7.2 Effets indésirables (115, Vidal, 2011)

Les principaux effets indésirables liés à la prise d'insuline sont les suivants :

- l'hypoglycémie qui se traduit par une sensation de faim, des sueurs, un épuisement musculaire, des troubles neuropsychiques, coma en cas de surdosage. L'hypoglycémie peut être corrigée par la prise de sucre par voie buccale,
- l'insulinorésistance qui nécessite une augmentation de la posologie,
- des réactions locales aux injections d'insuline : prurit, induration, atrophie ou hypertrophie du tissu adipeux local.

2.7.3 Influence du diabète et de l'insuline sur les déplacements orthodontiques

L'altération du métabolisme osseux est une complication retrouvée chez les patients diabétiques. Les études menées chez les patients atteints de diabète de type 1 mettent en évidence une diminution de la densité osseuse. L'insuline remédie aux dommages causés par l'hyperglycémie, cependant des changements significatifs au sein de l'os de patients diabétiques sont observés malgré le traitement par insuline (112, Tuominen *et coll.*, 1999).

Au niveau buccal, les patients diabétiques présentent souvent une xérostomie et une inflammation gingivale d'autant plus importante que la glycémie augmente.

Les microangiopathies causée par le diabète sont à l'origine de l'augmentation du risque de maladie parodontale chez les individus diabétiques (15, Bensch *et coll.*, 2003).

Le diabète ayant une incidence sur le métabolisme osseux et sur la santé des tissus parodontaux certains auteurs se sont intéressés aux effets du diabète et de l'insuline sur les déplacements dentaires orthodontiques (20, Braga *et coll.*, 2011; 116, Villarino *et coll.*, 2011).

Dans son étude, Villarino étudie la réponse de l'os alvéolaire à des forces orthodontiques chez des rats diabétiques traités ou non par insuline (116, Villarino *et coll.*, 2011). Il met alors en évidence une diminution de la formation osseuse et la présence de zones d'érosion multiples chez les rats diabétiques non traités. Il remarque également que le traitement par insuline remédie à cette altération du métabolisme osseux. Il conclue que la réponse de l'os aux forces orthodontiques chez le rat diabétique traité par insuline est similaire à celle d'un rat non diabétique.

Braga quant à lui étudie l'effet du diabète de type 1 sur les mouvements dentaires orthodontiques (20, Braga *et coll.*, 2011). Des rats dont le diabète a été induit expérimentalement portent un coil spring entre leur première molaire et leur incisive maxillaires droites exerçant une force initiale de 35g. Certains rats reçoivent de l'insuline en quantité suffisante pour maintenir une glycémie comprise entre 90 et 190mg/dl de sang. Les résultats de cette étude montrent que chez les rats diabétiques, le nombre d'ostéoclastes et la résorption osseuse sont augmentés, les déplacements dentaires sont de ce fait plus importants. Les déplacements dentaires chez les rats diabétiques ayant reçu de l'insuline sont en revanche similaires à ceux du groupe de rats non diabétique. Cette étude montre que l'insuline palie les effets du diabète sur la résorption osseuse en rétablissant une glycémie normale.

2.7.4 Conséquences cliniques en orthodontie

Le diabète de type 1 non contrôlé altère le remodelage osseux de l'os alvéolaire et entraîne une augmentation de la résorption osseuse. Les études de Villarino et de Braga montrent que l'insuline contre les effets du diabète et rétabli un métabolisme osseux normal.

Face à ces observations des auteurs ont énoncé des recommandations concernant la prise en charge orthodontique des patients diabétiques (15, Bensch *et coll.*, 2003; 22, Burden *et coll.*, 2001; 116, Villarino *et coll.*, 2011) :

- Les traitements orthodontiques doivent être évités chez les patients dont la glycémie n'est pas stable. En revanche il n'y a aucune contre-indication à la prise en charge d'un patient dont le diabète est équilibré par la prise d'insuline.
- Les patients doivent être avertis de leur risque plus important à développer une gingivite et une maladie parodontale et doivent comprendre qu'une hygiène bucco-dentaire irréprochable est la condition nécessaire à la réussite du traitement orthodontique.
- L'orthodontiste doit examiner régulièrement l'état des tissus parodontaux dont une détérioration peut signifier un mauvais contrôle de plaque mais aussi un mauvais équilibre de la glycémie. L'orthodontiste pourra alors conseiller à son patient de prendre rendez-vous avec son médecin traitant afin d'ajuster la dose d'insuline journalière.
- La prise d'insuline peut entraîner des hypoglycémies sévères. Ainsi chez les patients atteints de diabète de type 1 les rendez-vous longs devront de préférence avoir lieu le matin après l'injection d'insuline et après un petit déjeuner suffisamment consistant.

2.8 Fluor

2.8.1 Présentation et indications (3, AFSSAPS, 2008)

Le fluor est indiqué dans la prévention des caries dentaires chez l'enfant de 0 à 12 ans et dans la prévention des caries secondaires à une irradiation locale. Afin de diminuer le risque carieux, du fluor a été ajouté dans les dentifrices, le sel et dans l'eau de boisson. La prescription d'une supplémentation en fluor ne doit avoir lieu que lorsqu'un bilan fluoré approfondi met en évidence une carence en fluor. La dose prophylactique optimale est de 0,05 mg de fluor/kg/jour tout apport fluorés confondus, sans dépasser 1 mg/j.

Les produits de santé contenant du fluor ont le statut de médicament, de produit cosmétique ou de dispositif médical. Ils peuvent être administrés par voie topique (dentifrices, bains de bouche, vernis ou gels fluorés) ou par voie systémique (gouttes, comprimés). Au niveau dentaire, les effets du fluor sont de deux types :

- un effet bactéricide sur les germes de la plaque dentaire. Les conséquences sont une inhibition de la prolifération bactérienne de la plaque dentaire et une inhibition de la formation des acides cariogènes,
- une diminution du seuil de la solubilité de l'émail en milieu acide et une reminéralisation des lésions carieuses initiales de l'émail. Les ions fluorures s'introduisent dans les cristaux d'hydroxyapatite en cours de formation, créant ainsi des cristaux de fluoroapatite moins solubles et plus résistants aux attaques acides. À plus forte concentration, les ions fluorures peuvent également précipiter sous la forme de microcristaux très labiles de fluorure de calcium (CaF_2), de façon préférentielle sur les surfaces dentaires déminéralisées mais aussi sur les surfaces dentaires saines, les muqueuses et au sein de la plaque. La formation de CaF_2 constitue une réserve de fluorures immédiatement disponibles lors des chutes de pH.

Au niveau du squelette, le fluor stimule la formation osseuse en augmentant le nombre d'ostéoblastes. De plus, le fluor inhibe l'activité ostéoclastique en empêchant le relargage d'ions calcium et en neutralisant l'acidité ostéoclastique (43, Gonzales *et coll.*, 2011).

2.8.2 Effets indésirables (3, AFSSAPS, 2008)

Un apport excessif de fluor a pour risque principal d'entraîner une fluorose dentaire. Une fluorose osseuse peut également exister si les doses de fluor ingérées sont très importantes (10 à 40mg/j).

La fluorose dentaire est due à un surdosage en fluor pendant plusieurs mois ou années, survenant lors de la période de minéralisation des dents. Le développement complet des cristaux de l'émail est perturbé par l'excès de fluor conduisant à un tissu fluorotique poreux. Si l'atteinte est importante, l'émail poreux est susceptible d'incorporer tout élément exogène coloré et engendrer une coloration des dents (allant de la simple tache blanche à une nappe marron ou brune).

2.8.3 Influence du fluor sur les déplacements dentaires orthodontiques

Hellsing est le premier à avoir étudié l'effet du fluor sur les mouvements orthodontiques (49, Hellsing *et coll.*, 1991). Dans cette étude, des rats sont équipés pendant 21 jours d'un appareil fixe en expansion entre les premières molaires maxillaires exerçant une force de 150 mN. L'auteur observe que

chez les rats subissant l'administration de fluorure de sodium les déplacements dentaires et le nombre d'ostéoclastes sont significativement moins importants que ceux du groupe témoin.

Gonzales a réalisé une étude dans laquelle il teste les effets du fluor systémique apporté par l'eau de boisson sur les déplacements dentaires (43, Gonzales *et coll.*, 2011). Des rats boivent de l'eau supplémentée en fluor depuis leur naissance pendant 2, 4 et 12 semaines selon les groupes. La dose journalière de fluor est de 45ppm. Dix semaines après leur naissance, les rats subissent la mise en place d'un coil spring exerçant une force de 50g sur leur première molaire maxillaire gauche pendant deux semaines. L'auteur observe une diminution des déplacements dentaires chez les rats ayant bu l'eau fluorée et cette diminution est d'autant plus importante que la durée d'administration du fluor a été longue.

2.8.4 Conséquences cliniques en orthodontie

L'administration systémique de fluor semble diminuer les déplacements dentaires orthodontiques. Le ralentissement des mouvements orthodontiques semble de plus être proportionnel à la durée d'exposition au fluor.

L'orthodontiste doit donc lors de son interrogatoire médical penser à demander si le patient reçoit ou a reçu une supplémentation en fluor car ce traitement pourrait allonger la durée du traitement orthodontique.

2.9 Tableau récapitulatif

Substances pharmacologiques	Type d'administration	Type d'études	Déplacement dentaire
Paracétamol	Systémique	Expériences sur l'animal	Normal
Morphine	Systémique	Expérience sur l'animal	Diminué
Aspirine	Systémique	Expériences sur l'animal	Diminué
Ibuprofène	Systémique	Expérience sur l'animal	Diminué
Indométacine	Systémique	Expériences sur l'animal	Diminué
Diclofénac	Locale	Expérience sur l'animal	Inhibé
Méloxicam	Systémique	Expérience sur l'animal	Normal
Ténoxicam	Systémique	Expérience sur l'homme	Normal
Rofécoxib	Locale	Expériences sur l'animal	Diminué
Célécoxib	Locale et systémique	Expériences sur l'animal	Normal ou diminué
Corticoïdes	Systémique de courte durée de longue durée	Expériences sur l'animal	Normal ou diminué Accélééré
Bisphosphonates	Locale ou systémique	Expériences sur l'animal Rapports de cas cliniques	Diminué ou inhibé
PTH/ Tériparatide	Locale et systémique	Expériences sur l'animal	Normal
Vitamine D	Locale	Expériences sur l'animal	Accélééré
Thyroxine	Systémique	Expériences sur l'animal	Accélééré
Oestrogène	Systémique	Expériences sur l'animal Rapport de cas clinique	Diminué
Progestérone	Systémique	Expériences sur l'animal	Diminué
Montélukast	Systémique	Expérience sur l'animal	Diminué
Iloprost	Locale	Expérience sur l'animal	Accélééré
Prostaglandines et agonistes	Locale et systémique	Expériences sur l'animal	Accélééré
Tacrolimus	Systémique	Expérience sur l'animal	Diminué
Cétirizine	Systémique	Expériences sur l'animal	Diminué
Phénytoïne	Systémique	Expériences sur l'animal	Diminué
Insuline	Systémique	Expériences sur l'animal	Normal
Fluor	Systémique	Expérience sur l'animal	Diminué

Figure 6 : Tableau récapitulatif des effets des médicaments sur les mouvements orthodontiques

Intérêt des prescriptions médicamenteuses en orthodontie

3 Intérêt des prescriptions médicamenteuses en orthodontie

3.1 Gestion de la douleur

La douleur, dans sa définition la plus largement acceptée, est une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes (Association internationale pour l'étude de la douleur). C'est une expérience complexe et subjective, avec de grandes variations interindividuelles, qui accompagne parfois les traitements orthodontiques (64, Krishnan, 2007; 86, Ousehal *et coll.*, 2009).

Une revue de la littérature (64, Krishnan, 2007) révèle que 70% à 95% des patients rapportent des douleurs à un moment ou à un autre de leur traitement orthodontique. 39% des patients vont même jusqu'à rapporter des douleurs à chaque visite (88, Polat *et coll.*, 2005), ce qui peut poser des problèmes de compliance des patients. En effet, il a été rapporté que dans une population en cours de traitement, la douleur a été telle qu'elle a entraîné l'arrêt du traitement pour 8% des patients (64, Krishnan, 2007).

3.1.1 La douleur en orthodontie

Celle-ci diffère au cours du temps et des traitements. Il est bien établi que des procédures telles que le placement de séparateurs ou d'arcs, les activations, l'application de forces orthopédiques et même la dépose de bagues entraînent des douleurs chez les patients. Les appareils fixes induisent des douleurs plus importantes que les appareils amovibles (64, Krishnan, 2007).

Burstone classe la douleur orthodontique en 3 degrés (23, Burstone, 1962) :

- 1^{er} degré : le patient ne ressent aucune douleur ou gêne spontanément tant que le praticien n'appuie pas contre les dents,
- 2^e degré : une douleur ou une gêne est ressentie lorsque le patient serre les dents ou mord fortement. C'est le degré de douleur le plus souvent ressenti durant la première semaine après la pose d'un appareil orthodontique et celui-ci autorise le patient à pouvoir se nourrir à peu près normalement.
- 3^e degré : une douleur est ressentie de manière importante en permanence et empêche le patient de se nourrir normalement.

3.1.2 Mécanismes de la douleur en orthodontie

On distingue deux types de douleurs lors de l'application de forces orthodontiques :

- des douleurs immédiates, attribuées à la compression des fibres du desmodonte
- des douleurs différées liées à l'hyperalgésie ligamentaire en rapport avec la libération de prostaglandines. Ces dernières rendent le ligament alvéolo-dentaire sensible aux algogènes tels que l'histamine, la bradykinine, la sérotonine, la substance P, les enképhalines, le GABA et les prostaglandines elles-mêmes.

L'application d'une force entraîne une réaction inflammatoire dans le desmodonte et la pulpe dentaire ainsi que des changements dans les flux sanguins responsables de la perception de douleur.

Outre la libération des algogènes, les fibres nerveuses périphériques libèrent des neuropeptides qui entraînent une réponse algique. La substance P fait partie de ces neuropeptides et en plus augmente la synthèse des cytokines inflammatoires telles que les interleukines 1 et 6 et le TNF- α .

Dans le desmodonte, des fibres nerveuses contenant de la galanine, quant à elles, sont des modulateurs de la nociception de la moelle épinière et leur expression augmente lors des mouvements dentaires. Ainsi, on observe un système d'auto-défense de l'organisme qui tend à diminuer la perception de la douleur lors de l'application de forces orthodontiques (64, Krishnan, 2007; 88, Polat *et coll.*, 2005). L'organisme lutte contre la douleur en augmentant son seuil de perception douloureuse.

3.1.3 Intensité de la douleur selon le type de traitement

Dans presque toutes les études, la douleur est évaluée grâce à l'échelle visuelle analogique (EVA) lue sur une règle graduée de 10 cm de long, où l'extrémité de gauche représente l'absence totale de douleur et l'autre extrémité la pire douleur imaginable. Le patient est invité à placer une marque à l'endroit qu'il juge représentatif de sa douleur. Cette technique a l'avantage d'être aisément compréhensible pour le patient, facilement et rapidement interprétable, assez représentative de la douleur ressentie et reproductible. Les scores de 1 à 4 sont associés à une douleur faible, les scores allant de 4 à 7 correspondent à une douleur modérée et les scores supérieurs correspondent à des douleurs intenses. Les douleurs faibles ou modérées doivent être prises en charge par du paracétamol seul (ou en association avec de la codéine en cas d'inefficacité) ou des AINS.

Exemples cliniques :

- Mise en place de séparateurs : la douleur rapportée est plutôt faible en comparaison avec douleurs générées par la pose et l'activation d'un appareil multi-attache puisque si 87% des patients rapportent des douleurs suites à la pose de séparateurs, seulement 27% ont ressenti la nécessité de prendre un antalgique. Salmassian rapporte un score EVA moyen variant de 2,5 à 5,2 les 2 premiers jours suivants la pose (97, Salmassian *et coll.*, 2009).
- Mise en place d'un arc et activation : la douleur varie selon le type de sollicitation : les scores moyens varient de 3,8 à 6 lors de la mastication les 2 premiers jours, et de 3,9 à 6,6 lors de l'usage des dents antérieures pour mordre (88, Polat *et coll.*, 2005).

3.1.4 Durée de la douleur selon le type de traitement

La plupart des études sur la douleur en orthodontie s'accordent sur le fait que dans la majorité des cas, après 4 à 7 jours celle-ci disparaît, et ceci quelque soit les traitements utilisés (19, Bradley *et coll.*, 2007; 64, Krishnan, 2007; 86, Ousehal *et coll.*, 2009; 87, Patel *et coll.*, 2011; 88, Polat *et coll.*, 2005; 97, Salmassian *et coll.*, 2009). Voici quelques exemples :

- Mise en place de séparateurs : la douleur est perçue dès la 4^e heure, augmente jusqu'à 24 heures après la mise en place puis diminue lentement jusqu'au 5^e à 7^e jour, et ceci quelque soit le type de séparateur placé (élastomérique ou de type ressort) (18, Bondemark *et coll.*, 2004).

- Mise en place d'un arc et activation : la douleur est perçue de la même manière : de la 4^e à la 24^e heure, la douleur augmente pour atteindre son sommet puis décline jusqu'au 5^e ou 6^e jour. Les différents types d'arc n'ont pas montré de différence significative dans la douleur qu'ils génèrent. Par ailleurs, de nombreux auteurs ont montré que les patients présentaient des douleurs plus importantes sur les dents antérieures à cause de la différence de surface radiculaire et de l'usage plus important de ces dents lorsque le patient mord. De plus, Fernandes a montré que les douleurs sont plus importantes à l'arcade inférieure qu'à l'arcade supérieure (37, Fernandes *et coll.*, 1998).
- Usage de forces orthopédiques : la contrainte importante appliquée aux sutures et au massif facial entraîne des douleurs plus élevées et plus fréquemment ressenties : 28% des patients rapportent une douleur qui les empêche de porter leurs forces extra-orales (33, Egolf *et coll.*, 1990). La douleur est maximale jusqu'à la 24^e heure, puis diminue après 3 jours supplémentaires.

3.1.5 Facteurs prédictifs de la douleur en orthodontie

À quelques exceptions près, il existe peu de facteurs permettant de prédire de manière fiable la douleur qui sera ressentie en orthodontie.

En effet, beaucoup d'études ont montré que le sexe n'était pas un facteur déterminant dans la perception de la douleur et que les scores EVA sont similaires entre filles et garçons (86, Ousehal *et coll.*, 2009; 87, Patel *et coll.*, 2011; 97, Salmassian *et coll.*, 2009). Néanmoins, quelques auteurs ont décrit des douleurs et des ulcérations de la muqueuse plus fréquentes chez les filles que chez les garçons (34, Erdinc *et coll.*, 2004; 81, Ngan *et coll.*, 1989).

De même l'âge ne paraît pas avoir une influence très claire : certaines études montrent des douleurs perçues plus importantes chez l'adulte (21, Brown *et coll.*, 1991; 37, Fernandes *et coll.*, 1998; 55, Jones *et coll.*, 1985; 64, Krishnan, 2007) alors que d'autres (81, Ngan *et coll.*, 1989) ne révèle aucune différence significative entre enfants et adultes. Ousehal ne rapporte pas non plus de différence entre le groupe « moins de 15 ans » et le groupe « 15 ans et plus » (86, Ousehal *et coll.*, 2009). Brown et Moerenhout (21, Brown *et coll.*, 1991) précisent que parmi les enfants, ce sont les adolescents qui rapportent le plus de douleur, ce que les auteurs rattachent à une somatisation de leur « mal-être », souvent caractéristique de cette période. Quant au fait que les adultes ressentent plus de douleurs, ceci peut être expliqué par le fait que les traitements sont plus lourds du fait de l'arrêt de la croissance.

En revanche, le type d'appareillage (fixe ou amovible) constitue un bon facteur prédictif ; la plupart des études s'accordent à retrouver une douleur plus importante avec un appareil fixe (64, Krishnan, 2007; 102, Serogl *et coll.*, 1998; 107, Stewart *et coll.*, 1997).

Concernant la position initiale des dents et les forces appliquées, la littérature ne fournit pas de consensus. Il pourrait exister une faible relation entre des malocclusions sévères et des douleurs ressenties significativement plus importantes.

Par ailleurs, le fait que la douleur ne soit pas directement corrélée et proportionnelle à la magnitude des forces appliquées est aujourd'hui bien documenté (16, Bergius *et coll.*, 2000; 21, Brown *et coll.*, 1991; 102, Serogl *et coll.*, 1998). En fait, la douleur est nettement plus liée à des facteurs psychologiques tels que le mal-être du patient, l'appréhension, le stress, la peur ou la difficulté perçue du traitement (64, Krishnan, 2007). En effet, il a été démontré qu'un simple appel téléphonique au patient de la part du

praticien avant le rendez-vous diminuait l'anxiété et les niveaux de douleurs rapportés (97, Salmassian *et coll.*, 2009).

3.1.6 Traitements de la douleur

Les traitements médicamenteux restent la solution la plus souvent recommandée dans la littérature pour gérer la douleur orthodontique, avec la gestion du stress ou de la peur. Le paracétamol et les AINS sont les molécules les plus souvent testées et recommandées.

3.1.6.1 Paracétamol

Ousehal a montré que le paracétamol administré en post-opératoire est efficace dans la prise en charge des douleurs orthodontiques. Son étude conclut qu'il n'y a pas de différence significative entre l'ibuprofène et le paracétamol en matière de lutte contre la douleur orthodontique sauf durant les deux premières heures après la pose de l'arc où on note une légère supériorité du paracétamol par rapport à l'ibuprofène (86, Ousehal *et coll.*, 2009).

Ces résultats sont nuancés par Bradley qui montre que lorsque la prise d'antalgique a lieu en pré-opératoire puis en post-opératoire l'ibuprofène est plus efficace que le paracétamol dans la gestion de la douleur occasionnée par la pose de séparateurs (19, Bradley *et coll.*, 2007).

3.1.6.2 Anti-inflammatoire non stéroïdiens

- Aspirine :

L'aspirine reste une molécule peu étudiée sur son efficacité en orthodontie. Une étude (88, Polat *et coll.*, 2005) conclut à son efficacité dans les traitements orthodontiques avec appareil multi-attache. Toutefois Ngan montre que l'administration post-opératoire d'aspirine est moins efficace que l'administration post-opératoire d'ibuprofène (82, Ngan *et coll.*, 1994).

- Ibuprofène :

Avec le paracétamol, c'est la molécule la plus étudiée dans la littérature. Bernhardt et Steen Law ont montré que l'administration d'ibuprofène préopératoire avait une efficacité supérieure à l'administration d'une dose identique en postopératoire (17, Bernhardt *et coll.*, 2001; 106, Steen Law *et coll.*, 2000).

Dans ces deux études, les auteurs constatent que l'ibuprofène n'a plus d'effet antalgique 6h après la pose et concluent que la prise unique d'ibuprofène (en pré ou post-opératoire) n'est pas suffisante. La prise en charge de la douleur à long terme nécessite donc un renouvellement de la prise antalgique.

L'étude de Bernhardt démontre de plus une analgésie supérieure chez les patients traités avec une dose préopératoire et une dose postopératoire d'ibuprofène par rapport aux patients traités avec une dose unique d'ibuprofène (17, Bernhardt *et coll.*, 2001).

- Naproxène sodique :

Dans les études de Polat (88, Polat *et coll.*, 2005; 89, Polat *et coll.*, 2005), le naproxène sodique a montré une efficacité importante et statistiquement significative sur les douleurs générées par la pose d'un appareil multi-attache tout au long de l'évaluation. Donnée en préopératoire, il est plus efficace que l'ibuprofène donnée dans les mêmes conditions.

- Flurbiprofène

Dans son étude, Polat (88, Polat *et coll.*, 2005) a étudié également l'effet du flurbiprofène. À l'exception de la douleur ressentie lorsque le patient serre sur ses dents postérieures qui était significativement diminuée, les auteurs n'ont noté aucune différence statistiquement significative avec le groupe témoin (placebo). On peut aussi remarquer qu'entre 12 et 24 heures après la pose, c'est l'antalgique qui soulage le moins les patients ; ceci peut s'expliquer par la demi-vie plus courte de cette molécule par rapport aux autres.

3.1.7 Discussion

La littérature ne permet pas réellement de choisir une molécule de façon certaine. En effet, les résultats parfois contradictoires ne font pas émerger nettement une molécule plus qu'une autre, sauf peut-être le flurbiprofène qui semble peu efficace.

Même s'il est bien établi que les AINS bloquent les déplacements dentaires, certains auteurs affirment que les cures courtes et les doses inférieures à 1200 mg/j chez l'adulte et 20 à 30 mg/Kg/j chez l'enfant n'interfèrent que peu dans les mouvements dentaires (64, Krishnan, 2007; 87, Patel *et coll.*, 2011). En effet, les posologies utilisées pour le traitement de la douleur orthodontique correspondent à des doses antalgiques et pas à des doses anti-inflammatoires.

Par conséquent, le choix entre le paracétamol, l'ibuprofène ou le naproxène sodique sera plutôt guidé par leurs éventuelles contre-indications chez le patient et la réponse de ce dernier à ces traitements ; il pourra être donc intéressant d'interroger le patient sur ses habitudes en matière de choix d'antalgique ou sur leur efficacité chez le patient lors de traitements précédents.

En ce qui concerne les AINS, l'administration en préopératoire semble plus efficace qu'une administration postopératoire. En effet, si les AINS sont administrés avant la réponse inflammatoire, la production de prostaglandines qui participent à la transmission des stimuli douloureux est bloquée. Lors d'une séance de soins pouvant entraîner des douleurs, il sera intéressant de prescrire la prise d'antalgique avant le rendez-vous afin d'assurer une analgésie efficace.

Enfin, il ne faut pas négliger l'influence de la peur et du stress, et il est préférable à toute prescription de rassurer le patient et de l'informer sur les conséquences de son traitement suffisamment en amont afin de diminuer la douleur ressentie après la pose de l'appareil.

3.2 Gestion du risque infectieux (4, AFSSAPS, 2011)

Lors de sa pratique courante en cabinet, l'orthodontiste est peu fréquemment prescripteur d'antibiotiques. Il ne prescrit pas d'antibiothérapie curative mais il peut être amené à prescrire une antibiothérapie prophylactique qui consiste en l'administration d'un antibiotique dans l'objectif de prévenir le développement d'une infection locale, ou à distance. Elle s'utilise donc en l'absence de tout foyer infectieux et se caractérise par l'administration systémique d'une dose unique d'antibiotique dans l'heure qui précède l'acte invasif. L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a récemment actualisé ses recommandations au sujet de l'antibioprophylaxie en odontostomatologie.

3.2.1 Patients à risque

La prescription antibiotique doit être décidée en fonction du risque présumé du patient de développer une infection. Chaque patient présente un niveau de risque infectieux qui lui est propre, l'AFSSAPS distingue trois types de patients :

- La population générale qui ne présente aucun facteur de risque de développement d'une infection locale, générale ou à distance ;
- Les patients immunodéprimés ou le risque infectieux est considéré comme lié à tout facteur responsable d'une immunodépression, congénitale ou acquise ;
- Les patients à haut risque d'endocardite infectieuse présentant une cardiopathie définie comme étant à haut risque d'endocardite infectieuse.

Les cardiopathies à haut risque d'endocardite infectieuse sont les suivantes :

- Prothèse valvulaire (mécanique ou bioprothèse) ou matériel étranger pour une chirurgie valvulaire conservatrice (anneau prothétique...) ;
- Antécédent d'endocardite infectieuse ;
- Cardiopathie congénitale cyanogène :
 - non opérée ou dérivation chirurgicale pulmonaire-systémique,
 - opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée, sans fuite,
 - résiduelle, seulement dans les 6 mois suivant la mise en place,
 - opérée avec mise en place d'un matériel prothétique par voie chirurgicale ou transcutanée avec shunt résiduel.

Le groupe des patients à haut risque d'endocardite infectieuse est le seul pour lequel certains actes sont contre-indiqués. En ce qui concerne l'orthodontie, la chirurgie préorthodontique des dents incluses ou enclavées, ainsi que la chirurgie parodontale, telle que la pose de minivis, sont contre-indiquées.

3.2.2 Indications de l'antibioprophylaxie en orthopédie dento-faciale

Quel que soit le niveau de risque infectieux du patient, l'antibiothérapie prophylactique n'est pas indiquée pour la réalisation d'actes non invasifs. Un acte est considéré comme invasif lorsqu'il est susceptible d'induire une infection locale ou à distance.

Pour la population générale, la plupart des actes invasifs ne nécessitent pas d'antibiothérapie prophylactique selon un accord professionnel.

Chez le patient immunodéprimé, l'antibiothérapie prophylactique dépendra des situations cliniques (Accord professionnel).

Chez le patient à haut risque d'endocardite infectieuse, l'antibiothérapie prophylactique est recommandée :

- pour tout acte dentaire impliquant une manipulation de la gencive ou de la région périapicale de la dent ;
- en cas d'effraction de la muqueuse orale.

Le risque de bactériémie lors de procédures orthodontiques a été étudié par Erverdi. Dans une première étude il a recherché l'incidence de la survenue de bactériémie suite à la mise en place de bagues

orthodontique (36, Erverdi *et coll.*, 1999). Les résultats ont montré la présence d'une bactériémie postopératoire dans 7,5% des cas.

Dans une seconde étude, Erverdi étudie l'incidence de la bactériémie suite au retrait des bagues (35, Erverdi *et coll.*, 2000). La mise en place d'un appareil orthodontique augmentant la charge bactérienne dans la cavité buccale, l'auteur a pensé que la survenue d'une bactériémie serait plus fréquente lors du retrait des bagues que lors de leur mise en place. Cependant les résultats de l'étude montrent que la prévalence de la bactériémie lors du débagage est de 6,6% c'est à dire plus faible que lors de la pose des bagues. L'auteur explique ce résultat par le fait que l'insertion des bagues entraîne l'introduction dans le sulcus du dépôt bactérien qui se trouve à la surface des dents par un phénomène hydraulique induit par le ciment de scellement.

Une incidence de survenue de bactériémie de 6,6% lors du retrait des bagues ou de 7,5% lors de leur mise en place est plus faible que les incidences rapportées pour des procédures telles que le passage du fil dentaire (20%) ou encore le brossage (25%) qui sont des actes quotidiens. Ainsi l'auteur considère que le scellement ou le retrait des bagues orthodontiques ne présentent pas un risque majeur dans la survenue de bactériémie mais que l'orthodontiste doit évaluer le niveau de risque du patient et prendre contact avec son cardiologue afin de déterminer la nécessité de mettre en place une antibioprophylaxie.

D'après les dernières recommandations de l'AFSSAPS, une antibioprophylaxie devra être prescrite chez les patients à haut risque d'endocardite infectieuse lors des soins orthodontiques à risque de saignement c'est à dire lors de la mise en place des bagues sur les molaires et lors de leur retrait. D'autres mesures de prévention pourront être mise en place chez ces patients. L'utilisation de chlorexidine en bain de bouche avant chaque séance de soins permettra de réduire le risque de bactériémie et l'orthodontiste devra veiller à ce que l'appareil ne blesse pas les tissus mous.

3.2.3 Modalités de prescription de l'antibioprophylaxie

L'antibiothérapie prophylactique doit être administrée en une dose unique dans l'heure qui précède l'acte invasif.

Situation	Antibiotique	Adulte	Enfant
		Posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale	Posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte
Pas d'allergie aux pénicillines	Amoxicilline	2g voie orale ou intraveineuse	50mg/kg voie orale ou intraveineuse
Allergies aux pénicillines	Clindamycine	600mg voie orale ou intraveineuse	20mg/kg voie orale ou intraveineuse

Figure 7 : Posologie de l'antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse

3.3 Demain, vers de nouvelles prescriptions ?

3.3.1 Pour accélérer les déplacements dentaires orthodontiques

La durée des traitements orthodontiques chez l'enfant comme chez l'adulte atteint souvent plusieurs années et peut être un frein à la motivation des patients. Certains auteurs ont alors cherché à accélérer les déplacements dentaires au moyen de différentes substances pharmacologiques.

3.3.1.1 Prostaglandines

Les prostaglandines sont des médiateurs de l'inflammation et sont impliquées dans la transmission et la transformation du stress mécanique en signal biochimique lors des mouvements dentaires orthodontiques. De plus les prostaglandines stimulent la résorption osseuse en augmentant le nombre d'ostéoclastes. Ces propriétés pharmacologiques ont attiré l'attention de certains chercheurs qui ont pensé que l'administration de prostaglandines au cours d'un traitement orthodontique pourrait accélérer la résorption osseuse et les mouvements dentaires et ainsi diminuer la durée du traitement.

De nombreuses études ont montré que l'administration topique ou systémique de prostaglandines accélère les déplacements dentaires (56, Kale *et coll.*, 2004; 61, Kehoe *et coll.*, 1996; 69, Leiker *et coll.*, 1995; 121, Yamasaki *et coll.*, 1984). Bien que l'administration systémique semble plus efficace, les auteurs rapportent des effets indésirables tels que le risque de phlébite, des irritations et une élimination rapide des prostaglandines par le foie.

L'administration locale de prostaglandines serait donc préférable bien qu'elle puisse augmenter la sensibilité des récepteurs à la douleur (113, Tyrovola *et coll.*, 2001).

Cependant, Leiker met en évidence que l'apport topique de prostaglandines augmente les résorptions radiculaires de façon dose-dépendante (69, Leiker *et coll.*, 1995) et que ces résorptions sont d'autant plus importantes que les injections sont répétées. Il observe également que les déplacements dentaires sont augmentés de façon similaire à la suite d'une injection unique ou d'injections multiples. Il suggère donc que l'administration de prostaglandines devrait se faire par une injection unique de faible concentration afin d'augmenter les déplacements dentaires en minimisant les résorptions radiculaires.

Seifi note également une augmentation des résorptions radiculaires suite à l'administration topique de prostaglandines (100, Seifi *et coll.*, 2003). Il décide alors de tester l'administration concomitante de gluconate de calcium et de prostaglandines. Il observe que l'addition de calcium réduit légèrement les mouvements dentaires mais qu'ils restent tout de même significativement plus importants que dans le groupe ne recevant pas de prostaglandine. De plus les rats ayant reçu les prostaglandines et le gluconate de calcium ne présentent pas plus de résorptions radiculaires que les rats du groupe témoin. Ainsi l'auteur suggère que l'administration de prostaglandines couplée avec du gluconate de calcium pourrait augmenter les déplacements dentaires tout en limitant les résorptions radiculaires.

3.3.1.2 Vitamine D

Plusieurs études ont étudié les effets de la vitamine D sur les déplacements dentaires provoqués et ont conclu que l'administration de vitamine D chez le rat accélère les mouvements orthodontiques (56, Kale *et coll.*, 2004; 109, Takano-Yamamoto *et coll.*, 1992; 110, Takano-Yamamoto *et coll.*, 1992).

Kale a comparé les effets de la vitamine D et de la PGE2 sur les mouvements dentaires et a observé que d'un point de vue quantitatif, les deux substances accélèrent les déplacements orthodontiques de façon similaire (56, Kale *et coll.*, 2004). En revanche, alors que la PGE2 favorise les phénomènes de

résorption, la vitamine D stimule à la fois la résorption et la formation osseuse ; ainsi la dent est en quelque sorte « déplacée avec son os » ce qui garantit des résultats plus stables.

3.3.1.3 Parathormone

Soma a observé que l'administration locale et continue de parathormone au moyen d'un dispositif à libération prolongée permet d'accélérer les mouvements orthodontiques chez le rat (104, Soma *et coll.*, 2000). L'étude histologique montre que les dents des rats ayant reçu la PTH présentent un espace desmodontal élargi du côté pression. Cela indique que la résorption osseuse au niveau des tissus parodontaux en compression est améliorée par l'administration de parathormone. Soma propose alors l'administration locale de PTH au niveau des dents à déplacer afin de minimiser la perte d'ancrage occasionnée lors de certains mouvements.

3.3.2 Pour diminuer les résorptions radiculaires

3.3.2.1 Définition

La résorption radiculaire se définit comme la disparition progressive partielle, voire totale des tissus radiculaires dentaires. Un traitement orthodontique peut être à l'origine de telles lésions. Une force trop importante pendant le mouvement orthodontique entraîne une pression excessive sur le ligament parodontal qui provoque des lésions cellulaires, et une réponse inflammatoire qui induit une résorption cémentaire et dentinaire localisée (43, Gonzales *et coll.*, 2011).

3.3.2.2 Médicaments diminuant les résorptions radiculaires

Des études ont montré que les lésions iatrogènes que sont les résorptions radiculaires peuvent être réduites par certains médicaments.

3.3.2.2.1 Bisphosphonates

D'après Igarashi l'administration topique de risédronate est capable d'inhiber les résorptions radiculaires (51, Igarashi *et coll.*, 1996). Il a étudié l'effet du risédronate sur les lésions radiculaires iatrogènes induites par un traitement orthodontique chez le rat. La force initialement appliquée était de 165mN. Le risédronate était injecté sous le périoste à proximité de la première molaire maxillaire mais d'un seul côté afin de définir un site expérimental et un site témoin. L'évolution des surfaces de résorption radiculaire au cours de l'étude a été telle que :

- au 3^e jour : la racine n'était pas encore résorbée. La hyalinisation du desmodonte débutait des deux côtés, expérimental et témoin ;
- au 7^e jour : la résorption radiculaire s'initiait autour du tissu hyalin des 2 côtés.
- du 7^e au 21^e jour : la surface de résorption radiculaire augmentait au niveau des deux sites ; cependant les résorptions radiculaires étaient significativement moins importantes du côté expérimental où le risédronate avait été injecté.

L'auteur note que cet effet inhibiteur du risédronate sur la résorption radiculaire est dose dépendant. Il ne constate pas de différence significative du nombre d'odontoclastes entre les sites traités et non traités, cependant, les odontoclastes sur les sites traités montrent des changements morphologiques, notamment une perte de polarité et une augmentation du nombre de noyaux, signes précurseurs de l'apoptose.

En 2004, Liu a étudié les effets du clodronate sur les résorptions radiculaires induites par un traitement orthodontique de trois semaines chez le rat (70, Liu *et coll.*, 2004). Des injections sous-périostées adjacentes à la première molaire maxillaire gauche de 50µL de clodronate, à des concentrations de 2,5; 10 ou 40 mmol, étaient effectuées tous les trois jours. L'auteur a alors constaté que les surfaces de résorption radiculaire des dents sur les sites d'injection de clodronate étaient significativement moins étendues que celles du côté témoin.

Choi a également étudié l'effet du clodronate sur les résorptions radiculaires du rat (24, Choi *et coll.*, 2010). Il a lui aussi constaté une diminution significative de l'étendue des surfaces de résorption radiculaire et du nombre de lacunes de résorption sur les racines de dents ayant été exposées à l'administration topique de clodronate. L'auteur a également mis en évidence que les taux d'apposition minérale des groupes ayant reçu les injections de clodronate étaient significativement plus importants que ceux du groupe témoin. Il conclut que des injections de clodronate seraient capables de stimuler la formation osseuse.

Ces études mettent en évidence l'effet inhibiteur de l'administration topique de bisphosphonate sur les résorptions radiculaires induites par les traitements orthodontiques. Les auteurs n'ont pas constaté de différence significative du nombre d'odontoclastes entre les sites traités et non traités, cependant, les odontoclastes sur les sites traités ont subi des changements morphologiques. On peut donc penser qu'en induisant des modifications structurelles au sein des odontoclastes, l'administration de bisphosphonates permettrait d'atténuer leur activité de résorption sur les racines dentaires.

3.3.2.2.2 *Hormones thyroïdiennes*

Des études ont montré que l'hyperthyroïdie non traitée entraîne une augmentation de la résorption osseuse et que l'administration de thyroxine chez le rat est à l'origine d'une augmentation du remodelage osseux (91, Poumpros *et coll.*, 1994). Ces résultats ont mené certains auteurs à penser que la thyroxine en augmentant la résorption osseuse pourrait indirectement diminuer les résorptions radiculaires.

En 1994, Poumpros publie une étude dans laquelle des rats portant un appareil orthodontique exerçant une force de 50g sur les incisives ont subi l'injection de 5µg/kg de thyroxine pendant 12 jours (91, Poumpros *et coll.*, 1994). Dans cette étude, l'auteur note la présence de résorptions radiculaires induites par les forces orthodontiques cependant les résorptions sont moins importantes chez les rats ayant reçu les injections de thyroxine. En effet, alors que des lésions sont visibles sur 7,6% de la surface radiculaire dans le groupe témoin elles ne représentent que 4,3% de la surface radiculaire dans le groupe avec thyroxine. Poumpros met également en évidence une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline au sein de l'os des rats supplémentés en thyroxine ce qui signe une augmentation du métabolisme osseux induite par la thyroxine.

La même année Loberg publie le report de 3 cas dans lesquels les incisives maxillaires nécessitent un mouvement d'ingression avec torque corono-vestibulaire (72, Loberg *et coll.*, 1994). Ce type de mouvement étant particulièrement à risque en ce qui concerne l'apparition de résorption radiculaire, et les patients présentant déjà des signes de résorptions radiculaires, ou des prédispositions à en développer (hypothyroïdie, morphologie radiculaire) l'auteur a mis en place l'administration quotidienne de 0,5g de thyroxine pendant toute la durée du traitement actif. L'auteur ne rapporte aucun effet indésirable induit par la prise de thyroxine et note que les lésions présentes en début de traitement n'ont pas évolué. De plus les radiographies montrent des racines dont la morphologie semble s'être améliorée avec des contours mieux définis.

Shirazi étudie l'effet de différentes doses de thyroxine sur les résorptions radiculaires induites par un traitement orthodontique chez le rat et sur la densité osseuse (103, Shirazi *et coll.*, 1999). Les rats portent un coil spring exerçant une force de 60g entre leurs incisives et leurs premières molaires maxillaires et subissent selon les groupes des injections intrapéritonéales de 5, 10, ou 20µg/ kg/ jour de thyroxine. Tous les rats ayant porté un coil spring présentent des résorptions radiculaires qui sont cependant significativement moins importantes chez les rats ayant reçu des injections d'hormones thyroïdiennes et plus particulièrement dans le groupe ayant reçu 20µg/kg/j de thyroxine. L'auteur note également une diminution de la densité osseuse de l'os alvéolaire suite à l'administration de thyroxine.

Toutes ces études semblent montrer que l'administration de thyroxine augmente le remodelage osseux et ainsi diminue indirectement les résorptions radiculaires induites par les forces orthodontiques. Loberg suggère que l'administration de thyroxine pourrait être envisagée pour des patients qui présentent des résorptions radiculaires préalables au traitement orthodontique ou lorsque les patients présentent une hypothyroïdie (72, Loberg *et coll.*, 1994).

3.3.2.2.3 Fluor

Certaines études ont suggéré que des changements au sein de la structure minérale du ciment pourraient influencer la résistance des racines aux phénomènes de résorption. L'augmentation de la dureté et de la densité des tissus dentaires entraînerait une résistance face aux résorptions radiculaires (29, Darendeliler *et coll.*, 2004).

Ces observations ont conduit les auteurs à penser que le fluor ayant un effet sur la structure osseuse et cémentaire pourrait, en étant administré au cours d'un traitement orthodontique, diminuer les phénomènes de résorptions radiculaires.

Une étude récente a étudié l'effet du fluor sur les résorptions radiculaires induites par les mouvements orthodontiques chez des rats dont l'eau de boisson était supplémentée en fluor (43, Gonzales *et coll.*, 2011). L'auteur observe que l'application de forces orthodontiques entraîne des lésions cémentaires à la surface des racines. L'observation de ces lésions montre que l'étendue des surfaces radiculaires touchées par les résorptions radiculaires est similaire dans tous les groupes ; cependant, les lésions sont plus profondes et plus volumineuses dans le groupe de rats ne recevant pas de fluor. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude menée par Foo (39, Foo *et coll.*, 2007) ; la profondeur, le volume et la rugosité des cratères de résorption sont réduits dans les groupes de rats ayant reçu du fluor mais les surfaces atteintes par les phénomènes de résorption sont similaires à celles du groupe témoin sans fluor. Gonzales suggère que la position des lésions radiculaires pourraient être en relation avec les zones de hyalinisation ce qui expliquerait qu'il n'y ait pas de différence entre les groupes alors que les caractéristiques de ces lésions cémentaires (volume, profondeur...) semblent dépendre de la durée d'administration du fluor.

Une supplémentation en fluor au cours du traitement orthodontique pourrait selon ces études diminuer la sévérité des lésions radiculaires.

3.3.2.2.4 Tétracyclines

Les tétracyclines sont des antibiotiques à large spectre qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Une étude a montré une diminution des résorptions radiculaires suite à l'administration de doxycycline dans des cas de réimplantation dentaire chez le singe (28, Cvek *et coll.*, 1990). Ces observations ont conduit certains auteurs à étudier l'effet de la doxycycline sur les résorptions radiculaires induites par l'orthodontie.

Les études de Mavragani et de Baysal ont montré que l'administration systémique de doxycycline à des rats portant un dispositif orthodontique exerçant une force mésialante de 50g sur leurs premières molaires maxillaires entraîne une diminution significative des résorptions radiculaires (14, Baysal *et coll.*, 2010; 75, Mavragani *et coll.*, 2005). Mavragani a également mis en évidence une diminution du nombre d'odontoclastes, d'ostéoclastes et de cellules mononucléées à la surface des racines dentaires et de l'os alvéolaire suite à l'administration de doxycycline.

3.3.2.2.5 *Anti-inflammatoires*

Gonzales a étudié chez le rat, l'effet de différents anti-inflammatoires sur les résorptions radiculaires de molaires maxillaires soumises à une force mésialante de 50g (44, Gonzales *et coll.*, 2009). Les résultats de cette étude ont montré que le célécoxib et la prednisolone administrés dans l'eau de boisson sont à l'origine d'une diminution des résorptions radiculaires.

Ong confirme ces résultats dans une étude menée sur des rats où il observe une diminution des lésions radiculaires induites par les forces orthodontiques suite à l'administration de 1mg/kg/j de prednisolone (84, Ong *et coll.*, 2000).

L'étude réalisée par Jerome confirme l'effet protecteur du célécoxib contre les résorptions radiculaires (54, Jerome *et coll.*, 2005).

3.3.3 Pour stabiliser le résultat final

3.3.3.1 *Définition* (13, Bassigny, 1991)

La période de contention correspond à la phase thérapeutique finale d'un traitement d'orthodontie. Elle est destinée à maintenir ou parfaire les résultats obtenus et à éviter la récurrence des anomalies.

La récurrence en orthodontie correspond au retour vers la situation initiale, avec la réapparition partielle ou totale des malpositions ou des malocclusions qui précédaient le traitement.

Le seul critère de réussite à long terme d'un traitement orthodontique est la stabilité dans le temps des corrections effectuées. Certains auteurs se sont intéressés aux effets des médicaments sur la récurrence et ont testé leur utilisation en tant que moyen de contention chimique.

3.3.3.2 *Médicaments diminuant la récurrence*

3.3.3.2.1 *Bisphosphonates*

Kim a étudié les effets de l'administration systémique de pamidronate sur la résorption osseuse ostéoclastique au cours de la récurrence après un mouvement dentaire provoqué sur des molaires de rat (62, Kim *et coll.*, 1999). Un jour avant le retrait du dispositif orthodontique, le pamidronate a été administré par voie intraveineuse. Le retrait a entraîné chez tous les rats un phénomène de récurrence, les premières molaires ont eu tendance à revenir vers leur position initiale, ce qui a entraîné une diminution des distances entre les première et deuxième molaires.

Dans le groupe de rats traités par le bisphosphonate, la distance entre la première et la deuxième molaire le jour du retrait de l'appareil était la même que dans le groupe témoin ; c'est à dire 432µm. Cinq jours après le retrait du dispositif, la distance inter-dentaire n'était plus en moyenne que de 313µm contre 108 µm du côté témoin, et au 10^e jour de 115 µm contre 57 µm du côté témoin.

D'autre part, suite à l'administration de pamidronate, le nombre d'ostéoclastes a été fortement diminué et des agrégations d'ostéoclastes non fonctionnels dans les canaux vasculaires de l'os alvéolaire ont pu être observées. L'administration de bisphosphonate a également induit des changements structuraux des ostéoclastes, tels que la disparition des bordures en brosse et une perte de polarité cytoplasmique. Des ostéoclastes dégénérés ont également été observés dans ce groupe de rats.

Ces résultats suggèrent qu'une administration systémique unique de pamidronate diminue l'étendue de la récidive en inhibant l'activité ostéoclastique.

Adachi étudie quant à lui les effets de l'administration de risédronate par voie topique sur la récidive après un déplacement dentaire (1, Adachi *et coll.*, 1994). L'administration de risédronate à différentes concentrations débute à la fin du traitement orthodontique et se poursuit pendant 3 semaines. L'auteur constate une diminution significative de la récidive de façon dose-dépendante. Pour des concentrations de risédronate de 125µmol/L, 250µmol/L et 500µmol/L, la récidive du côté traité correspond respectivement à 80%, 74% et 57% de la récidive du côté témoin.

Ces résultats nous indiquent que les injections de risédronate ont permis une diminution significative de la récidive des dents vers leur position initiale.

Igarashi obtient des résultats comparables à ceux de Adachi. Il a étudié l'effet d'une administration topique de bisphosphonate (AHBuBP) sur la récidive chez le rat (52, Igarashi *et coll.*, 1994). Suite au retrait de leur appareil orthodontique, les rats ont subi des injections sous-périostées de AHBuBP à différentes concentrations. L'auteur a observé que le mouvement global de récidive des dents du côté expérimental au cours de la période d'étude représentait 50% de celui du côté témoin.

Toutes ces études mettent en évidence une diminution des récidives après l'administration de bisphosphonates. Les observations histologiques réalisées au cours de ces études ont montré que ce phénomène pourrait s'expliquer par l'action des bisphosphonates sur les ostéoclastes, en effet, ils entraînent une diminution de leur nombre, des changements structuraux et donc une diminution de leur activité de résorption. Kim a montré que l'administration de bisphosphonates influence directement la récidive après le traitement orthodontique en étant à l'origine d'une agrégation des ostéoclastes dans les canaux vasculaires de l'os alvéolaire (62, Kim *et coll.*, 1999) : les ostéoclastes agrégés ou dénaturés ne peuvent plus assurer la résorption de l'os alvéolaire, les dents ne peuvent donc pas se déplacer et la récidive est moins importante.

Malgré cet effet bénéfique sur la récidive, les bisphosphonates possèdent de nombreux effets indésirables et notamment induisent un risque d'ostéonécrose.

3.3.3.2.2 Statines

Les statines sont couramment utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie et ont montré qu'elles avaient un effet anabolique sur le tissu osseux en stimulant la formation osseuse par les ostéoblastes. Des chercheurs ont pensé que la récidive orthodontique pourrait être réduite par une stimulation de la formation osseuse c'est pourquoi Han a décidé de tester les effets de la simvastatine sur les phénomènes de récidive chez le rat (46, Han *et coll.*, 2010).

Dans cette étude, suite à un traitement orthodontique ayant mésialé leurs premières molaires, les rats ont reçu une dose journalière de 2,5mg/kg de simvastatine pendant 4 semaines. Les résultats de cette étude ont montré une diminution significative des récidives dans le groupe ayant reçu la simvastatine par

rapport au groupe témoin. L'étude immunohistochimique a par ailleurs mis en évidence une augmentation de l'ostéoprotégérine OPG et une diminution de RANK-L au sein de l'os alvéolaire suite à l'administration de la simvastatine. Ces observations suggèrent que la simvastatine inhibe l'activité de résorption des ostéoclastes et stimule la formation osseuse en contrôlant le ratio OPG/RANK-L dans les tissus parodontaux. Selon l'auteur, l'administration systémique de simvastatine permettrait d'améliorer la stabilité des dents dans leur nouvelle position et pourrait être un moyen de rétention chimique diminuant les risques de récurrence suite aux traitements orthodontiques.

3.3.3.2.3 Vitamine D

Des études menées sur les déplacements dentaires ont montré que l'administration de vitamine D au cours du mouvement orthodontique induit la formation de nombreux ostéoclastes et augmente la résorption osseuse, ce qui conduit à des déplacements dentaires plus importants (27, Collins *et coll.*, 1988; 109, Takano-Yamamoto *et coll.*, 1992). La vitamine D a également un effet anabolique sur l'os, en effet les cellules ostéoblastiques possèdent des récepteurs spécifiques de la vitamine D.

Kawakami a publié une étude dans laquelle il cherche à savoir si la vitamine D affecte la formation osseuse après des mouvements dentaires expérimentaux chez le rat (60, Kawakami *et coll.*, 2004). Suite au déplacement de leurs molaires maxillaires, les rats subissent l'injection sous muqueuse de vitamine D tous les trois jours au niveau de la furcation de la première molaire droite. Le déplacement dentaire entraîne une diminution du taux de minéralisation osseuse du côté pression. Les injections locales répétées de vitamine D pallient ce défaut ; en effet, l'auteur observe que l'os des rats ayant reçu la vitamine D présente une minéralisation plus importante associée à une augmentation des ostéoblastes. Ces observations montrent que la vitamine D augmente la néoformation osseuse dans la zone de résorption induite par le déplacement orthodontique. L'auteur suggère que la vitamine D pourrait accélérer le rétablissement des tissus de soutien des dents après un traitement orthodontique et ainsi stabiliser les résultats obtenus.

Conclusion

Conclusion

Les forces appliquées lors d'un traitement orthodontique entraînent le remodelage de l'os alvéolaire qui permet le déplacement dentaire. Ce remodelage osseux est influencé par des facteurs locaux et systémiques ainsi que par certains médicaments. Ces observations ont conduit les chercheurs à étudier les effets de ces médicaments sur les mouvements orthodontiques.

La plupart de ces études ont été menées sur l'animal et l'interprétation des résultats est rendue difficile par la grande variabilité des protocoles expérimentaux. De plus l'extrapolation directe des études animales à la situation clinique est impossible même si les effets des médicaments semblent pointer dans la même direction chez l'animal et chez l'Homme.

La vitamine D, la thyroxine, la parathormone, les prostaglandinomimétiques et les corticoïdes au long court semblent accélérer les déplacements dentaires. Les hormones sexuelles, la plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens, le fluor, le tacrolimus, la phénytoïne, la cétirizine et les inhibiteurs des leucotriènes sont au contraire responsables d'un ralentissement des mouvements orthodontiques. Les bisphosphonates entraînent quant à eux une inhibition des déplacements dentaires et peuvent être à l'origine d'ostéochimionécrose des maxillaires ; la mise en place d'un traitement orthodontique pendant leur utilisation est donc la plupart du temps contre-indiquée.

Les orthodontistes doivent être attentifs aux médicaments que consomment leurs patients car ces derniers peuvent affecter le bon déroulement du traitement orthodontique. La prise de médicaments doit être mise en évidence par le biais d'un questionnaire médical rigoureux et doit faire partie intégrante du diagnostic orthodontique. L'orthodontiste peut ainsi évaluer au mieux la durée de son traitement et adopter la meilleure stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient. Ce questionnaire médical pourra conduire l'orthodontiste à une abstention thérapeutique vis à vis de certains patients.

En tant que prescripteur, l'orthodontiste doit connaître les effets des médicaments sur les déplacements dentaires afin de réaliser des prescriptions ayant le moins d'effets indésirables possible sur ses traitements. Ainsi lors de la prescription d'un traitement antalgique, l'orthodontiste préférera prescrire du paracétamol par rapport à un AINS tel que l'ibuprofène qui est couramment prescrit mais qui pourrait ralentir les mouvements orthodontiques.

La recherche s'oriente désormais vers l'utilisation de certains médicaments afin d'accélérer les déplacements dentaires, de limiter leurs effets indésirables tels que l'apparition de résorptions radiculaires ou encore pour stabiliser les résultats obtenus au terme du traitement actif. Cependant, des études plus approfondies sont nécessaires avant que ces substances soient utilisées en pratique clinique.

Index des tableaux et illustrations

Index des tableaux et illustrations

<i>Figure 1 : <u>Effets des facteurs systémiques et locaux sur le tissu osseux</u></i>	17
<i>Figure 2 : <u>Voies de signalisation intracellulaires consécutives à l'application d'une force</u> (68, Le Gall et coll., 2010)</i>	21
<i>Figure 3 : <u>Correspondance entre la courbe de déplacement et les différents stades morphologiques de la réaction osseuse</u> (10, Baron, 1975)</i>	23
<i>Figure 4 : <u>Tableau comparatif des différents types de bisphosphonate</u></i>	38
<i>Figure 5 : <u>Tableau récapitulatif des études menées sur l'influence des bisphosphonates sur les déplacements dentaires orthodontiques</u></i>	40
<i>Figure 6 : <u>Tableau récapitulatif des effets des médicaments sur les mouvements orthodontiques</u></i>	63
<i>Figure 7 : <u>posologie de l'antibioprophylaxie de l'endocardite infectieuse</u></i>	72

Annexe

Questionnaire Médical

Présentez-vous ou avez-vous présenté une ou plusieurs de ces maladies : (si oui cochez et précisez)

☐ **Maladie cardio-vasculaire** (*problème cardiaque, prothèse valvulaire, hypertension ...*)

Précisez :

Prenez vous des médicaments pour cela ? Précisez lesquels

(Permet la mise en évidence d'un risque d'endocardite infectieuse, ou la prise d'un traitement anticoagulant)

☐ **Pathologie cancéreuse**

Précisez la localisation :

Quels ont été vos traitements ?

(Permet la mise en évidence d'un éventuel traitement par biphosphonates ou d'un éventuel traitement substitutif suite à une ablation chirurgicale)

☐ **Maladie respiratoire** (*asthme, bronchite ...*)

Précisez :

Prenez vous des médicaments pour cela ? Précisez lesquels

(Permet la recherche d'une prise de corticoïdes, d'anti-leucotriènes)

☐ **Maladie ou problèmes digestifs** (*ulcère, hépatite, cirrhose, insuffisance hépatique ...*)

Précisez :

Prenez vous des médicaments pour cela ? Précisez lesquels

(Prendre en compte ces informations pour la prescription antalgique : pas de paracétamol en cas de problème hépatique, pas d'AINS en cas d'ulcères)

☐ **Maladie inflammatoire** (*arthrose, rhumatismes, lombalgies ...*)

Précisez :

Prenez vous des médicaments pour cela ? Précisez lesquels

(Permet la mise en évidence d'un traitement par AINS)

☐ **Maladie osseuse** (*ostéoporose, maladie de Paget, ostéogénèse imparfaite ...*)

Précisez :

Prenez vous des médicaments pour cela ? Précisez lesquels

(Permet la mise en évidence de la prise de biphosphonates ou d'œstrogènes)

☐ **Maladies endocrinienne ou métabolique**

Avez vous un dysfonctionnement de la thyroïde ?

Avez vous du diabète ? Si oui est-il équilibré ?

Avez vous du cholestérol ?

Prenez vous des médicaments en rapport avec une de ces pathologies ? Précisez lesquels

☐ **Maladie neurologique** (*épilepsie, migraines, névralgies ...*)

Précisez :

Prenez vous des médicaments pour cela ? Précisez lesquels

(Peut mettre en évidence un traitement par phénytoïne)

☐ **Maladie de la peau** (*psoriasis, dermatite atopique ...*)

Précisez :

Prenez vous des médicaments pour cela ? Précisez lesquels

(Peut mettre en évidence un traitement par ciclosporine)

☐ **Allergies**

Précisez :

Prenez vous des médicaments pour cela ? Précisez lesquels

(Permet de rechercher la prise d'antihistaminiques ou d'anti-leucotriènes et d'identifier les éventuelles allergies aux médicaments, latex ou nickel)

Questions complémentaires :

- Etes-vous atteint par une maladie auto immune ?
Si oui prenez vous des corticoïdes au long cours ?

☐ OUI ☐ NON
☐ OUI ☐ NON

- Prenez vous une supplémentation
 - en fluor ?
 - en vitamine D ?

☐ OUI ☐ NON
☐ OUI ☐ NON

- Avez vous bénéficié d'une greffe ?
Si oui précisez et indiquez les médicaments anti-rejet qui vous ont été prescrit :

☐ OUI ☐ NON

- Prenez vous de façon occasionnelle ou régulière des médicaments contre la douleur ? ☐ OUI ☐ NON
Si oui précisez le(s)quel(s) et pour quelle(s) raison(s) :
(Permet de connaître les habitudes du patient en ce qui concerne les antalgiques et évite une prescription antalgique inutile si le patient est déjà sous traitement antalgique)

Merci de nous indiquer tout autre problème de santé ou prise de médicament :

Nous attirons votre attention sur l'importance de nous informer de tout nouveau problème médical survenant au cours du traitement.

Bibliographie

- 1 ADACHI H., IGARASHI K., MITANI H. *et coll.*
Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats
J Dent Res, 1994, 73, 8, pp. 1478-86
- 2 AFSSAPS (2004). "Sécurité d'emploi des coxibs (01/07/2004)."
Disponible à partir de l'adresse: [http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Securite-d-emploi-des-coxibs-Mise-au-point/\(language\)/fre-FR](http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Securite-d-emploi-des-coxibs-Mise-au-point/(language)/fre-FR)
Consulté le: 21/10/2011.
- 3 AFSSAPS (2008). "Utilisation du fluor dans la prévention de la carie dentaire avant l'âge de 18 ans - Mise au point."
Disponible à partir de l'adresse: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Fluor-et-prevention-de-la-carie-dentaire-Mise-au-point>
Consulté le: 28/11/11.
- 4 AFSSAPS (2011). "Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire - Recommandations (20/09/2011)."
Disponible à partir de l'adresse: [http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/\(offset\)/6](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/(offset)/6)
Consulté le: 01/12/2011.
- 5 AKHOUNDI M. S., DEHPOUR A. R., RASHIDPOUR M. *et coll.*
The effect of morphine on orthodontic tooth movement in rats
Aust Orthod J, 2010, 26, 2, pp. 113-8
- 6 ARANTES G. M., ARANTES V. M., ASHMAWI H. A. *et coll.*
Tenoxicam controls pain without altering orthodontic movement of maxillary canines
Orthod Craniofac Res, 2009, 12, 1, pp. 14-9
- 7 ARIAS O. R. et MARQUEZ-OROZCO M. C.
Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2006, 130, 3, pp. 364-70
- 8 ASHCRAFT M. B., SOUTHARD K. A. et TOLLEY E. A.
The effect of corticosteroid-induced osteoporosis on orthodontic tooth movement
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1992, 102, 4, pp. 310-9
- 9 AUDRAN M., INSALACO P., LEGRAND E. *et coll.*
Physiologie du tissu osseux chez l'homme.
Prog Urol, 2003, 13, 2 Suppl 1, pp. 3-8
- 10 BARON R.
« Histophysiologie des réactions tissulaires au cours du déplacement orthodontique » **In**
Orthopédie dentofaciale, M. CHÂTEAU
Paris: Prêlat, 1975.- 2 vol. pp. 328-64
- 11 BARON R.
Le remaniement de l'os alvéolaire au cours du déplacement spontané et provoqué des dents.
Rev Orthop Dento Faciale, 1975, 9, 3, pp. 309-25
- 12 BARTZELA T., TURP J. C., MOTSCHALL E. *et coll.*
Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2009, 135, 1, pp. 16-26

- 13 BASSIGNY F.
Manuel d'orthopédie dentofaciale (2^e édition)
Paris: Masson, 1991.- vol. p.
- 14 BAYSAL A., UYSAL T., OZDAMAR S. *et coll.*
Comparisons of the effects of systemic administration of L-thyroxine and doxycycline on orthodontically induced root resorption in rats
Eur J Orthod, 2010, 32, 5, pp. 496-504
- 15 BENSCH L., BRAEM M., VAN ACKER K. *et coll.*
Orthodontic treatment considerations in patients with diabetes mellitus
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2003, 123, 1, pp. 74-8
- 16 BERGIUS M., KILIARIDIS S. *et* BERGGREN U.
Pain in orthodontics. A review and discussion of the literature
J Orofac Orthop, 2000, 61, 2, pp. 125-37
- 17 BERNHARDT M. K., SOUTHARD K. A., BATTERSON K. D. *et coll.*
The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2001, 120, 1, pp. 20-7
- 18 BONDEMARK L., FREDRIKSSON K. *et* ILROS S.
Separation effect and perception of pain and discomfort from two types of orthodontic separators
World J Orthod, 2004, 5, 2, pp. 172-6
- 19 BRADLEY R. L., ELLIS P. E., THOMAS P. *et coll.*
A randomized clinical trial comparing the efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2007, 132, 4, pp. 511-7
- 20 BRAGA S. M., TADDEI S. R., ANDRADE I., JR. *et coll.*
Effect of diabetes on orthodontic tooth movement in a mouse model
Eur J Oral Sci, 2011, 119, 1, pp. 7-14
- 21 BROWN D. F. *et* MOERENHOUT R. G.
The pain experience and psychological adjustment to orthodontic treatment of preadolescents, adolescents, and adults
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1991, 100, 4, pp. 349-56
- 22 BURDEN D., MULLALLY B. *et* SANDLER J.
Orthodontic treatment of patients with medical disorders
Eur J Orthod, 2001, 23, 4, pp. 363-72
- 23 BURSTONE C.
« The biomechanics of tooth movement » **In** *Vistas in orthodontics*, sous la direction de C. BURSTONE
Philadelphia: Lea &Febiger, 1962.- vol. pp.
- 24 CHOI J., BAEK S. H., LEE J. I. *et coll.*
Effects of clodronate on early alveolar bone remodeling and root resorption related to orthodontic forces: a histomorphometric analysis
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2010, 138, 5, pp. 548 e1-8; discussion 548-9
- 25 CHRISTENSON R. H.
Biochemical markers of bone metabolism: an overview
Clin Biochem, 1997, 30, 8, pp. 573-93

- 26 CHUMBLEY A. B. et TUNCAY O. C.
The effect of indomethacin (an aspirin-like drug) on the rate of orthodontic tooth movement
Am J Orthod, 1986, 89, 4, pp. 312-4
- 27 COLLINS M. K. et SINCLAIR P. M.
The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1988, 94, 4, pp. 278-84
- 28 CVEK M., CLEATON-JONES P., AUSTIN J. *et coll.*
Effect of topical application of doxycycline on pulp revascularization and periodontal healing in reimplanted monkey incisors
Endod Dent Traumatol, 1990, 6, 4, pp. 170-6
- 29 DARENDELILER M. A., KHARBANDA O. P., CHAN E. K. *et coll.*
Root resorption and its association with alterations in physical properties, mineral contents and resorption craters in human premolars following application of light and heavy controlled orthodontic forces
Orthod Craniofac Res, 2004, 7, 2, pp. 79-97
- 30 DE CARLOS F., COBO J., DIAZ-ESNAL B. *et coll.*
Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2006, 129, 3, pp. 402-6
- 31 DE CARLOS F., COBO J., PERILLAN C. *et coll.*
Orthodontic tooth movement after different coxib therapies
Eur J Orthod, 2007, 29, 6, pp. 596-9
- 32 DOBNIG H. et TURNER R. T.
Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells
Endocrinology, 1995, 136, 8, pp. 3632-8
- 33 EGOLF R. J., BEGOLE E. A. et UPSHAW H. S.
Factors associated with orthodontic patient compliance with intraoral elastic and headgear wear
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1990, 97, 4, pp. 336-48
- 34 ERDINC A. M. et DINCER B.
Perception of pain during orthodontic treatment with fixed appliances
Eur J Orthod, 2004, 26, 1, pp. 79-85
- 35 ERVERDI N., BIREN S., KADIR T. *et coll.*
Investigation of bacteremia following orthodontic debanding
Angle Orthod, 2000, 70, 1, pp. 11-4; discussion 15
- 36 ERVERDI N., KADIR T., OZKAN H. *et coll.*
Investigation of bacteremia after orthodontic banding
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1999, 116, 6, pp. 687-90
- 37 FERNANDES L. M., OGAARD B. et SKOGLUND L.
Pain and discomfort experienced after placement of a conventional or a superelastic NiTi aligning archwire. A randomized clinical trial
J Orofac Orthop, 1998, 59, 6, pp. 331-9

- 38 FERNANDEZ-TRESGUERRES-HERNANDEZ-GIL I., ALOBERA-GRACIA M. A., DEL-CANTO-PINGARRON M. *et coll.*
Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue
Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2006, 11, 1, pp. E47-51
- 39 FOO M., JONES A. et DARENDELILER M. A.
Physical properties of root cementum: Part 9. Effect of systemic fluoride intake on root resorption in rats
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2007, 131, 1, pp. 34-43
- 40 FUJIMURA Y., KITaura H., YOSHIMATSU M. *et coll.*
Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice
Eur J Orthod, 2009, 31, 6, pp. 572-7
- 41 GHONEIMA A. A., ALLAM E. S., ZUNT S. L. *et coll.*
Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations
Orthod Craniofac Res, 2010, 13, 1, pp. 1-10
- 42 GIUNTA D., KELLER J., NIELSEN F. F. *et coll.*
Influence of indomethacin on bone turnover related to orthodontic tooth movement in miniature pigs
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1995, 108, 4, pp. 361-6
- 43 GONZALES C., HOTOKEZAKA H., KARADENIZ E. I. *et coll.*
Effects of fluoride intake on orthodontic tooth movement and orthodontically induced root resorption
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2011, 139, 2, pp. 196-205
- 44 GONZALES C., HOTOKEZAKA H., MATSUO K. *et coll.*
Effects of steroidal and nonsteroidal drugs on tooth movement and root resorption in the rat molar
Angle Orthod, 2009, 79, 4, pp. 715-26
- 45 GURTON A. U., AKIN E., SAGDIC D. *et coll.*
Effects of PGI2 and TxA2 analogs and inhibitors in orthodontic tooth movement
Angle Orthod, 2004, 74, 4, pp. 526-32
- 46 HAN G., CHEN Y., HOU J. *et coll.*
Effects of simvastatin on relapse and remodeling of periodontal tissues after tooth movement in rats
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2010, 138, 5, pp. 550 e1-7; discussion 550-1
- 47 HARUYAMA N., IGARASHI K., SAEKI S. *et coll.*
Estrous-cycle-dependent variation in orthodontic tooth movement
J Dent Res, 2002, 81, 6, pp. 406-10
- 48 HAUBER GAMEIRO G., NOUER D. F., PEREIRA NETO J. S. *et coll.*
Effects of short- and long-term celecoxib on orthodontic tooth movement
Angle Orthod, 2008, 78, 5, pp. 860-5
- 49 HELLSING E. et HAMMARSTROM L.
The effects of pregnancy and fluoride on orthodontic tooth movements in rats
Eur J Orthod, 1991, 13, 3, pp. 223-30

- 50 HENNEMAN S., VON DEN HOFF J. W. et MALTHA J. C.
Mechanobiology of tooth movement
Eur J Orthod, 2008, 30, 3, pp. 299-306
- 51 IGARASHI K., ADACHI H., MITANI H. *et coll.*
Inhibitory effect of the topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on root resorption incident to orthodontic tooth movement in rats
J Dent Res, 1996, 75, 9, pp. 1644-9
- 52 IGARASHI K., MITANI H., ADACHI H. *et coll.*
Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1994, 106, 3, pp. 279-89
- 53 ISHIZUYA T., YOKOSE S., HORI M. *et coll.*
Parathyroid hormone exerts disparate effects on osteoblast differentiation depending on exposure time in rat osteoblastic cells
J Clin Invest, 1997, 99, 12, pp. 2961-70
- 54 JEROME J., BRUNSON T., TAKEOKA G. *et coll.*
Celebrex offers a small protection from root resorption associated with orthodontic movement
J Calif Dent Assoc, 2005, 33, 12, pp. 951-9
- 55 JONES M. L. et RICHMOND S.
Initial tooth movement: force application and pain--a relationship?
Am J Orthod, 1985, 88, 2, pp. 111-6
- 56 KALE S., KOCADERELI I., ATILLA P. *et coll.*
Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2004, 125, 5, pp. 607-14
- 57 KALIA S., MELSEN B. et VERNA C.
Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment
Orthod Craniofac Res, 2004, 7, 1, pp. 26-34
- 58 KARRAS J. C., MILLER J. R., HODGES J. S. *et coll.*
Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2009, 136, 6, pp. 843-7
- 59 KARSTEN J. et HELLSING E.
Effect of phenytoin on periodontal tissues exposed to orthodontic force--an experimental study in rats
Br J Orthod, 1997, 24, 3, pp. 209-15
- 60 KAWAKAMI M. et TAKANO-YAMAMOTO T.
Local injection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats
J Bone Miner Metab, 2004, 22, 6, pp. 541-6
- 61 KEHOE M. J., COHEN S. M., ZARRINNIA K. *et coll.*
The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement
Angle Orthod, 1996, 66, 5, pp. 339-49

- 62 KIM T. W., YOSHIDA Y., YOKOYA K. *et coll.*
An ultrastructural study of the effects of bisphosphonate administration on osteoclastic bone resorption during relapse of experimentally moved rat molars
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1999, 115, 6, pp. 645-53
- 63 KLEBER B. M., KOGEL A. et KOGEL J.
Zur Beeinflussung des mechanisch belasteten Parodonts während orthodontisch induzierter Zahnbewegung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika im Tierexperiment.
Fortschr Kieferorthop, 1991, 52, 4, pp. 204-11
- 64 KRISHNAN V.
Orthodontic pain: from causes to management - a review
Eur J Orthod, 2007, 29, 2, pp. 170-9
- 65 KRISHNAN V. et DAVIDOVITCH Z.
Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2006, 129, 4, pp. 469 e1-32
- 66 KRISHNAN V. et DAVIDOVITCH Z.
The effect of drugs on orthodontic tooth movement
Orthod Craniofac Res, 2006, 9, 4, pp. 163-71
- 67 KRIZNAR I., SPROGAR S., DREVENSEK M. *et coll.*
Cetirizine, a histamine H1 receptor antagonist, decreases the first stage of orthodontic tooth movement in rats
Inflamm Res, 2008, 57 Suppl 1, pp. S29-30
- 68 LE GALL M. et SASTRE J.
The fundamentals of tooth movement
Int Orthod, 2010, 8, 1, pp. 1-13
- 69 LEIKER B. J., NANDA R. S., CURRIER G. F. *et coll.*
The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1995, 108, 4, pp. 380-8
- 70 LIU L., IGARASHI K., HARUYAMA N. *et coll.*
Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats
Eur J Orthod, 2004, 26, 5, pp. 469-73
- 71 LIU L., IGARASHI K., KANZAKI H. *et coll.*
Clodronate inhibits PGE(2) production in compressed periodontal ligament cells
J Dent Res, 2006, 85, 8, pp. 757-60
- 72 LOBERG E. L. et ENGSTROM C.
Thyroid administration to reduce root resorption
Angle Orthod, 1994, 64, 5, pp. 395-9; discussion 399-400
- 73 MANOLAGAS S. C.
Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis
Endocr Rev, 2000, 21, 2, pp. 115-37

- 74 MASELLA R. S. et MEISTER M.
Current concepts in the biology of orthodontic tooth movement
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2006, 129, 4, pp. 458-68
- 75 MAVRAGANI M., BRUDVIK P. et SELVIG K. A.
Orthodontically induced root and alveolar bone resorption: inhibitory effect of systemic doxycycline administration in rats
Eur J Orthod, 2005, 27, 3, pp. 215-25
- 76 MEH A., SPROGAR S., VAUPOTIC T. *et coll.*
Effect of cetirizine, a histamine (H(1)) receptor antagonist, on bone modeling during orthodontic tooth movement in rats
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2011, 139, 4, pp. e323-9
- 77 MEIKLE M. C.
The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt
Eur J Orthod, 2006, 28, 3, pp. 221-40
- 78 MIGLIORATI C. A.
Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis
J Clin Oncol, 2003, 21, 22, pp. 4253-4
- 79 MIYAJIMA K., NAGAHARA K. et IIZUKA T.
Orthodontic treatment for a patient after menopause
Angle Orthod, 1996, 66, 3, pp. 173-8; discussion 179-80
- 80 MOHAMMED A. H., TATAKIS D. N. et DZIAK R.
Leukotrienes in orthodontic tooth movement
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1989, 95, 3, pp. 231-7
- 81 NGAN P., KESS B. et WILSON S.
Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1989, 96, 1, pp. 47-53
- 82 NGAN P., WILSON S., SHANFELD J. *et coll.*
The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1994, 106, 1, pp. 88-95
- 83 OMS (2011). "Diabète Aide Mémoire N°312."
Disponible à partir de l'adresse: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html>
Consulté le: 22/11/2011.
- 84 ONG C. K., WALSH L. J., HARBROW D. *et coll.*
Orthodontic tooth movement in the prednisolone-treated rat
Angle Orthod, 2000, 70, 2, pp. 118-25
- 85 OPPENHEIM A.
Tissue changes, particularly of the bone, incident to tooth movement
Am Orthod, 1911, 3, pp. 57-67
- 86 OUSEHAL L., LAKHDAR A. et ELQUARS F.
Comparaison de l'effet du paracétamol et de l'ibuprofène sur la douleur orthodontique.
Int Orthod, 2009, 7, 2, pp. 193-206

- 87 PATEL S., MCGORRAY S. P., YEZIERSKI R. *et coll.*
Effects of analgesics on orthodontic pain
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2011, 139, 1, pp. e53-8
- 88 POLAT O. et KARAMAN A. I.
Pain control during fixed orthodontic appliance therapy
Angle Orthod, 2005, 75, 2, pp. 214-9
- 89 POLAT O., KARAMAN A. I. et DURMUS E.
Effects of preoperative ibuprofen and naproxen sodium on orthodontic pain
Angle Orthod, 2005, 75, 5, pp. 791-6
- 90 POOSTI M., BASAFA M. et ESLAMI N.
Progesterone effects on experimental tooth movement in rabbits
J Calif Dent Assoc, 2009, 37, 7, pp. 483-6
- 91 POUMPROS E., LOBERG E. et ENGSTROM C.
Thyroid function and root resorption
Angle Orthod, 1994, 64, 5, pp. 389-93; discussion 394
- 92 PROFFIT W.
« The biologic basis of orthodontic therapy » **In** *Contemporary orthodontics*, sous la direction de W. PROFFIT
Denver: Mosby Year Book, 1992.- vol. pp.
- 93 REITAN K.
Tissue arrangement during retention of orthodontically rotated teeth.
Angle Orthod, 1959, 29, pp. 105-113
- 94 RINCHUSE D. J., SOSOVICKA M. F., ROBISON J. M. *et coll.*
Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2007, 131, 3, pp. 321-6
- 95 ROCHE J. J., CISNEROS G. J. et ACS G.
The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits
Angle Orthod, 1997, 67, 3, pp. 231-6
- 96 SALAZAR M., HERNANDES L., RAMOS A. L. *et coll.*
Effect of teriparatide on induced tooth displacement in ovariectomized rats: a histomorphometric analysis
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2011, 139, 4, pp. e337-44
- 97 SALMASSIAN R., OESTERLE L. J., SHELLHART W. C. *et coll.*
Comparison of the efficacy of ibuprofen and acetaminophen in controlling pain after orthodontic tooth movement
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2009, 135, 4, pp. 516-21
- 98 SANTOS R. L., DE FARIAS M. L., DE MENDONCA L. M. *et coll.*
Effects of immunosuppressant FK-506 on tooth movement
Orthod Craniofac Res, 2010, 13, 3, pp. 153-61
- 99 SARFATI J. et DE VERNEJOUL M. C.
Impact of combined and progestogen-only contraceptives on bone mineral density
Joint Bone Spine, 2009, 76, 2, pp. 134-8

- 100 SEIFI M., ESLAMI B. et SAFFAR A. S.
The effect of prostaglandin E2 and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats
Eur J Orthod, 2003, 25, 2, pp. 199-204
- 101 SEKHAVAT A. R., MOUSAVIZADEH K., PAKSHIR H. R. *et coll.*
Effect of misoprostol, a prostaglandin E1 analog, on orthodontic tooth movement in rats
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2002, 122, 5, pp. 542-7
- 102 SERGL H. G., KLAGES U. et ZENTNER A.
Pain and discomfort during orthodontic treatment: causative factors and effects on compliance
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1998, 114, 6, pp. 684-91
- 103 SHIRAZI M., DEHPOUR A. R. et JAFARI F.
The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats
J Clin Pediatr Dent, 1999, 23, 3, pp. 259-64
- 104 SOMA S., MATSUMOTO S., HIGUCHI Y. *et coll.*
Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats
J Dent Res, 2000, 79, 9, pp. 1717-24
- 105 STABILE A. C., STUANI M. B., LEITE-PANISSI C. R. *et coll.*
Effects of short-term acetaminophen and celecoxib treatment on orthodontic tooth movement and neuronal activation in rat
Brain Res Bull, 2009, 79, 6, pp. 396-401
- 106 STEEN LAW S. L., SOUTHARD K. A., LAW A. S. *et coll.*
An evaluation of preoperative ibuprofen for treatment of pain associated with orthodontic separator placement
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2000, 118, 6, pp. 629-35
- 107 STEWART F. N., KERR W. J. et TAYLOR P. J.
Appliance wear: the patient's point of view
Eur J Orthod, 1997, 19, 4, pp. 377-82
- 108 SUDA T., UENO Y., FUJII K. *et coll.*
Vitamin D and bone
J Cell Biochem, 2003, 88, 2, pp. 259-66
- 109 TAKANO-YAMAMOTO T., KAWAKAMI M., KOBAYASHI Y. *et coll.*
The effect of local application of 1,25-dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats
J Dent Res, 1992, 71, 1, pp. 53-9
- 110 TAKANO-YAMAMOTO T., KAWAKAMI M. et YAMASHIRO T.
Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1,25(OH)2D3 and mechanical force in the rat
J Dent Res, 1992, 71, 8, pp. 1487-92
- 111 THOMAS T., MARTIN A. et LAFARGE-PROUST M.-H.
Physiologie du tissu osseux
Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Appareil Loco-Moteur, 14-002-B-10, 2008, 16 p.
- 112 TUOMINEN J. T., IMPIVAARA O., PUUKKA P. *et coll.*
Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes
Diabetes Care, 1999, 22, 7, pp. 1196-200

- 113 TYROVOLA J. B. et SPYROPOULOS M. N.
Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment
Quintessence Int, 2001, 32, 5, pp. 365-71
- 114 VERNA C. et MELSEN B.
Tissue reaction to orthodontic tooth movement in different bone turnover conditions
Orthod Craniofac Res, 2003, 6, 3, pp. 155-63
- 115 VIDAL
le dictionnaire (87e édition)
Paris: Ed. du Vidal, 2011.- vol. 3024 p.
- 116 VILLARINO M. E., LEWICKI M. et UBIOS A. M.
Bone response to orthodontic forces in diabetic Wistar rats
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2011, 139, 4 Suppl, pp. S76-82
- 117 WISE G. E. et KING G. J.
Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement
J Dent Res, 2008, 87, 5, pp. 414-34
- 118 WONG A., REYNOLDS E. C. et WEST V. C.
The effect of acetylsalicylic acid on orthodontic tooth movement in the guinea pig
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1992, 102, 4, pp. 360-5
- 119 YAMAGUCHI M.
RANK/RANKL/OPG during orthodontic tooth movement
Orthod Craniofac Res, 2009, 12, 2, pp. 113-9
- 120 YAMASAKI K., SHIBATA Y. et FUKUHARA T.
The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (Macaca fuscata)
J Dent Res, 1982, 61, 12, pp. 1444-6
- 121 YAMASAKI K., SHIBATA Y., IMAI S. *et coll.*
Clinical application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement
Am J Orthod, 1984, 85, 6, pp. 508-18
- 122 YAMASHIRO T. et TAKANO-YAMAMOTO T.
Influences of ovariectomy on experimental tooth movement in the rat
J Dent Res, 2001, 80, 9, pp. 1858-61
- 123 ZAHROWSKI J. J.
Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2007, 131, 3, pp. 311-20
- 124 ZAHROWSKI J. J.
Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis
Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2009, 135, 3, pp. 361-74

LACHAUX Marion – Médicaments et orthopédie dento-faciale : interrelations et intérêts

Nancy 2012 : 97 p. ; 124 réf.

Th. : Chir.-Dent. : Nancy-I : 2012

MOTS-CLÉS : - Orthodontie
- Médicament
- Prescription
- Remodelage osseux

LACHAUX Marion – Médicaments et orthopédie dento-faciale : interrelations et intérêts

Th. : Chir.-Dent. : Nancy I : 2012

Le traitement de certaines maladies chroniques chez l'enfant entraîne la consommation de médicaments au long cours. De plus avec le développement de l'orthodontie adulte, les orthodontistes sont d'avantage confrontés à des patients consommant des médicaments de façon régulière.

Certains de ces médicaments semblent pouvoir influencer la vitesse des déplacements orthodontiques.

L'orthodontiste doit donc par l'intermédiaire d'un questionnaire médical approfondi, identifier les patients consommant des médicaments afin de déterminer la faisabilité du traitement orthodontique, sa durée et la meilleure stratégie thérapeutique à adopter.

Il doit également connaître l'influence des médicaments qu'il prescrit sur les mouvements orthodontiques.

Après des rappels sur les mécanismes du remodelage osseux et des mouvements dentaires, ce travail présente les résultats d'études recherchant les effets de différents médicaments sur les déplacements dentaires orthodontiques. L'auteur décrit également les prescriptions réalisées dans le cadre de la pratique de l'orthodontie avant d'aborder le rôle que pourraient jouer les médicaments à l'avenir dans l'amélioration des traitements orthodontiques et leur stabilisation.

JURY :

Madame M.P. FILLEUL	Professeur des Universités	Présidente
Monsieur J.M. MARTRETTE	Maître de Conférences	Juge
<u>Mademoiselle C. PY</u>	Assistante Hospitalier Universitaire	Juge
Monsieur O. GEORGE	Attaché Hospitalier Universitaire	Juge

Adresse de l'auteur : Marion Lachaux
12 rue Maurice Barrès
54220 MALZÉVILLE

Jury : Président : M.P. FILLEUL – Professeur des Universités
 Juges : J. M. MARTRETTE – Maître de Conférence des Universités
 C.PY – Assistante Hospitalier Universitaire
 O. GEORGES – Docteur en Chirurgie dentaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: **Mademoiselle LACHAUX Marion**

né(e) à: **REMIREMONT (Vosges)**

le **27 mai 1987**

et ayant pour titre : « **Médicaments et Orthopédie Dento-Faciale : Interrelations et intérêts** ».

Le Président du jury,



M.P. FILLEUL

Le Doyen,
de la Faculté d'Odontologie



Autorise à soutenir et imprimer la thèse 3878.

NANCY, le 23.01.2012

L'Administrateur Provisoire de l'Université de Lorraine



J-P. FINANCE

