

Université de Montréal

Effets de la vitamine D sur la morphométrie osseuse et la stabilité du mouvement dentaire
orthodontique (MDO) chez le rat

Par

Marie-Pascale Gratton

Faculté de médecine dentaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise (M.Sc.)
en sciences buccodentaires

Avril 2022

© Marie-Pascale Gratton, 2022

Université de Montréal
Faculté de médecine dentaire

Ce mémoire intitulé

**Effets de la vitamine D sur la morphométrie osseuse et la stabilité du mouvement dentaire
orthodontique (MDO) chez le rat**

Présenté par

Marie-Pascale Gratton

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Khang Le
Président-rapporteur

Clarice Nishio
Directrice de recherche

Isabelle Villemure
Co-directrice

Annie Roy
Membre du jury

RÉSUMÉ (français)

Introduction : La vitamine D (VitD) maintient la santé osseuse et influence le mouvement dentaire orthodontique (MDO). L'objectif était d'évaluer l'effet de la VitD sur la morphométrie osseuse, puis sur la vitesse et la stabilité du MDO. **Méthode :** 32 rats Sprague Dawley mâles ont été assignés à deux groupes expérimentaux, traités avec la VitD par gavage (systémique) ou par injection (locale), et deux groupes contrôles respectifs traités avec un tampon phosphate salin (PBS) pour 47 jours. Le MDO était effectué pendant 7 jours avec un ressort NiTi attaché entre la première molaire supérieure et les incisives. Un scan Micro-CT était réalisé à 5 temps : T0 (avant l'administration de VitD), T1 (début du MDO), T2 (fin du MDO), T3 (7 jours post-MDO), T4 (30 jours post-MDO). La vitesse et la stabilité du MDO étaient évaluées. La morphométrie osseuse a été analysée via la densité minérale osseuse (BMD), le pourcentage de volume d'os (BV/TV), la porosité totale (Po(tot)), le facteur du patron trabéculaire (Tb.Pf), l'index de structure du modèle (SMI) et la densité de connectivité (Conn.Dn). **Résultats :** Le groupe VitD systémique a montré une vitesse diminuée du MDO, mais une récurrence inférieure au contrôle ainsi qu'une augmentation de la BMD et du BV/TV, et une diminution de la Po(tot) ($p < 0.05$). La structure osseuse apparaissait plus fragmentée et présentait une Conn.Dn plus basse ($p < 0.05$). Aucune différence n'a été trouvée entre le groupe administration locale de VitD et les autres groupes. **Conclusion :** L'administration systémique de VitD a engendré une diminution de vitesse du MDO en induisant plus de résistance, mais a aussi contribué à une meilleure stabilité grâce à une densité osseuse plus élevée.

Mots-clés

Vitamine D; Mouvement dentaire orthodontique; Morphométrie osseuse; Vitesse; Stabilité; Gavage; Injection locale; Micro-CT; Rat

RÉSUMÉ (anglais)

Introduction: Vitamin D (VitD) maintains bone health and may influence the orthodontic tooth movement (OTM). The objective was to evaluate VitD effect on bone morphometry, and on the rate and stability of OTM. **Methods:** 32 male Sprague Dawley rats were assigned into two experimental groups, treated with VitD by gavage (systemic) or by injection (local), and two respective control groups treated with phosphate-buffered saline (PBS) for 47 days. OTM was performed for 7 days with a NiTi coil bonded between the upper first molar and incisors. Micro-CT scanning was performed at 5 time-points: T0 (before administration of VitD), T1 (start of OTM), T2 (end of OTM), T3 (7 days post-OTM) and T4 (30 days post-OTM). Rate and stability of OTM were assessed. Bone morphometry was analyzed by bone mineral density (BMD), percent bone/volume (BV/TV), total porosity (Po(tot)), trabecular pattern factor (Tb.Pf), structure model index (SMI) and connectivity density (Conn.Dn). **Results:** The systemic VitD group showed a lower OTM rate, but also a lower relapse than control ($p < 0.05$). It also demonstrated an increase of BMD and BV/TV, and a decrease of Po(tot) ($p < 0.05$). The bone structure appeared more fragmented and presented lower Conn.Dn than the control ($p < 0.05$). No statistical difference was found between VitD local administration and the other groups for the rate and stability of OTM, or for the bone morphometry. **Conclusion:** The systemic administration of VitD caused a decrease of OTM rate by generating more bone resistance, but also contributed to a greater stability due to a higher bone mineral density.

Key-words

Vitamin D; Orthodontic tooth movement; Bone morphometry; Rate; Stability; Gavage; Local injection; Micro-CT; Rat

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| RÉSUMÉ (français)..... | 1 |
| Mots-clés | 1 |
| RÉSUMÉ (anglais)..... | 1 |
| Key-words | 1 |
| TABLE DES MATIÈRES..... | 3 |
| LISTE DES FIGURES..... | 3 |
| LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS..... | 7 |
| REMERCIEMENTS..... | 9 |
| CHAPITRE 1 : INTRODUCTION..... | 3 |
| CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS SCIENTIFIQUES | 12 |
| 1. Mouvement dentaire orthodontique (MDO) | 12 |
| 1.1 Principes généraux | 12 |
| 1.2 Physiologie | 12 |
| 1.2.1 Remodelage osseux..... | 12 |
| 1.2.2 Ostéoclastes..... | 13 |
| 1.2.3 Ostéoblastes | 14 |
| 1.2.4 Processus inflammatoire et douleur | 14 |
| 1.2.5 Protéines inflammatoires | 18 |
| 1.3 Facteurs influents | 19 |
| 1.3.1 Amplitude de la force | 20 |
| 1.3.2 Molécules dans les médicaments et les aliments | 21 |
| 1.4 Stabilité et récurrence | 22 |
| 2. Vitamine D | 23 |
| 2.1 Absorption | 23 |

| | |
|---|-----------|
| 2.1.1 Synthèse dermique par la lumière solaire (radiations UVB) | 23 |
| 2.1.2 Ingestion par l'alimentation ou les suppléments | 24 |
| 2.1.3 Carence et contexte particulier en Amérique du Nord | 24 |
| 2.1.4 Surdose | 25 |
| 2.2 Métabolisme | 26 |
| 2.2.1 Conversion en 25(OH)D (calcifédiol) | 26 |
| 2.2.2 Conversion en 1,25(OH) ₂ D (calcitriol)..... | 27 |
| 2.2.3 Régulation..... | 27 |
| 2.2.4 Transport | 28 |
| 2.2.5 Rôle biologique de la forme active | 28 |
| 2.3 Statut en vitamine D | 29 |
| 2.3.1 Métabolites de la vitamine D | 29 |
| 2.3.2 Formes de vitamine D (D ₃ et D ₂)..... | 30 |
| 3. Effets de la vitamine D sur le MDO | 30 |
| 3.1 Effets sur le remodelage osseux | 30 |
| 3.1.1 Effets sur les ostéoclastes..... | 31 |
| 3.1.2 Effets sur les ostéoblastes | 32 |
| 3.2 Effets sur la santé parodontale..... | 32 |
| 3.3 Combinaison avec d'autres molécules | 32 |
| 3.3.1 Calcitonine et hormone parathyroïdienne (PTH) | 32 |
| 3.3.2 Prostaglandines E | 33 |
| 3.3.3 Protéine HMGB1..... | 33 |
| 4. Problématique..... | 33 |
| 5. Objectifs et hypothèses | 34 |
| CHAPITRE 3 : ARTICLE..... | 50 |
| ABSTRACT | 51 |

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION..... | 52 |
| MATERIAL AND METHODS..... | 53 |
| Surgical Procedure..... | 53 |
| Micro-CT Imaging | 54 |
| Statistical Analysis | 55 |
| RESULTS..... | 56 |
| Orthodontic Tooth Movement (OTM)..... | 56 |
| Bone Morphometry..... | 59 |
| DISCUSSION | 61 |
| CONCLUSIONS..... | 63 |
| ACKNOWLEDGMENTS | 63 |
| REFERENCES..... | 63 |
| CHAPITRE 4 : DISCUSSION | 66 |
| Mouvement dentaire orthodontique (MDO)..... | 66 |
| Morphométrie osseuse..... | 67 |
| Mesure de vitamine D dans le sérum | 68 |
| Applications cliniques..... | 69 |
| CHAPITRE 5 : CONCLUSION | 50 |
| RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... | 55 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Processus inflammatoire du remodelage osseux orthodontique (Long et al., 2016) | 18 |
| Figure 2 : Résumé du métabolisme de la vitamine D..... | 26 |

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

3D : trois dimensions

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS : anti-inflammatoire non-stéroïdien

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ARN : acide ribonucléique

ASIC3 : canal ionique à détection d'acide 3

BMD : densité minérale osseuse

BV/TV : pourcentage de volume d'os

CGRP : peptide lié au gène de la calcitonine

Conn.Dn : densité de connectivité

DBP : protéine de liaison à la vitamine D

GMPC : guanosine monophosphate cyclique

HMGB1 : *high-mobility group box 1*

IFN- γ : interféron gamma

IL-1 / IL-6 / IL-8 : interleukine-1 / interleukine-6 / interleukine-8

M-CSF : facteur de stimulation des colonies de macrophages

MDO : mouvement dentaire orthodontique

PGE₁ / PGE₂ : prostaglandines E₁ / prostaglandines E₂

Po(tot) : porosité totale

PTH : hormone parathyroïdienne

RANK-L : *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

RVD : récepteur de la vitamine D

SMI : index de structure du modèle

Tb.Pf : facteur du patron trabéculaire

TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha

UV / UVB : ultraviolet / ultraviolet B

VEGF : facteur de croissance endothéliale vasculaire

REMERCIEMENTS

Je tiens d'abord à remercier ma directrice de recherche, Dre Clarice Nishio, pour m'avoir fait confiance dès le début de cette grande aventure, pour m'avoir appris à faire de l'orthodontie sur des rats avant même d'avoir déjà fait de la dentisterie sur des humains, pour avoir toujours considéré mes idées tout en me faisant penser plus loin et pour m'avoir permis de me dépasser. Je serai longtemps reconnaissante pour son support, sa générosité et ses encouragements constants tout au long de la réalisation de ce projet de recherche.

Je remercie également ma co-directrice, Dre Isabelle Villemure, pour son expérience, son temps et ses précieux conseils au fil des différentes rencontres pour l'élaboration des étapes de ce projet et des différentes présentations.

Je souligne aussi l'aide importante de Mme Irene Londono qui a réalisé toutes les acquisitions de données par Micro-CT lors de l'expérimentation ainsi que les reconstructions des images en modèles 3D, sans oublier la collecte de sérum. Elle m'a offert sa disponibilité, son expérience et des suggestions qui m'ont permis d'avancer et d'apprendre énormément. Sa compagnie lors de ces moments fût toujours grandement appréciée, je la remercie chaleureusement.

Je remercie M. Pierre Rompré, ayant une disponibilité et une ponctualité irréprochables, pour sa contribution notable à ce projet par les calculs des statistiques et pour les différentes idées d'analyse et de synthèse des résultats.

Je remercie Dre Florina Moldovan pour son aide dans l'analyse des échantillons de sérum et ses suggestions de correction de l'article et de ce mémoire.

Je remercie Dr Jack Turkewicz pour la révision de la langue anglaise de l'article soumis au AJO-DO.

Je tiens également à remercier toute l'équipe de l'animalerie du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine qui m'a offert du support tout au long de l'élaboration du protocole d'expérimentation animale. Particulièrement, merci à Dre Marisol Perez, M. André Delisle et Mme Édith Pelletier pour la gestion administrative. Je remercie finalement très spécialement Mme Sonja Lespérance pour m'avoir généreusement offert son aide à maintes reprises, pour avoir effectué des procédures sur les rats en mon absence, pour sa passion envers les animaux qu'elle transmet si aisément et pour sa bonne humeur contagieuse qui ne me laisse que de bons souvenirs d'avoir eu la chance de travailler avec elle.

Je remercie le support financier de l'*American Association of Orthodontists Foundation* d'avoir permis la réalisation de ce projet de recherche.

Je remercie le support financier du Réseau de recherche en santé buccodentaire et osseuse qui m'a permis de participer à la conférence annuelle de l'*American Association of Orthodontists* à Los Angeles en 2019.

Finalement, je tiens à remercier mon entourage pour leur support, leur compréhension et leurs encouragements au cours des dernières années. Merci à ma collègue et amie du programme combiné DMD/MSc, Dre Aurélie Akl, qui m'a épaulée et tenu agréable compagnie lors des cours de maîtrise et durant plusieurs séances de rédaction. Merci à mes collègues et amies du DMD, Dre Chloé Bérubé-Morin, Dre Mylène Boily, Dre Valérie Clément, Dre Ariane Gauvin et Dre Jasmine Lagacé, pour avoir toujours les bons mots qui m'incitent à persévérer dans mes différents projets (et programmes d'étude!). Merci à mon amour de partager sa vie à mes côtés et de m'aimer de façon inconditionnelle, tout en me poussant à devenir une meilleure personne. Merci à mes parents de m'avoir inculqué que la persévérance et le travail acharné sont souvent la clé du succès. Merci à ma sœur de m'aider à relativiser les obstacles et de me soutenir dans mes projets, toujours avec le sourire. Je vous aime.

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION

L'orthodontie est un champ de pratique de la médecine dentaire qui se concentre sur le déplacement volontaire des dents afin d'en améliorer la fonction et l'esthétique. Pour obtenir le mouvement désiré, des processus physiques, chimiques et biologiques sont impliqués en vue de produire le remodelage osseux associé à ce type de traitement. Ces changements physiologiques et la stabilité qui s'ensuit peuvent être influencés par différents facteurs, notamment par la prise de certains médicaments ou de suppléments de vitamines et minéraux.

La vitamine D est une molécule essentielle à la physiologie de différents organes chez l'être humain. Entre autres, elle est fortement impliquée dans le métabolisme osseux. Son absorption dans l'organisme se fait majoritairement via les rayons ultraviolets (UV) émis par le soleil. Dans un pays comme le Canada où la durée d'ensoleillement varie considérablement en fonction des mois de l'année, il est possible de présumer que les taux de vitamine D chez les individus varient également. Compte tenu de ce contexte, il serait d'autant plus intéressant de se demander si la présence de vitamine D et ses fonctions métaboliques affectent le mouvement dentaire et sa stabilité.

Cette étude fondamentale a donc été conçue pour évaluer l'impact qu'une substance essentielle comme la vitamine D pourrait avoir sur l'issue d'un traitement orthodontique, et ainsi répondre à plusieurs questionnements cliniques.

CHAPITRE 2 : RECENSION DES ÉCRITS SCIENTIFIQUES

1. Mouvement dentaire orthodontique (MDO)

1.1 Principes généraux

Le mouvement dentaire orthodontique (MDO) est basé sur la prémisse suivante : lorsqu'une force est appliquée sur une dent et ainsi transmise aux tissus parodontaux adjacents, certains processus mécaniques, chimiques et cellulaires surviennent dans ces tissus permettant des altérations structurelles et contribuant au mouvement de cette dent (1, 2).

L'orthodontie est fondée sur la production de mouvements dentaires contrôlés et il existe plusieurs appareils pour accomplir cet objectif. Néanmoins, la réponse biologique résultante ultime reste toujours la même : la résorption et l'apposition d'os alvéolaire afin d'obtenir un mouvement dentaire dans la direction souhaitée (1, 3).

1.2 Physiologie

1.2.1 Remodelage osseux

Essentiellement, le MDO est initié par des forces biomécaniques qui induisent un remodelage osseux (3, 4). Les changements spécifiques survenant dans l'os entourant la racine d'une dent déplacée orthodontiquement sont généralement décrits comme suit : résorption osseuse sur le côté de compression de l'alvéole, puis apposition sur le côté de tension. Ce phénomène déplace la dent à l'extérieur de l'alvéole originale qui modifie sa propre forme au fur et à mesure pour continuer de la supporter (1, 2, 4).

La résorption de l'os adjacent au ligament parodontal permet de créer de l'espace devant la dent qui avance dans cette direction. La paroi affectée par ce processus se trouve donc dans la même direction que la force appliquée sur la dent. L'apposition osseuse se produit sur la surface de l'alvéole et opposée à la direction de la force progresse derrière la dent en mouvement afin de permettre de maintenir la forme de l'alvéole (1, 2).

Le processus de remodelage osseux est médié par des cellules qui doivent être activées pour stimuler la résorption et l'apposition osseuse. Il existe plusieurs théories sur le mécanisme cellulaire permettant d'obtenir le MDO : l'hypothèse de pression-tension, la théorie d'occlusion vasculaire, le

concept du ligament parodontal agissant comme mécanisme hydrostatique et la théorie piézoélectrique ou de la flexion des liaisons (3).

Il est également important de distinguer le remodelage osseux orthodontique à la loi de Wolff qui stipule que les charges mécaniques peuvent affecter l'architecture osseuse des êtres vivants. Selon cette théorie datant du 19^e siècle, une apposition osseuse se produirait lorsqu'un os est comprimé de façon accrue. Inversement, une compression diminuée ou une tension induirait une résorption osseuse. Cependant, les études sur la physiologie osseuse depuis ont apporté à la loi de Wolff plusieurs précisions et exceptions, ce qui explique les aspects contradictoires entre cette théorie et le processus de remodelage osseux orthodontique (5).

1.2.2 Ostéoclastes

Les ostéoclastes proviennent des cellules de type monocyte dans la circulation sanguine. Leur rôle est central dans le processus de remodelage (3). Les ostéoclastes arrivent en deux vagues. La première vague serait dérivée de la population cellulaire locale, tandis que la seconde, plus importante, proviendrait de zones éloignées via le flux sanguin. Ces cellules attaquent la lamina dura, résorbant l'os frontal, puis le mouvement dentaire débute peu après (6).

Pour qu'une dent se déplace, les ostéoclastes doivent être formés pour résorber l'os de la région adjacente à la partie comprimée du ligament parodontal (6). Un os en cours de résorption montre une couche de cellules mononucléées qui représenteraient des cellules hautement actives dans les stades précoces du cycle de résorption, avant leur fusion en ostéoclastes multinucléés classiques. Les changements locaux contribuant à la fusion des cellules ostéoclastiques en ostéoclastes sont une augmentation locale de la concentration en calcium et une diminution du pH. Ces deux phénomènes sont observables seulement une fois que la résorption osseuse est débutée depuis un certain moment. Par conséquent, l'étape limitante dans la vitesse du mouvement dentaire orthodontique serait le temps requis pour recruter suffisamment de cellules précurseurs des ostéoclastes (3).

Il existe des méthodes qui stimulent sélectivement la formation et l'activation des ostéoclastes dans l'os alvéolaire. Une étude de Collins & Sinclair (1988) a démontré que des injections locales de prostaglandines, l'exposition à des champs électromagnétiques pulsés à la région de la tête et l'utilisation d'un courant électrique local direct stimulent les ostéoclastes autour des dents visées. Selon cette étude, ces trois méthodes ont démontré un mouvement dentaire accéléré par rapport à celui créé par des forces mécaniques seules. Cependant, ces techniques peuvent engendrer des effets indésirables. Par exemple,

les prostaglandines ne sont pas des activateurs spécifiques des ostéoclastes et produisent plutôt une réaction inflammatoire généralisée. Ensuite, les champs électromagnétiques pulsés sont une méthode unique non-invasive pour stimuler l'activité de remodelage, mais pourraient causer des effets néfastes sur le système nerveux central. Finalement, les courants directs pourraient également produire des effets indésirables comme une réaction ionique endommageant les tissus, puis le remplacement du tissu osseux par du tissu conjonctif (3).

1.2.3 Ostéoblastes

Les ostéoblastes sont nécessaires pour former le nouvel os sur le côté de la tension du ligament parodontal et pour remodeler les aires résorbées sur le côté de la pression. En même temps que les ostéoclastes débutent la résorption, mais avec un léger décalage pour que l'espace ligamentaire s'élargisse, les ostéoblastes recrutés localement des cellules progénitrices du ligament parodontal forment l'os sur le côté de la tension et commencent leur activité de remodelage sur le côté de la pression (6).

1.2.4 Processus inflammatoire et douleur

La réponse inflammatoire parodontale inclut trois composantes qui interagissent entre elles et forment un réseau : vasculaire, cellulaire et chimique (7). Le MDO est considéré comme un processus parodontal où les forces induisent une réponse monocytaire inflammatoire locale. La force appliquée sur une dent modifie le microenvironnement autour du ligament parodontal en raison des altérations dans la circulation sanguine par laquelle l'oxygène et les nutriments sont transportés (4, 8). Lorsqu'une force légère mais prolongée est appliquée, le flux sanguin à travers le ligament partiellement comprimé diminue dès que la dent se déplace dans son alvéole, c'est-à-dire en quelques secondes. Plus la pression soutenue est forte, plus la réduction du débit sanguin aux régions compressées du ligament parodontal est significative, jusqu'au point où les vaisseaux sont complètement bloqués et qu'il n'y ait aucune circulation (6).

La phase initiale du mouvement dentaire orthodontique implique une réponse inflammatoire aiguë caractérisée par une vasodilatation parodontale (1, 2). Ce changement amène la synthèse et le relâchement de plusieurs médiateurs clés comme des neurotransmetteurs, des cytokines, des facteurs de croissance, des facteurs de stimulation des colonies et des métabolites de l'acide arachidonique (4). En quelques heures, le changement qui résulte dans l'environnement chimique produit un patron différent de l'activité cellulaire (6). Plus précisément, le MDO induirait une régulation augmentée de l'expression du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et de l'interleukine 6 (IL-6) dans les cellules du ligament

parodontal. Grâce à ces molécules, un changement favorable au remodelage du tissu parodontal se produit. Par exemple, le TNF- α peut éliciter une inflammation aiguë ou chronique et stimuler la résorption osseuse en induisant directement la différenciation des ostéoclastes (4). Éventuellement, les tissus parodontaux inflammés développent une densité augmentée des vaisseaux sanguins (1).

Le mécanisme exact de la conversion d'une force orthodontique en une réponse cellulaire n'est pas bien compris et difficile à prédire (1, 2). Certains facteurs joueraient un rôle dans la médiation du mouvement dentaire en réponse aux forces orthodontiques comme l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), le calcium, les collagénases et les prostaglandines (2). Un niveau augmenté d'AMPC, le second messager de plusieurs fonctions cellulaires importantes telles que la différenciation, apparaît après environ 4 heures de pression soutenue. Ce délai corrèle bien avec la réponse concrète aux appareils amovibles qui produisent un mouvement dentaire seulement si la durée du port dépasse ce seuil. Si un tel appareil est porté moins de 4 à 6 heures par jour, il ne produit pas d'effet orthodontique (6).

Lorsqu'une force orthodontique est appliquée sur une dent, des réponses inflammatoires marquées se produisent sur le parodonte et la pulpe. Les procédures orthodontiques créent des zones de tension et de compression où des récepteurs sensoriels sont activés dans les tissus parodontaux. Une suite de réactions auto-limitées, incluant des réponses cellulaires, neuronales et immunitaires agissent de manière orchestrée pour résulter ultimement en douleur orthodontique et en mouvement dentaire. Il en découle une réaction hyperalgésique due à une cascade de traitement nociceptif de douleur ainsi qu'une transduction dans les systèmes nerveux périphérique et central (7, 8).

La force orthodontique optimale est définie comme la force conduisant à un changement de la pression tissulaire qui se rapproche de la pression artérielle capillaire dans les tissus parodontaux comprimés. Quand une force optimale est appliquée, les vaisseaux des zones compressées sont écrasés, engendrant ainsi une ischémie locale. Cette ischémie déclenche et augmente le métabolisme anaérobique dans les cellules parodontales, puis une acidose s'ensuit. Les signaux locaux acidiqes résultants sont transmis en signaux de douleur par une molécule appelée canal ionique à détection d'acide 3 (ASIC3) (7).

Lorsqu'un microenvironnement parodontal acide est instauré après l'application d'une force orthodontique, une quantité abondante d'ions H⁺ se lie à ASIC3 sur les terminaisons sensibles parodontales et élicite une sensation douloureuse. Une fois transmise aux neurones du ganglion trigéminal, cette sensation de douleur médiée par ASIC3 stimule le relâchement de médiateurs neurogènes, notamment le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP) et la substance P, au centre dans

le noyau trigéminal et à la périphérie dans les tissus parodontaux. Ces médiateurs engendrent une vasodilatation et augmentent l'inflammation localement, ce qui stimule les terminaisons sensibles trigéminées pour relâcher plus de CGRP et ainsi amplifier la douleur orthodontique dans une boucle de rétroaction positive. Ils stimulent également la production de prostaglandines, ce qui pourrait augmenter la douleur puisque ces dernières génèrent des sensations de douleur en se liant aux terminaisons sensibles. Le CGRP, un neuropeptide sensible majeur suscite le relâchement d'IL-6, IL-8 et TNF- α par différentes lignées cellulaires. La substance P, le neuropeptide sensible relâché par les terminaisons nerveuses sensibles, modifie la sécrétion d'autres cytokines pro-inflammatoires par les monocytes comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- α . De plus, le microenvironnement ischémique et acide augmente le relâchement d'oxyde nitrique par les cellules endothéliales parodontales et les fibroblastes. Cette molécule de signalisation augmente la perméabilité vasculaire parodontale permettant le recrutement de nombreux leucocytes. À leur tour, ces cellules relâchent alors plusieurs médiateurs inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α , prostaglandines, interféron-gamma (IFN- γ), facteur de stimulation des colonies de macrophages (M-CSF), facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF)) qui amplifient l'inflammation locale et causent ainsi une sensation de douleur (7, 8). La douleur orthodontique serait associée à l'augmentation des niveaux de différents neuropeptides relâchés (8).

Il y a une augmentation significative de libération de trois cytokines majeures (IL-6, IL-8 et TNF- α) par les cellules de la pulpe dentaire 12 heures après l'application d'une force mécanique. Cela coïncide avec la douleur orthodontique qui débute environ 12 heures après l'application d'une force orthodontique et atteint son maximum après une journée, puis diminue graduellement 3 à 7 jours après. La douleur orthodontique et le mouvement dentaire orthodontique sont deux événements biologiques interreliés et dépendants ayant comme mécanisme commun l'inflammation locale. Plus précisément, le mécanisme sous-jacent à la douleur orthodontique réside dans la réponse inflammatoire parodontale induite par les forces orthodontiques. Il existe une réponse immédiate et tardive de douleur après l'application de forces orthodontiques. La réponse initiale serait associée à la compression, tandis que la réponse tardive serait associée à l'hyperalgésie du ligament parodontal liée aux prostaglandines. Le MDO réduirait les habiletés de proprioception et de discrimination des patients pour une durée allant jusqu'à 4 jours, ce qui résulterait en une diminution du seuil de la douleur et un dérangement des mécanismes normaux associés à la proprioception des fibres sensibles du ligament parodontal (7, 8).

La douleur est définie comme une expérience complexe, désagréable et émotionnelle associée avec un dommage tissulaire réel ou potentiel. Communément rencontrée en pratique avec une prévalence

de 70 à 100%, la douleur orthodontique est définie comme une douleur orofaciale induite par le mouvement dentaire et constitue une préoccupation majeure pour les patients et les cliniciens. Généralement, elle est perçue comme un inconfort, une douleur sourde et une hypersensibilité ressentie comme de la pression et de la tension sur les dents affectées. Celle-ci est habituellement bien tolérée par la plupart des patients puisqu'il s'agit d'un effet indésirable attendu du mouvement dentaire. Toutefois, la douleur orthodontique peut diminuer la qualité de vie des patients et interférer avec la mastication et l'élocution (1, 2, 7, 8).

L'expérience de douleur subjective est générée par l'intégration des signaux de douleur afférents avec l'état cognitif du patient, ce qui expliquerait que les perceptions de la douleur orthodontique montrent une grande variation interindividuelle en pratique (7, 8). Elle dépend de différents facteurs comme l'âge, le genre, le seuil de douleur individuel, l'état actuel émotionnel et de stress, le contexte culturel et les expériences antérieures de douleur. Il existe également une faible corrélation entre l'amplitude de la force appliquée et l'intensité de la douleur ressentie (8).

La susceptibilité physiologique et psychologique d'une personne est un facteur important dans l'intensité d'inconfort causé par les effets physiques des appareils orthodontiques. La douleur expérimentée par les patients dépend beaucoup du bien-être psychologique individuel (8). Les niveaux élevés de douleur aux étapes initiales d'un traitement orthodontique servent à alarmer la personne via un stimulus nociceptif. L'intensité diminue graduellement ensuite, indiquant qu'un mécanisme d'analgésie intrinsèque domine dans les phases tardives de chaque épisode de traitement. La douleur orthodontique peut générer des émotions négatives chez les patients, par exemple l'anxiété. À leur tour, ces émotions négatives peuvent exacerber la douleur orthodontique ressentie. La mémoire ou une expérience antérieure de douleur orthodontique module donc la perception de douleur chez les patients. Par exemple, la sensibilité du nerf trijumeau est plus élevée chez les patients ayant déjà expérimenté la douleur orthodontique (7). De plus, il existe une corrélation entre l'attitude du patient envers le traitement et l'inconfort perçu (8).

Somme toute, la douleur orthodontique demeure un effet indésirable inévitable lors d'un traitement. Il existe plusieurs modalités pour l'alléger, notamment par des approches pharmacologiques, mécaniques ou comportementales, ainsi que par la thérapie d'irradiation au laser (7, 8). De plus, la douleur orthodontique influence définitivement la compliance au traitement et les activités quotidiennes des patients. Presque tous les patients recevant un traitement orthodontique montrent une difficulté

modérée à extrême à mastiquer et croquer la nourriture ferme ou dure, ce qui les amène à changer la consistance de leur alimentation (8).

1.2.5 Protéines inflammatoires

Un large spectre de cytokines pro-inflammatoires synthétisées et sécrétées localement par les cellules du ligament parodontal contribue à l'initiation et la progression des réactions inflammatoires induites par les forces orthodontiques (4, 6).

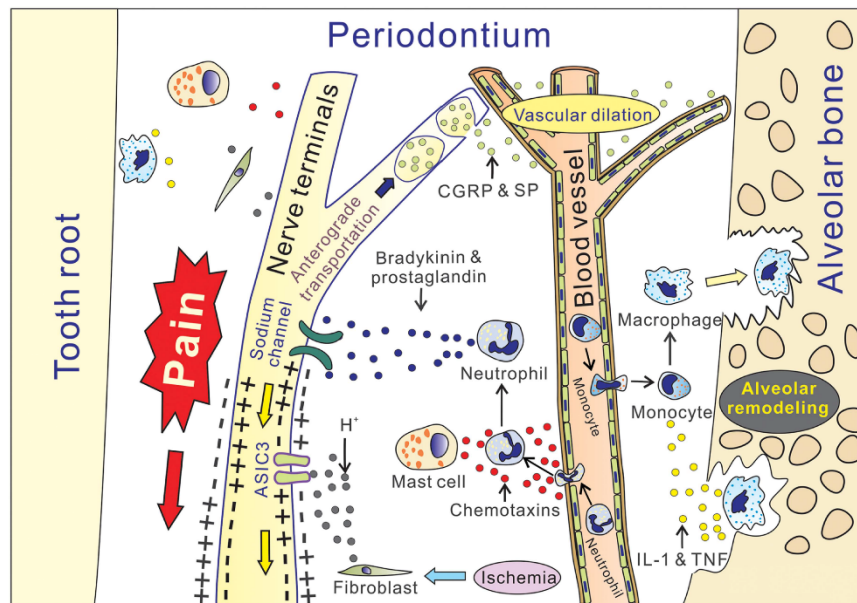


Figure 1 : Processus inflammatoire du remodelage osseux orthodontique (Long et al., 2016)

IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ et M-CSF stimulent activement les ostéoblastes et les ostéoclastes qui participent au remodelage osseux parodontal et au mouvement dentaire subséquent, ce qui augmente également l'inflammation. M-CSF stimule aussi la conversion des monocytes en macrophages et le recrutement et la différenciation des ostéoclastes, ce qui augmente l'inflammation locale et la sensation de douleur subséquente. Quant à lui, le VEGF favorise la néovascularisation locale et le remodelage osseux (7).

Les prostaglandines E sont un des agents les plus étudiés sur des modèles animaux et cliniques puisqu'elles sont particulièrement propices à médier le mouvement dentaire (1, 6). Elles sont relâchées quand les cellules sont déformées mécaniquement, ce qui indiquerait qu'elles induisent une réponse primaire à la pression plutôt que secondaire. Les niveaux de prostaglandines augmentent dans le ligament parodontal peu de temps après l'application de la force (6). En étant relâchées localement, elles génèrent

une sensation de douleur en se liant aux terminaisons sensibles parodontales (7). Les prostaglandines E₁ (PGE₁) et E₂ (PGE₂) stimulent la résorption osseuse en agissant directement sur les ostéoclastes. La PGE₂ est un médiateur inflammatoire qui a un effet significatif sur la vascularisation. De plus, elle augmente le nombre et l'activité des ostéoclastes, notamment en améliorant leur capacité à former la bordure en brosse. Elle stimule également la différenciation cellulaire ostéoblastique, donc la formation de nouvel os (1, 6). Différents agents de la résorption osseuse comme les facteurs de croissance et les interleukines exercent leurs effets en induisant la production de PGE₂ (1).

La protéine nucléaire non-chromosomique *high mobility group box 1* (HMGB1) s'exprime dans le noyau des cellules eucaryotes. La HMGB1 est une cytokine relâchée tardivement apparaissant comme médiateur inflammatoire dans un délai de 8-20 heures après une infection bactérienne ou subséquemment à la stimulation par des endotoxines ou par les cytokines relâchées précocement comme l'IL-6 ou le TNF- α . Cette protéine a une double fonction comme régulateur de transcription génique et comme cytokine pro-inflammatoire relâchée au milieu extracellulaire à la suite d'un dommage ou d'une nécrose cellulaire pour activer une réponse immunitaire innée. Une fois à l'extérieur de la cellule, la HMGB1 provoque la réponse inflammatoire et initie le remodelage et la réparation tissulaires. Dans les cellules du ligament parodontal, elle agirait comme régulateur de la résorption de l'os alvéolaire. Elle est considérée comme un facteur indirect de différenciation pour les ostéoclastes puisque la sécrétion extracellulaire de HMGB1 engendre la sécrétion de RANK-L (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) par les macrophages, contribuant ainsi à la formation des ostéoclastes. Elle induit aussi la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- α (4).

La parodontite est un effet indésirable potentiel associé au traitement orthodontique en relation avec une mauvaise hygiène et une inflammation parodontale préalable. Cette complication peut entraver le mouvement dentaire et occasionner un dérangement dans le tissu conjonctif parodontal, donc aussi dans le succès du traitement orthodontique. De plus, la HMGB1 jouerait un rôle potentiel dans la progression de la maladie puisqu'un niveau élevé de la protéine a été rapporté dans le fluide crévulaire gingival des patients souffrant de parodontite en comparaison avec ceux ayant une santé gingivale adéquate (4).

1.3 Facteurs influents

Chaque patient répond différemment à un traitement orthodontique (2). Il a été démontré chez l'animal et chez l'être humain que des dents soumises aux mêmes appareils et niveaux de forces se

déplacent à des vitesses variables (1, 2). Les principaux facteurs expliquant cette affirmation incluent : une variation interindividuelle dans la réponse des tissus, le type de force appliqué, puis certains principes mécaniques (9).

L'utilisation de forces légères et continues est généralement recommandée pour obtenir un remodelage osseux productif, c'est-à-dire un mouvement dentaire relativement rapide, des dommages histologiques réversibles et moindres, une douleur atténuée ainsi que des résultats stables. Cependant, les forces mécaniques faibles seulement ne sont pas le moyen le plus efficace pour obtenir un mouvement dentaire (1). Les sous-sections suivantes décrivent plus en détails quelques-uns des facteurs influents mentionnés.

1.3.1 Amplitude de la force

La séquence d'événements du remodelage osseux est différente si la force appliquée contre la dent est suffisamment grande pour obstruer totalement les vaisseaux et couper l'approvisionnement sanguin à une zone du ligament parodontal. Quand cela se produit, au lieu que les cellules de la région comprimée du ligament parodontal soient stimulées pour se développer en ostéoclastes, une nécrose stérile s'ensuit dans la zone comprimée. À cause de son apparence histologique, cette zone avasculaire où les cellules disparaissent a traditionnellement été désignée comme hyalinisée. Malgré ce terme, ce processus n'a aucun lien avec la formation de tissu conjonctif hyalin, mais représente plutôt la perte inévitable des cellules lorsque le flux sanguin est complètement interrompu. Dans ce cas, le remodelage de l'os adjacent à la zone nécrotique doit être accompli par les cellules dérivées des régions adjacentes non-endommagées (6).

Après un délai de quelques jours, les éléments cellulaires des zones avoisinantes non-endommagées du ligament parodontal commencent à envahir la région nécrotique hyalinisée. De plus, les ostéoclastes apparaissent dans les espaces de moelle osseuse adjacents et commencent leur attaque sous la zone nécrotique osseuse accolée au ligament parodontal. Ce processus est nommé résorption sous-minée puisque la résorption provient du dessous de la lamina dura (6).

Quand l'hyalinisation et la résorption sous-minée se produisent, il y a un délai inévitable dans le mouvement dentaire résultant. Ceci est d'abord causé par un délai dans la stimulation de la différenciation cellulaire dans les espaces médullaires, mais également parce qu'une épaisseur considérable d'os doit être résorbée du côté de l'espace médullaire avant que tout mouvement dentaire puisse se produire. Or, le mouvement dentaire est plus efficace quand les zones de nécrose dans le ligament parodontal sont évitées

et la douleur qui s'ensuit est également moindre. Pour ces raisons, il est définitivement préférable d'éviter les forces orthodontiques excessives (6).

Il est toutefois important de noter que, même avec des forces légères, de petites zones avasculaires sont susceptibles de se développer dans le ligament parodontal. Ainsi, le mouvement dentaire est retardé jusqu'à ce qu'elles puissent être éliminées par la résorption sous-minée. La progression parfaitement constante du mouvement dentaire avec une force légère est un idéal théorique inatteignable cliniquement. Le MDO se produit donc généralement de façon intermittente à cause de ces zones inévitables de résorption sous-minée (6).

1.3.2 Molécules dans les médicaments et les aliments

Certains changements dans le remodelage osseux peuvent être attribuables à des médicaments ou des facteurs systémiques (2). Il existe des façons d'augmenter l'activation cellulaire en utilisant des moyens plus efficaces que les forces mécaniques seules. Une combinaison de stimuli mécaniques et chimiques peut engendrer un remodelage osseux plus rapide et, par conséquent, un MDO plus rapide (1, 3).

Un médicament est une substance ou un produit utilisé pour modifier ou examiner des systèmes physiologiques ou des états pathologiques au bénéfice du patient. Comme les molécules produites dans différents tissus, les médicaments et les nutriments consommés régulièrement par les patients peuvent atteindre les tissus parodontaux par la circulation sanguine et interagir avec des cellules cibles locales, par exemple en affectant les niveaux de prostaglandines et d'autres messagers chimiques. Ainsi, la réponse aux forces orthodontiques peut être influencée par une modification pharmacologique. Les effets combinés des forces mécaniques et d'un ou plusieurs de ces agents peuvent être inhibiteurs, additifs ou synergiques (2, 6).

Durant le traitement orthodontique, certains médicaments sont prescrits pour atténuer la douleur associée à l'application des forces sur les tissus, gérer les problèmes d'articulation temporo-mandibulaire ou traiter l'inflammation. Toutefois, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) peuvent être défavorables au MDO. De plus, certains patients consomment des vitamines, des minéraux, des suppléments d'hormones ou d'autres molécules pour la prévention ou le traitement de maladies. Plusieurs de ces médicaments peuvent avoir un effet important sur le résultat du traitement orthodontique à court et/ou à long terme (2).

Les orthodontistes devraient porter une attention particulière à la consommation des médicaments et à l'histoire médicale de leurs patients avant et pendant un traitement afin de prévoir la meilleure approche pour chaque cas, notamment concernant le contrôle des forces et des intervalles entre les activations (2). De surcroît, un agent pharmacologique utilisé pour accélérer le mouvement dentaire via l'augmentation de la résorption osseuse alvéolaire ne devrait pas perturber l'équilibre entre la résorption et la formation osseuse et devrait idéalement agir de façon locale seulement (1).

1.4 Stabilité et récurrence

La partie la plus difficile d'un traitement orthodontique est souvent le maintien des dents dans leur position finale. Lorsqu'une dent est déplacée orthodontiquement, les fibres collagéniques du ligament parodontal et de la gencive se réorganisent autour de son nouvel emplacement. Avant la complétion de ce remodelage, ces fibres ont tendance à replacer la dent vers sa position initiale. Les dents doivent donc être tenues en bonne position assez longtemps pour que les fibres s'y ajustent (10).

Tout changement squelettique produit par un traitement orthodontique influence la relation dentaire obtenue. Une dentition en interdigitation idéale avec des contacts occlusaux équilibrés et une force occlusale adéquate est plus prompte à demeurer stable, mais il n'y a pas d'évidence claire pour démontrer cette affirmation. Des interférences occlusales grossières modifiant les contacts occlusaux et affectant la force appliquée sur les dents peuvent prédisposer ces dernières à présenter une mobilité et éventuellement contribuer à la récurrence (10).

Il est préférable, lorsque possible, de positionner les dents dans une zone neutre d'équilibre entre les forces des tissus de la langue, des lèvres et des joues. Même si les forces exercées par la langue sont plus élevées, un parodonte sain peut résister à la proclinaison des dents. Plus les dents sont déplacées loin de cette zone neutre, plus elles risquent de se retrouver dans une position instable (10, 11).

Un mouvement orthodontique planifié est un compromis entre des objectifs esthétiques faciaux et dentaires, puis la perspective de stabilité à long terme. Les décisions de planification peuvent donc avoir une incidence sur la probabilité de produire des résultats plus stables. La relation entre la stabilité et l'esthétique est pertinente pour plusieurs malocclusions (12). Par exemple, les corrections antéropostérieures semblent celles qui donnent les résultats les plus stables (12-14).

La récurrence suivant le traitement orthodontique est traditionnellement considérée comme un recul du mouvement vers la malocclusion originale, mais il peut s'agir de tout changement indésirable dans la

position d'une dent après un traitement orthodontique. Celle-ci se produit chez une grande proportion des patients, mais pas toujours; elle est complexe, imprévisible et hautement variable individuellement (10, 12, 15-17).

La récurrence peut résulter de facteurs orthodontiques ou d'un changement normal lié à l'âge ou au vieillissement (10, 12, 18, 19). Les facteurs orthodontiques incluent les facteurs parodontaux et gingivaux, les facteurs occlusaux ainsi que les facteurs reliés aux pressions des tissus mous. La dentition se situe dans un environnement biologique et physiologique qui change constamment, ce qui explique la prédisposition à une détérioration de l'alignement dentaire et de l'occlusion. De plus, des changements faciaux subtils liés à la croissance ou au vieillissement se produisent au cours de la vie, notamment des changements mineurs de la relation entre la mandibule et le maxillaire (10, 12, 20).

Le seul moyen fiable de prévenir la récurrence constitue une rétention permanente à vie puisque la stabilité est influencée par les changements de maturation. Il existe plusieurs écoles de pensée concernant la rétention à la suite d'un traitement orthodontique. La rétention mécanique est généralement acceptée de façon universelle et continue de s'améliorer pour augmenter la prédictibilité et l'acceptabilité chez les patients. Afin de maintenir l'alignement obtenu à long terme, une rétention mécanique fixe ou amovible est nécessaire. Les avantages et inconvénients varient en fonction de l'approche utilisée (10, 12, 21-23).

2. Vitamine D

2.1 Absorption

2.1.1 Synthèse dermique par la lumière solaire (radiations UVB)

La synthèse dermique de la vitamine D par la lumière solaire se déroule dans la peau. L'exposition de l'épiderme à la lumière bleue ultraviolette (rayons UVB) du soleil ou artificielle engendre une série complexe de transformations photochimiques endogènes. Ultiment, l'anneau stéroïde provitamine D (7-déshydrocholestérol) est clivé, puis transformé en prohormone vitamine D (24, 25).

Scientifiquement, la vitamine D n'est pas reconnue comme une vitamine traditionnelle puisqu'elle n'est pas considérée comme un facteur diététique essentiel. Si l'organisme a accès à une exposition solaire adéquate sur une base régulière, il ne nécessite pas d'obtenir cette vitamine dans sa diète. Cependant, les dermatologues déconseillent une exposition significative aux radiations UV puisqu'elle augmenterait les risques de cancers cutanés, dont le mélanome (25).

2.1.2 Ingestion par l'alimentation ou les suppléments

Puisque la vitamine D est aussi considérée comme une vitamine, les individus peuvent combler leurs besoins par la diète (25). Les habitudes nutritionnelles de consommation de vitamine D par l'alimentation et les suppléments varient selon le genre, l'âge et les normes nationales de fortification et de supplémentation mises en place. Par exemple, le Canada promeut la présence de calcium et de vitamine D dans la consommation des aliments (24).

Quand les circonstances environnementales, sociales ou physiologiques limitent l'exposition solaire adéquate, des compensations nutritionnelles peuvent maintenir un niveau acceptable de vitamine D et de ses métabolites dans le sérum. Si le régime alimentaire ne contient pas suffisamment de vitamine D, il est possible de fortifier les aliments consommés ou utiliser des suppléments vitaminiques (24). Santé Canada recommande de consommer 400 UI (10µg) de vitamine D par jour (26).

Une des meilleures stratégies pour encourager l'augmentation de consommation de vitamine D et conséquemment l'amélioration du statut sérique en vitamine D est la promotion de la consommation de suppléments chez les groupes à risque de carence. L'étude de Calvo et al. (2005) a démontré que des niveaux plus élevés de vitamine D administrés par des suppléments à la diète sont sécuritaires et efficaces pour diminuer la perte osseuse et le taux de fracture. La fortification de certains aliments est une autre stratégie, mais celle-ci bénéficie à la population générale et n'augmente pas nécessairement l'absorption par les groupes les plus à risque de carence (24).

2.1.3 Carence et contexte particulier en Amérique du Nord

Une déficience en vitamine D subtile et chronique constitue un facteur de risque significatif pour l'ostéoporose, le diabète, l'hypertension, les maladies cardiovasculaires et les maladies auto-immunes et infectieuses (24, 27-30). Une insuffisance en vitamine D diminue aussi la force musculaire et augmente le risque de chute chez les personnes âgées. Elle est également associée avec un risque augmenté de cancer colorectal ou autre (25, 27).

Plusieurs études, particulièrement en Amérique du Nord, ont identifié une prévalence élevée de carence ou d'insuffisance en vitamine D chez des adultes et des enfants en bonne santé à cause d'une faible exposition solaire (24). De plus, environ la moitié de la population âgée en Amérique du Nord n'absorbe pas suffisamment de vitamine D pour maintenir une densité osseuse saine, diminuer les risques de fracture et conserver l'attachement parodontal des dents (25). C'est près de 90% des femmes âgées de

plus de 70 ans qui n'atteignent pas les recommandations quotidiennes d'absorption de vitamine D et risquent d'en développer une déficience (27).

La prévalence répandue de carence en vitamine D et son rôle dans les différentes maladies chroniques pourrait inciter à une recommandation d'exposition solaire adéquate afin de pallier ce manque. Cependant, une exposition importante aux rayons UVB est également associée à un haut risque de cancer de la peau, notamment le mélanome qui est le plus mortel. À cet effet, il existe des recommandations en termes de limitation de l'exposition solaire dans la plupart des pays. Toutefois, l'approvisionnement alimentaire, les suppléments et la diète générale des populations ne compensent généralement pas adéquatement ces recommandations, ce qui engendre une carence en vitamine D chez une proportion significative de la population (24).

2.1.4 Surdose

En raison de la forte prévalence de carence en vitamine D dans la population, l'ingestion de suppléments est devenue plus répandue. Cette vitamine est parfois même prescrite à très forte dose. Une ingestion en quantité trop importante de vitamine D sans surveillance médicale adéquate peut induire une hypervitaminose exogène avec des symptômes d'hypercalcémie. Bien que cette condition soit très rare, elle peut mettre la vie d'une personne en danger dans les cas les plus graves. Pour éviter une surdose en vitamine D, il est recommandé de ne pas ingérer cette molécule à une dose plus élevée que celle recommandée en fonction de l'âge et du poids de la personne (31).

Les symptômes associés à une hypervitaminose D sont principalement associés à ceux d'une hypercalcémie. Ils peuvent atteindre les systèmes nerveux, gastro-intestinal, cardiovasculaire et rénal. Au niveau neuropsychique, une difficulté de concentration, de la confusion, de l'apathie, des étourdissements, un état dépressif et des symptômes psychotiques sont observés. Dans les cas les plus graves, un état de stupeur et le coma peuvent survenir. Les symptômes gastro-intestinaux les plus fréquents sont des vomissements, des douleurs abdominales, l'anorexie, la constipation, des ulcères peptiques et la pancréatite. Au niveau cardiovasculaire, les manifestations de l'hypervitaminose D sont l'hypertension, un intervalle QT court, une augmentation du segment ST, une bradyarythmie et un bloc cardiaque du premier degré à l'électrocardiogramme. Les symptômes rénaux incluent une hypercalciurie comme signe précoce, puis une polyurie, une polydipsie, la déshydratation, une néphrocalcinose et l'insuffisance rénale. Finalement, l'hypercalcémie peut également engendrer une kératopathie, une perte auditive et une calcinose périarticulaire douloureuse (31).

2.2 Métabolisme

Isolément, le sécostéroïde vitamine D n'a pas d'activité biologique intrinsèque connue (25, 27). Elle doit passer par deux étapes séparées d'hydroxylation pour devenir fonctionnelle (4, 24, 28, 32-37). Les effets biologiques de la vitamine D peuvent survenir seulement subséquemment à son métabolisme en 25(OH)D dans le foie, puis en 1,25(OH)₂D dans le rein (4, 25, 28, 36, 37). C'est la protéine de liaison à la vitamine D (DBP) plasmatique qui s'attache, solubilise et transporte la vitamine D et ses métabolites aux organes cibles. Les chercheurs ont isolé et caractérisé plus de 50 métabolites de la vitamine D (25, 27, 28, 38).

Voici un diagramme illustrant les différentes étapes du système endocrinien métabolisant la vitamine D :

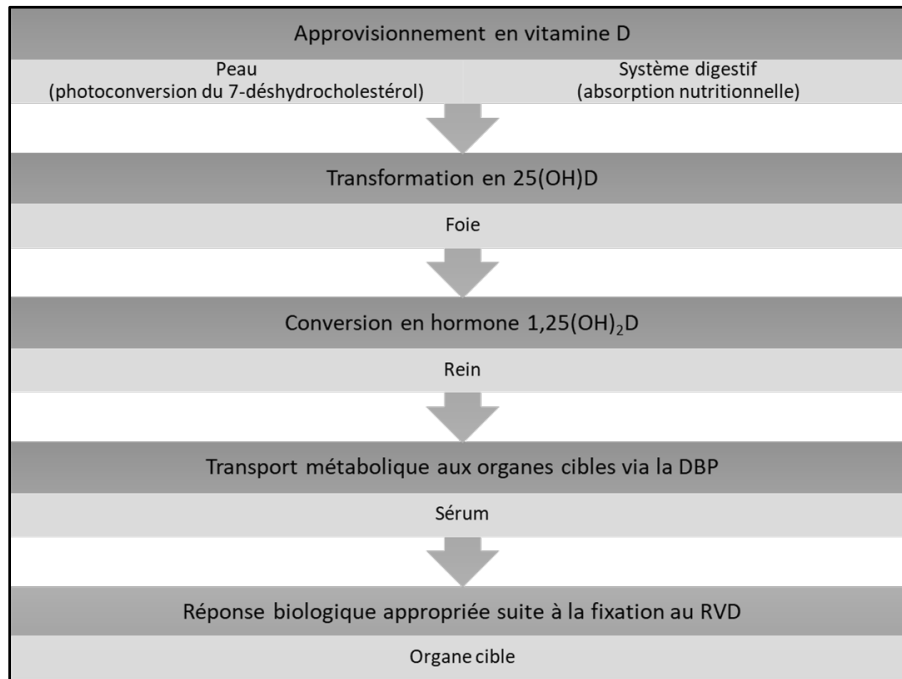


Figure 2 : Résumé du métabolisme de la vitamine D

2.2.1 Conversion en 25(OH)D (calcifédiol)

Après la synthèse dans la peau ou l'absorption nutritionnelle, la vitamine D est transportée au foie où elle est métabolisée par l'enzyme D-25-hydroxylase en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] (calcifédiol). Il s'agit d'un métabolite intermédiaire pouvant être entreposé ou libéré dans la circulation sanguine. Il constitue la forme prédominante de vitamine D circulante et doit ensuite être distribué aux tissus pour une activation subséquente (24, 25, 28, 32-35).

Cette étape du métabolisme n'est pas régulée, donc la concentration sérique de 25(OH)D est représentative de la synthèse cutanée stimulée par les rayons UV et l'apport nutritionnel en vitamine D (25).

2.2.2 Conversion en 1,25(OH)₂D (calcitriol)

Une diminution du niveau de calcium dans le sérum stimule la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Pour maintenir l'homéostasie, la PTH augmente l'excrétion de phosphate, la réabsorption de calcium par le rein et l'hydroxylation de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D (1).

Quand les besoins physiologiques en calcium et en phosphore augmentent, la 25(OH)D circulante est métabolisée en forme hormonale biologiquement active 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D] (calcitriol) par l'enzyme 25(OH)D-1 α -hydroxylase. Cette conversion se déroule en grande partie dans les cellules tubulaires proximales rénales, mais l'enzyme serait présente également dans au moins dix autres tissus. La production de 1,25(OH)₂D par le système endocrinien de la vitamine D dépend de la concentration de 25(OH)D circulante (24, 25, 28, 32, 34, 39-41).

Les caractéristiques moléculaires de la 1,25-dihydroxyvitamine D sont similaires à celles d'une hormone stéroïdienne classique, comme l'œstradiol, le cortisol ou l'aldostérone. Elle interagit avec le récepteur de vitamine D (RVD). Trente-six tissus humains ont été déterminés comme possédant ce récepteur, indiquant qu'ils ont le potentiel de produire une réponse biologique à la vitamine D et ses dérivés métaboliques selon leur disponibilité (25).

De plus, les tissus présentant l'enzyme 25(OH)D-1 α -hydroxylase permettent d'acquérir une concentration locale d'hormone stéroïdienne 1,25(OH)₂D. Cette production locale peut générer une réponse biologique dans les cellules avoisinantes. Toutefois, les hormones produites de cette façon ne seraient pas relâchées dans le système circulatoire. En réponse à ce processus, la concentration d'hormone dans le plasma n'augmenterait pas de façon mesurable (25).

2.2.3 Régulation

L'élément le plus important dans la régulation systémique endocrinienne de la vitamine D se produit par un contrôle strict de la concentration d'hormone 1,25(OH)₂D circulante. Typiquement, sa production est modulée selon les besoins de l'organisme en calcium et autres éléments endocriniens. Les facteurs régulant la concentration de 1,25(OH)₂D sont la présence de 1,25(OH)₂D elle-même qui diminue

sa production et vice versa, l'hormone parathyroïdienne qui stimule la production rénale de 1,25(OH)₂D et la concentration sérique de calcium et de phosphate qui la fait varier (25).

2.2.4 Transport

La plupart de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)₂D circulante est transportée dans la circulation en étant liée à la DBP (80-90%) ou à l'albumine (10-20%). Une portion négligeable, soit 0.02-0.05% de 25(OH)D et 0.2-0.6% de 1,25(OH)₂D, reste libre ou non-liée. En conséquence, sous des conditions physiologiques normales, presque tous les composés de vitamine D circulants sont liés à des protéines (27, 28, 42). De plus, la DBP a une plus grande affinité, de 10 à 100 fois, avec la forme 25(OH)D qu'avec la 1,25(OH)₂D en raison du groupe hydroxyle additionnel (28, 35). Tout de même, la concentration de DBP dans le sérum et les niveaux de 1,25(OH)₂D sont corrélés positivement (28, 38).

La DBP est une glycoprotéine sérique polymorphe à chaîne unique trouvée de manière ubiquitaire dans les fluides corporels et les organes. Elle joue un rôle vital dans le métabolisme de la vitamine D et, conséquemment, dans le métabolisme osseux (28, 38). Elle ne montre pas de variation en fonction de la race, de l'âge ou du genre (28).

Le complexe vitamine D-DBP peut être intégré aux cellules cibles via un processus d'endocytose. Une fois dans la cellule, la DBP subit une protéolyse et est ainsi dégradée. Cela laisse le métabolite de la vitamine D intracellulaire disponible pour une action ou un métabolisme subséquent (27).

2.2.5 Rôle biologique de la forme active

Le rôle biologique principal de la vitamine D sous forme active est l'homéostasie du calcium et du phosphore. Généralement, les organes cibles pour la 1,25(OH)₂D sont l'intestin, les reins, les os et la glande parathyroïde (3, 24, 25, 27). Des niveaux adéquats de concentration de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] circulants sont critiques pour maintenir la santé et la fonction des systèmes immunitaire, reproductif, musculaire, squelettique et tégumentaire (24). Il est maintenant reconnu que l'hormone produite par la vitamine D est considérée comme pluripotente agissant dans cinq processus physiologiques découverts plus récemment : le système immunitaire adaptatif, le système immunitaire inné, la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques, le fonctionnement cardiaque multifactoriel et la régulation de la pression sanguine, ainsi que le développement fœtal et cérébral (4, 25).

Grâce à son rôle de préservation de l'homéostasie, la forme active de la vitamine D préviendrait des maladies comme le rachitisme, l'ostéomalacie et l'ostéoporose. La 1,25(OH)₂D est utilisée

communément comme agent anti-ostéoporotique efficace protégeant contre la perte osseuse causée par différents facteurs pathologiques (4).

2.3 Statut en vitamine D

2.3.1 Métabolites de la vitamine D

Bien que plus de 50 métabolites de la vitamine D aient été documentés, les tests se concentrent principalement sur le stérol parent, soit la vitamine D, ainsi que ses métabolites 25(OH)D et 1,25(OH)₂D (27, 28, 43). Le développement de tests sensibles et spécifiques pour la vitamine D, la 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D est considéré comme compliqué en grande partie parce que la détection des métabolites circulants se mesurent dans les ordres de micromolaire et nanomolaire (27).

La demi-vie de la vitamine D est d'environ 24 heures. La concentration dans le sérum est donc dépendante de l'exposition solaire et de l'ingestion nutritionnelle relativement récentes. Quant à elle, la demi-vie de la 1,25(OH)₂D est d'au plus 4 heures et sa production est étroitement liée aux besoins en calcium de l'organisme. Cela étant dit, la mesure de vitamine D ou de 1,25(OH)₂D dans la circulation est jugée peu pertinente en raison de leur courte demi-vie. De plus, les niveaux de 1,25(OH)₂D sont environ 1000 fois moins inférieurs à ceux de la 25(OH)D (27, 28, 32-36, 40, 41, 44-46).

Par ailleurs, la quantification de 25(OH)D dans le sérum fournit des informations cliniques essentielles permettant de déterminer le statut en vitamine D. Différents facteurs justifient son utilisation dans les tests. D'abord, la demi-vie de la 25(OH)D est d'environ 2-3 semaines (24, 25, 27, 28, 32-35). Elle sert donc de mesure plus précise concernant la vitamine D emmagasinée obtenue de la synthèse cutanée et de l'absorption nutritionnelle ou par des suppléments sur de longues périodes. De plus, la production de 25(OH)D dans le foie n'est pas régulée; elle dépend principalement de la concentration du substrat, soit la vitamine D. Pour ces raisons, la quantification de 25(OH)D dans le sérum fournit le meilleur indicateur du statut en vitamine D chez un patient. D'ailleurs, la plupart des méthodes utilisées pour mesurer le statut en vitamine D utilisent le métabolite 25(OH)D (24, 25, 27).

L'activité de l'enzyme 25(OH)D-1 α -hydroxylase qui produit la 1,25(OH)₂D dépend directement de la concentration absolue de son substrat, soit la 25(OH)D circulante. Quant à elle, la disponibilité de la 25(OH)D dépend de l'accès à la vitamine D. La détermination du statut en vitamine D est donc critique pour optimiser une bonne santé par la présence de 1,25(OH)₂D (25). D'ailleurs, une fluctuation saisonnière peut être observée dans les niveaux de 25(OH)D et de 1,25(OH)₂D (28, 47).

La 25(OH)D reste tout de même difficile à mesurer, car une proportion de moins de 0.03% est non-liée (28, 35, 48). D'autre part, les niveaux de DBP seraient estimés comme 20 fois plus élevés que toutes les formes de vitamine D mises ensemble (28, 35). Moins de 1% de la DBP est saturée et sa concentration dans le sérum est en conséquence substantiellement plus élevée que la concentration de 25(OH)D, en plus d'être plus stable (28, 49). L'étude de Tashkandi et al. (2021) suggère donc que la DBP salivaire serait idéale pour l'estimation de vitamine D dans les fluides corporels (28).

2.3.2 Formes de vitamine D (D₃ et D₂)

Il existe deux formes principales de vitamine D : D₃ et D₂. Ces dernières peuvent être absorbées par des sources provenant de la nutrition ou de suppléments. La vitamine D₃ ou cholécalciférol est produite par l'action des radiations ultraviolettes sur la peau et représente la source principale de vitamine D chez l'humain. Seulement certains aliments contiennent naturellement la vitamine D₃. La vitamine D₂ ou ergocalciférol provient de l'irradiation de l'ergostérol (27).

Normalement, la majorité de la 25(OH)D circulante mesurée chez les enfants et les adultes provient de l'exposition aux rayons UVB solaires, donc sous forme de vitamine D₃ (24, 25). En effet, la vitamine D₃ est beaucoup plus efficace que la vitamine D₂ pour augmenter la quantité de 25(OH)D totale chez un individu. Le potentiel d'activité biologique de la vitamine D₂ serait moins qu'un tiers de celui de la vitamine D₃ pour augmenter la concentration de 25-hydroxyvitamine D dans le sérum (25, 27). Cela s'explique par une affinité moindre de la 25(OH)D₂ à la DBP comparativement à la 25(OH)D₃. La clairance de la 25(OH)D₂ serait donc plus rapide. Pour toutes ces raisons, la plupart des études mesurant le statut en vitamine D global s'accordent à mesurer la vitamine D totale de leurs échantillons (27).

3. Effets de la vitamine D sur le MDO

3.1 Effets sur le remodelage osseux

La vitamine D joue un rôle significatif dans la biologie osseuse et son remodelage (28, 50). Notamment, elle régule l'absorption du calcium et l'équilibre entre les ostéoblastes et les ostéoclastes en produisant le collagène de type I, la phosphatase alcaline et l'ostéocalcine (3, 28, 39, 44, 51). D'ailleurs, la régénération osseuse serait améliorée à l'aide de suppléments de vitamine D locaux et systémiques (28, 52).

Les récepteurs de la vitamine D sont présents dans les précurseurs des ostéoblastes et des ostéoclastes ainsi que dans les ostéoclastes actifs (2). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est efficace pour moduler le remodelage osseux durant le MDO grâce à ses effets équilibrés sur la formation et la résorption osseuses (4). La vitamine D est considérée comme un agent accélérateur et un stabilisateur du MDO (2, 28, 50, 53, 54). Également, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ promeut l'expression des cytokines dans les cellules du ligament parodontal (4).

Chez les animaux, plusieurs études ont montré que la vitamine D pouvait accélérer le MDO. Des injections locales de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ont montré une augmentation du MDO, ainsi qu'un plus grand nombre d'ostéoclastes et d'ostéoblastes (1, 3, 28, 34, 44). Chez l'humain, une diminution de la vitesse du MDO a été observée suite à l'injection locale de vitamine D_3 (28, 55). L'étude de Tashkandi et al. (2021) a montré que des niveaux adéquats de DBP salivaire ont été associés à une vitesse augmentée du MDO, alors que des niveaux faibles ou élevés de DBP salivaire seraient associés à une vitesse réduite du MDO. Un niveau optimal de vitamine D contribuerait donc à la prévisibilité de la durée d'un traitement orthodontique (28).

3.1.1 Effets sur les ostéoclastes

La forme active de vitamine D $1,25$ -dihydroxyvitamine D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] est un des stimulateurs de l'activité ostéoclastique les plus puissants en induisant la différenciation des ostéoclastes à partir de leurs précurseurs et en augmentant l'activité des ostéoclastes matures (1, 3). Elle a une demi-vie de quelques heures dans le plasma, mais ses effets sur l'activation cellulaire peuvent durer plusieurs jours (3, 28, 32, 34, 40, 41, 44). La vitamine D est aussi impliquée dans la formation d'ostéoclastes à partir des monocytes précurseurs à des doses beaucoup plus faibles que d'autres hormones comme les prostaglandines (3).

Les mécanismes d'action de la vitamine D sont complètement différents de ceux des prostaglandines, des champs électromagnétiques pulsés ou des courants électriques directs. Les champs magnétiques pulsés et les courants électriques directs activent les ostéoclastes en augmentant les niveaux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) agissant comme des seconds messagers au niveau de la membrane cellulaire. Les prostaglandines procéderaient de façon similaire. Quant à elle, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ agit directement sur le noyau des monocytes circulants et des cellules ostéoprogénitrices puisqu'elles ont un récepteur spécifique pour la vitamine D. Cela permet l'activation cellulaire indépendamment de la cascade nucléotide cyclique. L'hormone stéroïdienne $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ active l'ADN et l'ARN dans la cellule cible pour produire des protéines et des enzymes pouvant

être utilisées dans le processus de résorption osseuse. En ce sens, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ semble hautement efficace à augmenter le taux de résorption alvéolaire dans le cadre du MDO (3).

3.1.2 Effets sur les ostéoblastes

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est connue comme stimulant la minéralisation osseuse et la différenciation cellulaire ostéoblastique de façon dose-dépendante (1, 4). Son action aide à stabiliser le mouvement dentaire orthodontique (2).

3.2 Effets sur la santé parodontale

Il y a une corrélation potentielle entre la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et la santé parodontale puisque la concentration sérique de $25(\text{OH})\text{D}$ est étroitement liée avec la maladie parodontale. Les suppléments de vitamine D réduiraient le risque de perte des dents chez les personnes âgées. De plus, la vitamine D est un agent anti-inflammatoire potentiel pour le traitement de la parodontite chronique (4).

Étant donné son rôle clé dans le traitement orthodontique, lui-même étroitement associé à l'inflammation parodontale, la protéine HMGB1 est impliquée dans le mécanisme sous-jacent à l'effet suppressif de la vitamine D sur la parodontite (4).

3.3 Combinaison avec d'autres molécules

3.3.1 Calcitonine et hormone parathyroïdienne (PTH)

La vitamine D et son métabolite actif $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ régulent les niveaux de calcium et de phosphore avec la calcitonine et l'hormone parathyroïdienne (PTH) (2).

La calcitonine entrave la résorption osseuse par une action directe sur les ostéoclastes en inhibant leur bordure en brosse qui crée normalement la zone de déminéralisation. Elle stimule aussi l'activité des ostéoblastes. À cause de ses fonctions physiologiques, la calcitonine est considérée comme inhibant le mouvement dentaire orthodontique et, conséquemment, ralentirait le traitement (2).

La PTH affecte l'activité métabolique cellulaire, la transmission génétique et la sécrétion de multiples protéases des ostéoblastes. Ses effets sur les ostéoclastes surviennent par la production de RANK-L, une protéine jouant un rôle crucial dans la formation des ostéoclastes et leur activité (2).

3.3.2 Prostaglandines E

Les effets des prostaglandines E sont similaires à ceux de la PTH. Il est reconnu que la PGE₂ et la 1,25(OH)₂D appliquées localement en combinaison avec des forces mécaniques augmentent le MDO. Toutefois, la 1,25(OH)₂D promeut la formation osseuse de façon plus puissante que la PGE₂ en favorisant l'équilibre entre l'apposition et la résorption de l'os alvéolaire et serait donc plus efficace à moduler le remodelage osseux durant le MDO (1).

3.3.3 Protéine HMGB1

Le patron d'expression de la HMGB1 dans les cellules du ligament parodontal est régulé à la baisse en fonction du temps durant le MDO. L'administration de calcitriol amplifierait ce déclin (4).

La diminution de la concentration de HMGB1 dans le temps indique son importance pour réguler les paramètres fonctionnels essentiels dans les phases précoces de la réparation tissulaire par rapport aux phases tardives. Il y a aussi une diminution significative de l'expression de HMGB1 dans les cellules du ligament parodontal après la discontinuation des forces orthodontiques. Ce phénomène est amplifié par la présence de 1,25(OH)₂D (4).

4. Problématique

Durant leur traitement orthodontique, certains patients consomment des suppléments d'hormones, de vitamines ou de minéraux. Étant donné que certaines de ces molécules peuvent affecter le MDO et sa stabilité à court et/ou à long termes, il est essentiel de mieux comprendre leur mécanisme d'action et leurs effets potentiels sur le remodelage osseux durant le traitement.

Dans la littérature actuelle, les effets de la vitamine D sur le MDO sont contradictoires. Alors que certaines études ont démontré qu'elle augmente la vitesse du MDO (1-3, 28, 34, 44, 50, 53, 54), d'autres suggèrent qu'elle n'influencerait pas ou diminuerait la vitesse du mouvement dentaire à la suite de l'application d'une force orthodontique (28, 55, 56). De surcroît, il y a un manque d'évidence concernant l'influence de la vitamine D sur la stabilité du traitement orthodontique et sur son habilité potentielle à réduire le taux de récidence.

Une clarification de cet aspect permettrait de répondre à différentes questions cliniques comme : Est-ce que les patients devraient prendre des suppléments de vitamine D durant leur traitement orthodontique dans le but d'augmenter la vitesse du MDO et sa stabilité subséquente? Quelle forme de

supplémentation de vitamine D, capsules ou injections locales, serait la plus efficace pour atteindre une meilleure vitesse et une meilleure stabilité du MDO? Cette étude fondamentale permettrait en outre de guider les études cliniques chez l'humain pour répondre à ces questions.

5. Objectifs et hypothèses

L'objectif principal de cette étude prospective randomisée contrôlée est d'évaluer l'influence de la vitamine D, administrée de façon systémique ou locale, sur les propriétés osseuses, puis sur la vitesse du MDO et sa stabilité à court et à long termes chez le rat. Pour y arriver, trois objectifs et hypothèses spécifiques ont été énoncés :

Objectif I : Évaluer l'influence de la vitamine D sur la vitesse du MDO.

Hypothèse I : La vitamine D accélère le MDO.

Hypothèse nulle : La vitamine D n'influence pas la vitesse MDO.

Objectif II : Évaluer l'influence de la vitamine D sur la stabilité du MDO.

Hypothèse II : La vitamine D augmente la stabilité du MDO à court et à long termes.

Hypothèse nulle : La vitamine D n'influence pas la stabilité du MDO à court et à long termes.

Objectif III : Comparer les effets de deux types d'administration de la vitamine D, soit systémique ou local, sur la vitesse et la stabilité du MDO.

Hypothèse III : La vitamine D administrée de façon systémique est la plus efficace pour améliorer la vitesse et la stabilité du MDO par rapport à l'administration locale.

Hypothèse nulle : Il n'y a pas de différence entre les deux types d'administration de la vitamine D, systémique ou local, sur la vitesse et la stabilité du MDO.

**Effect of vitamin D on bone morphometry and on stability of orthodontic
tooth movement (OTM) in rats**

Gratton, Marie-Pascale, BSc, DMD ^a

Londono, Irene, PhD ^b

Rompré, Pierre, MSc ^a

Villemure, Isabelle, BIng, MScA, PhD ^{b,c}

Moldovan, Florina, MD, PhD ^{a,b}

Nishio, Clarice, DDS, MSc, PhD, FRCD(C) ^a

^a Faculty of Dentistry, Université de Montréal, Montréal (Qc), Canada.

Pavillon Roger-Gaudry - Entrée B-1, 2900 Boul. Édouard-Montpetit, Montréal (Qc), Canada, H3V 1H9

^b CHU Sainte-Justine Research Center, Montréal (Qc), Canada.

3175 Côte-Sainte-Catherine Road, Montréal (Qc), Canada, H3T 1C5

^c Department of Mechanical Engineering, Polytechnique Montréal, Montréal (Qc), Canada.

2500, chemin de Polytechnique, Montréal (Qc), Canada, H3T 1J4

Corresponding author:

Dr Clarice Nishio

Associate Professor, Oral Health Department, Faculty of Dentistry, Université de Montréal

Address: 3525 Chemin Queen Mary, Montréal (Québec), Canada, H3V 1H9

Phone: 514-343-2469

Fax: 514-343-2233

Email: clarice.nishio@umontreal.ca

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D (VitD) maintains bone health and may influence the orthodontic tooth movement (OTM). The objective was to evaluate VitD effect on bone morphometry, and on the rate and stability of OTM. **Methods:** 32 male Sprague Dawley rats were assigned into two experimental groups, treated with VitD by gavage (systemic) or by injection (local), and two respective control groups treated with PBS for 47 days. OTM was performed for 7 days with a NiTi coil bonded between the upper first molar and incisors. Micro-CT scanning was performed at 5 time-points: T0 (before administration of VitD), T1 (start of OTM), T2 (end of OTM), T3 (7 days post-OTM) and T4 (30 days post-OTM). Rate and stability of OTM were assessed. Bone morphometry was analyzed by bone mineral density (BMD), percent bone/volume (BV/TV), total porosity (Po(tot)), trabecular pattern factor (Tb.Pf), structure model index (SMI) and connectivity density (Conn.Dn). **Results:** The systemic VitD group showed a lower OTM rate, but also a lower relapse than control ($p < 0.05$). It also demonstrated an increase of BMD and BV/TV, and a decrease of Po(tot) ($p < 0.05$). The bone structure appeared more fragmented and presented lower Conn.Dn than the control ($p < 0.05$). No statistical difference was found between VitD local administration and the other groups for the rate and stability of OTM, or for the bone morphometry. **Conclusion:** The systemic administration of VitD caused a decrease of OTM rate by generating more bone resistance, but also contributed to a greater stability due to a higher bone mineral density.

INTRODUCTION

The orthodontic tooth movement (OTM) is essentially initiated by biomechanical forces that induce bone remodeling^{1, 2}. When a force is applied to a tooth, mechanical, chemical and cellular processes occur in the periodontal tissues allowing structural alterations and contributing to movement of the tooth^{3, 4}. The use of a light force is generally recommended to achieve optimal bone remodeling, by inducing relatively rapid tooth movement with reversible and diminished histologic damage, reduced pain and stable outcomes^{1, 3, 4}.

The exact mechanism by which orthodontic force is converted into a cellular response is not well understood and is difficult to predict in terms of OTM rate. In both animals and humans, teeth subjected to the same appliances and forces showed to move at varying rates^{3, 4}. Numerous factors can influence the bone quality, the rate and the stability of OTM. These include the patient's age, the potential growth, the biomechanical forces, the severity of the malocclusion and the role of certain molecules present in specific drugs or food. The combined effect of the mechanical forces with these molecules can be either additive, synergistic or inhibitory⁴⁻⁶.

During orthodontic treatment, patients may consume supplements of hormones, vitamins or minerals. Since some of these drugs may affect the OTM in the short and/or long term, it is essential to better understand their mechanisms of action and their subsequent effects on bone remodeling during OTM. Vitamin D (VitD, active metabolite, 1,25(OH)₂D) is part of a group of fat-soluble secosteroids and plays a fundamental role in bone metabolism. This vitamin regulates the intestinal absorption of calcium, iron, magnesium, phosphate and zinc. Its receptors are present not only in active osteoblasts and osteoclasts, as well as in their inactive precursors. There are several forms of VitD, but the main two are vitamins D₂ (ergocalciferol) and D₃ (cholecalciferol), also known collectively as calciferol. In the liver, vitamin D₃ is converted into calcifediol, while vitamin D₂ is transformed in 25-hydroxyvitamin D₂ (25(OH)D₂). Although both can be ingested from the diet and/or supplements, the major natural source of VitD is the dermal synthesis from sunlight, specifically UVB radiation. However, in North America, a deficiency of VitD is especially marked during winter due to the short days and the lack of sun exposure. An economical and simple solution to remedy this condition is the use of VitD supplements⁷⁻¹⁵.

To date, the effect of VitD on OTM is contradictory. Although some studies on VitD have demonstrated that VitD increases the rate of OTM^{1, 3, 15-19}, others suggested that it may not have an influence on tooth movement after the orthodontic force is applied^{20, 21}. There is also a lack of evidence

regarding its influence on the long-term stability of orthodontic treatment and on its ability to reduce the risk of relapse.

The objective of this study was to evaluate the influence of VitD, administered systemically or locally, on bone morphometry and on OTM rate and stability in both the short and long term.

MATERIAL AND METHODS

This research project has been approved by the Ethics Committee of Université de Montréal for Experimentation on Animals (protocol #17-045; 18-016). The animal procedures were carried out according to the Canadian Council on Animal Care (CCAC) at CHU Sainte-Justine Research Center.

Surgical Procedure

A total of 32 male Sprague Dawley rats weighing 250 g (Charles River, St-Constant, QC, Canada) were randomly distributed into 4 groups: experimental gavage (EG), control gavage (CG), experimental injection (EI), control injection (CI) (Figure 1). Concerning the two types of administration, gavage served as systemic administration, while injection was used as local administration. Vitamin D (VitD) administered in both experimental groups was in the form of calcitriol solution ($1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 , Sigma-Aldrich Canada Co., Oakville, ON, Canada). Isoflurane gas (2.5-3.5%, IsoFlo) was used as an anesthetic for all procedures in this experiment, except for gavage.

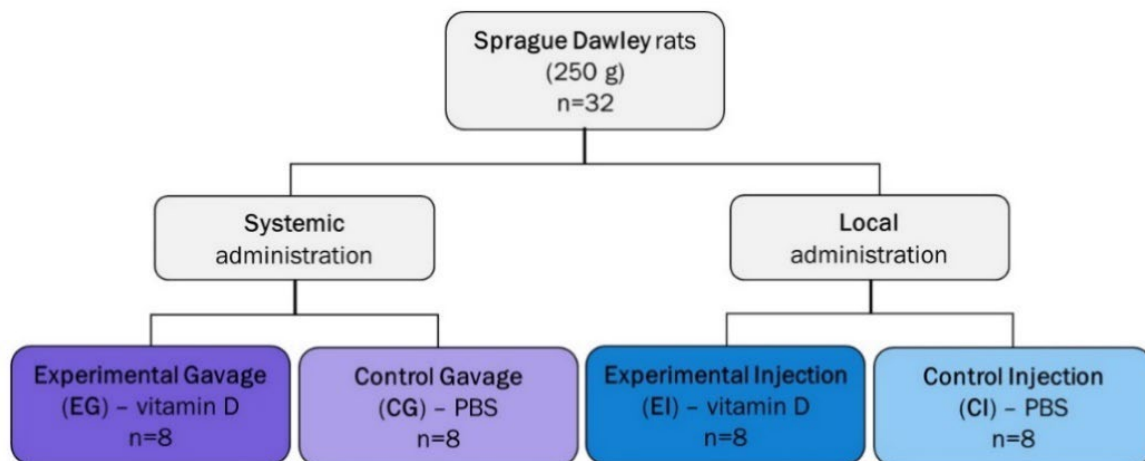


Figure 1. Sample distribution: an experimental and a control group were used for both systemic and local administration.

The rats of the EG group received a daily solution of vitamin D (50 ng/mL) by gavage in a volume varying with the rat's body weight (100 ng/kg)². The rats in the CG group received daily by gavage a

phosphate buffered saline (PBS) solution (0.1 M, pH 7.2), in an equivalent dose to the volume of VitD solution administered for the rats of the EG group. The rats of the injection groups (EI and CI) received a submucosal injection every 2 days in the anterior and palatal region of the right upper first molar. The volume of 20 μL injected at each dose was constant for the entire duration of the experiment for both groups. The rats in the EI group received a solution of VitD (1×10^{-10} M)¹⁶, while the rats in the CI group received the PBS solution.

A closed NiTi coil of 50 cN force was bonded between the upper right first molar and the incisors of each rat at T1 (Figure 2). Metallic ligatures were attached around those teeth and fixed with fluid composite. The OTM was carried out only on the right maxillary side. The contralateral side was left intact and used as control. To manage pain, rats received 3 subcutaneous doses of 50 μL of buprenorphine (0.03 mg/mL, Vetergesic) during the first 24 hours (at the time of surgery, the night of the surgery day, the morning after the surgery). The coil was removed after 7 days of OTM. Rats were fed with a soft diet during the whole experiment.

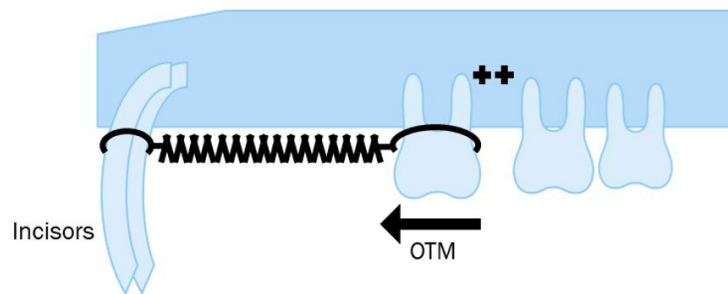


Figure 2. Schematic representation of OTM: coil installation (50 cN) between the upper incisors and the right first molar.

Micro-CT Imaging

The experiment took place over a total period of 47 days during which five time-points of data were collected. In vivo micro-CT scanning ($17.48 \mu\text{m}/\text{pixel}$; SkyScan 1176 Bruker, Kontich, Belgium) was performed before the first administration of VitD or PBS (T0); immediately before the installation of the coil for OTM, 10 days after T0 (T1); the day of the removal of the coil, after 7 days of OTM (T2, measure of the total range of OTM); 7 days post-OTM (T3); and finally, 30 days post-OTM (T4). The measurements at T3 and T4 were used to determine the early (T3-T2), late (T4-T3) and total (T4-T2) relapse of OTM by comparing the data with those of T2. The rats were euthanized at T4 by CO_2 inhalation under isoflurane anesthesia.

On each Micro-CT scan day, a calibration phantom was also recorded at the same conditions to analyze the bone mineral density (BMD) of the samples. The reconstruction (NRecon, v 1.7.4.2), analysis and 3D model creation were performed using the software of SkyScan (CT-Analyzer, v 1.18.4.0). Then, cuts in occlusal and sagittal views perpendicular to the contact between first and second upper molars were obtained with DataViewer software (v 1.5.6.2). The OTM was evaluated by measuring the shortest distance (μm) between the molar surfaces in sagittal and occlusal views (Figure 3, A and B).

The alveolar bone morphometry assessment was calculated from coronal sections perpendicular to the midline with horizontal maxillary bone. A region of interest (ROI) was selected with a predetermined length (3.85 mm) starting from the most mesial contact of the upper right maxillary second molar forward towards the first molar. The roots of the teeth were excluded from the ROI (Figure 3, C). The following parameters were analyzed: bone mineral density (BMD; %), percent bone volume (BV/TV; %), total porosity (Po(tot); %), trabecular pattern factor (Tb.Pf; 1/U), structure model index (SMI) and connectivity density (Conn.Dn; 1/U³).

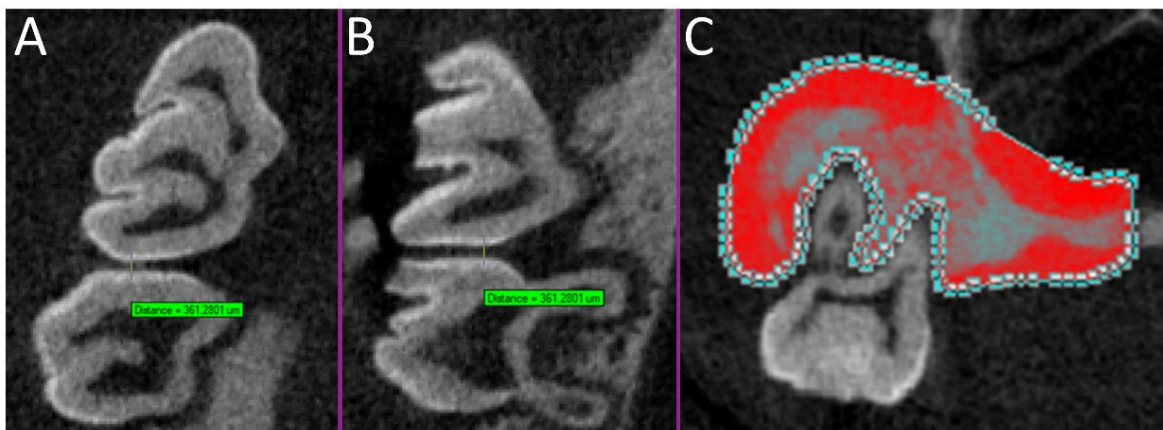


Figure 3. Assessment of OTM: measure of the smallest distance between the upper first and second molars in occlusal (A) and sagittal (B) views. The cuts were adjusted perpendicular to the interdental space between those teeth. (C) Example of a coronal section of the maxillary bone surrounding the right first molar. The red zone is the selected ROI used to extract the bone morphometry parameters.

Statistical Analysis

Mean \pm standard deviations were calculated, and values were ranked in ascending order. Ranks were used for statistical analyses. Wilcoxon Signed Ranks tests were used to compare OTM between right (coil) and left (no coil) sides for each rat. The following differences were calculated for each rat: T2-T0, T3-T2, T4-T3, T4-T2 and T4-T0. Comparisons between groups for OTM rate (T2-T0) and overall relapse (T4-T2)

were performed with non-parametric ANOVA-type statistics ²² with one independent variable (groups). Early (T3-T2) and late (T4-T3) relapse were compared with non-parametric ANOVA-type statistics for repeated measures with relapse as a within subject variable (early, late), groups as independent variable and the relapse by group interaction. Comparisons between groups regarding bone morphometry parameters for T2, T4, T2-T0, T4-T2 and T4-T0 were performed with non-parametric ANOVA-type statistics with one independent variable (groups). Intra- and inter-examiner reliability was assessed with intraclass correlation coefficient. A p value <0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics for Windows® Version 25 (IBM Co., Armonk, NY, USA), and SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

RESULTS

Orthodontic Tooth Movement (OTM)

Orthodontic tooth movement (OTM) and its relapse were assessed by calculating the difference between interdental distances measured at each time-point. While OTM corresponds to T2-T0, relapse was measured in three different moments: early relapse (T3-T2), late relapse (T4-T3) and overall relapse (T4-T2). The intraclass correlation coefficients were strong for both intra-examiner (0.979 occlusal; 0.951 sagittal) and inter-examiner (0.898 occlusal; 0.907 sagittal) views.

Intra-rat assessments were used to compare OTM between right (coil) and left (no coil) sides for each animal. Statistically significant differences were found for each group at T2-T0 (OTM), T3-T2 (early relapse) and T4-T2 (overall relapse) in occlusal and sagittal measurements ($p < 0.05$). For the late relapse, T4-T3 comparisons were statistically significant ($p < 0.05$) for all groups, except for EG occlusal, CI occlusal, EI occlusal and sagittal. These results confirmed the efficient performance of the coil used in this experiment to generate an OTM on the right side, while the interdental distance on the left side remained stable across time.

Inter-rat pairwise comparisons were made between the Experimental and Control Gavage groups (EG-CG), Experimental and Control Injection groups (EI-CI), and Experimental Gavage and Injection groups (EG-EI). These assessments revealed statistical differences were found between CG and EG groups in occlusal view at T2-T0 for OTM rate (26%; $p = 0.0395$) and at T4-T2 for overall relapse (28%; $p = 0.0293$) (Figure 4). OTM rate and overall relapse for CG group was greater than for EG, which means that the systemic administration of VitD was associated with lower amplitude of OTM, but also with lower relapse after the end of OTM. No statistical difference was found between the other pairs of groups (EI-CI; EG-EI)

for OTM rate and stability, in either the occlusal or sagittal views. The local administration of VitD did not affect the OTM rate and stability compared with the local administration of PBS control solution. Moreover, both types of administration of VitD were comparable in terms of OTM rate and stability.

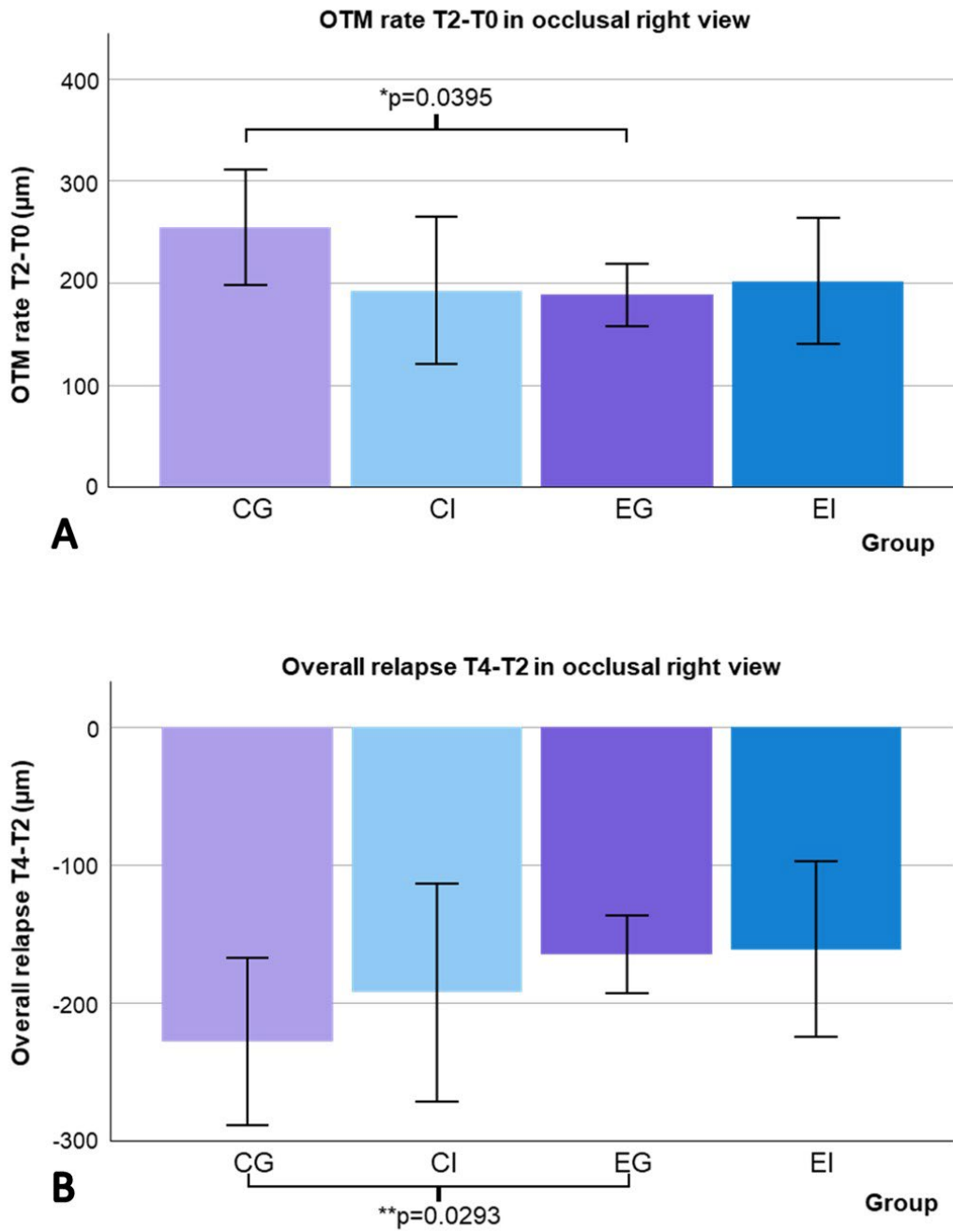


Figure 4. OTM rate (T2-T0) (A) and overall relapse (T4-T2) (B) in occlusal right view for each group in µm. Statistically significant differences were found between CG and EG groups with Brunner-Langer method.

A non-parametric ANOVA-type statistics for repeated measures test was used to compare the early (T3-T2) and late (T4-T3) relapse. Statistically significant differences were found for all groups in occlusal and sagittal views: early relapse (7 days post-OTM) was more significant than late relapse (7-30 days post-OTM) ($p < 0.0001$) (Figure 5). No significant differences between groups and no time-group interactions were found. Regardless of the presence or absence of VitD administration, most of the relapse after OTM occurred in the first 7 days following the removal of the coil. Late relapse, calculated past these 7 days, was minimal compared to the early relapse.

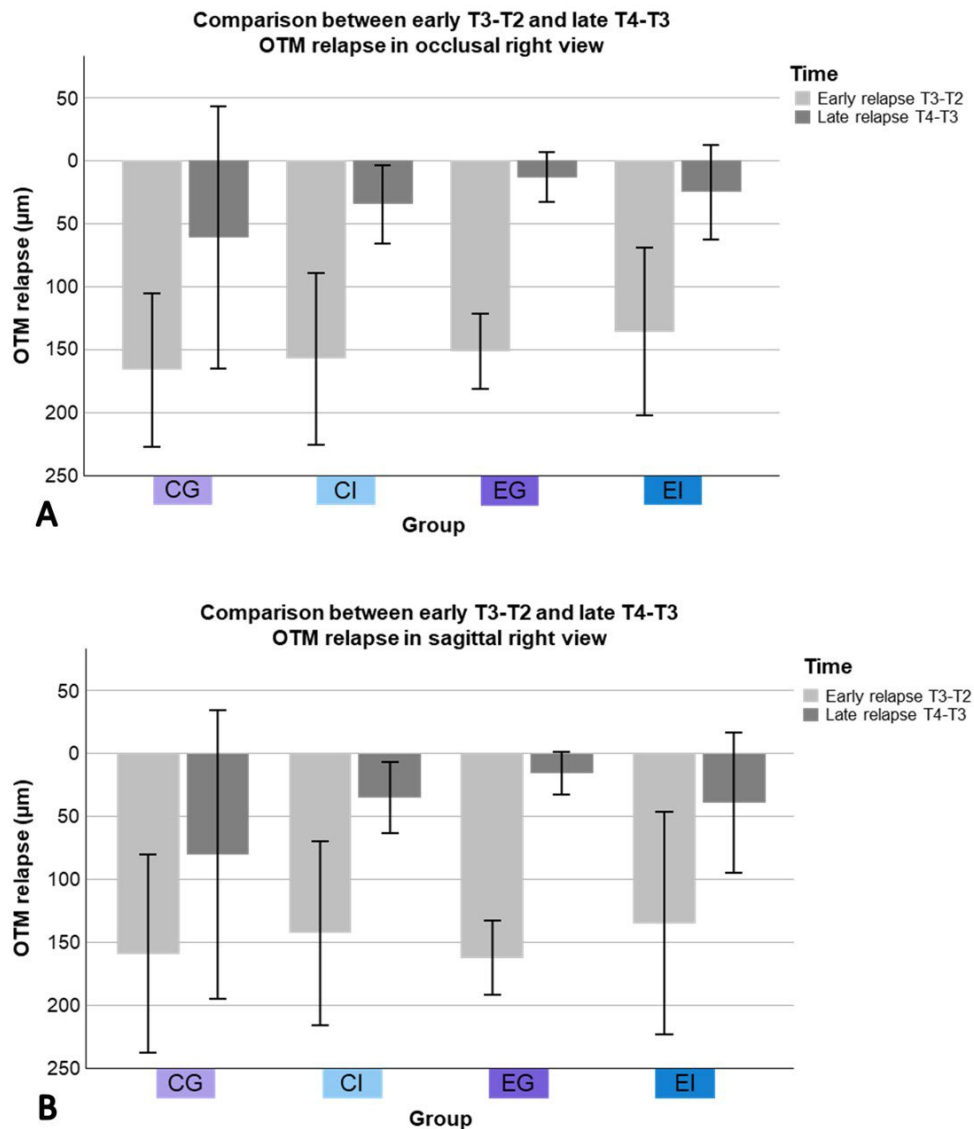


Figure 5. Comparison between early (T3-T2) and late (T4-T3) relapse in occlusal (A) and sagittal (B) views for all groups. The ANOVA-type statistics for repeated measures test showed greater early relapse than late relapse for all groups ($p < 0.0001$).

Bone Morphometry

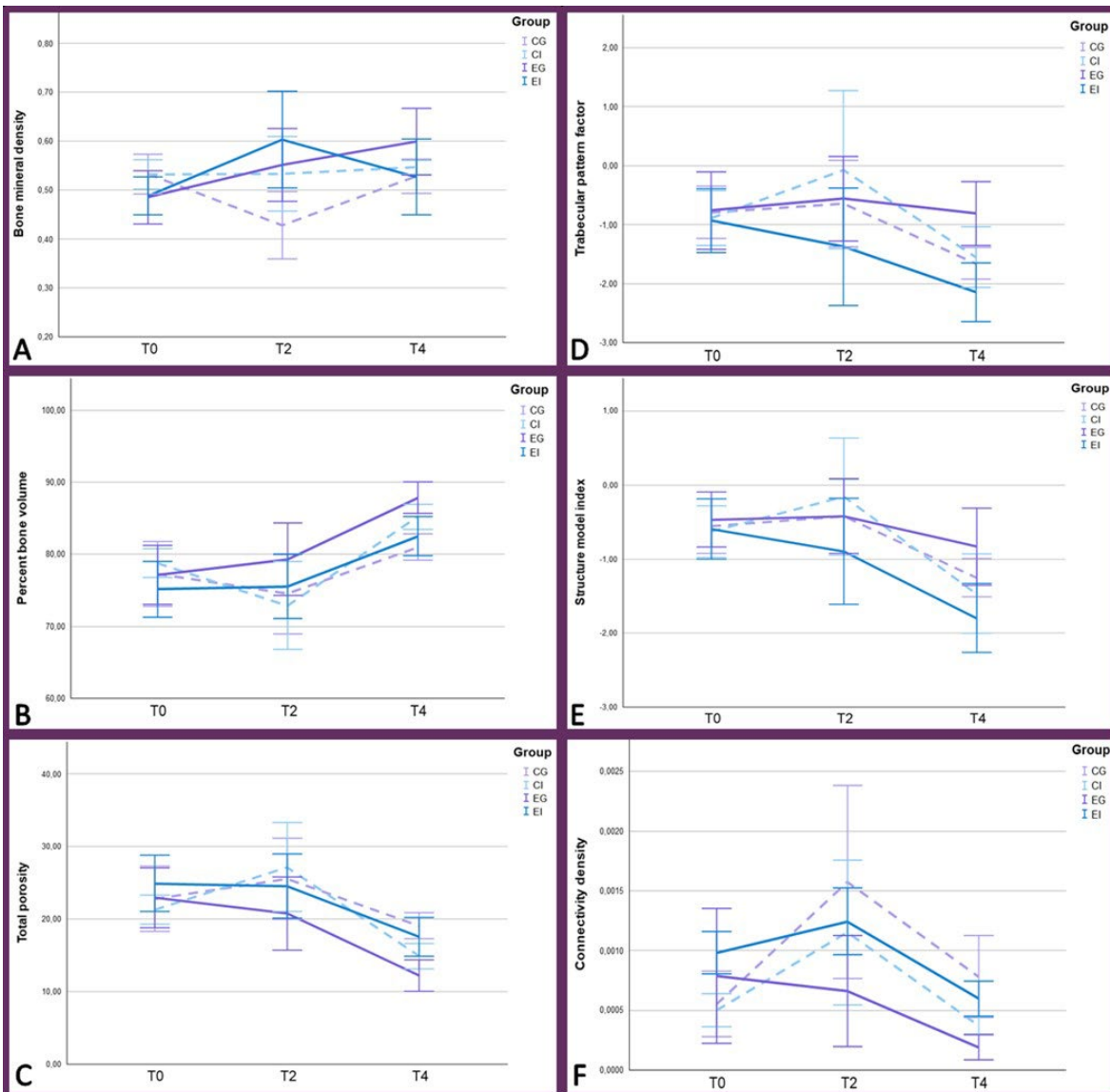


Figure 6. Bone morphometry parameters: bone mineral density (A), percent bone volume (B), total porosity (C), trabecular pattern factor (D), structure model index (E) and connectivity density (F). The means are compared between groups at T0, T2 and T4. Dotted lines represent the control groups (CG and CI), solid lines represent the experimental groups (EG and EI).

Bone mineral density (BMD; g/cm^3) is the amount of calcium in the volume of bone material^{23, 24}. BMD was statistically higher for the EG group than for the CG group at T2 (29%; $p=0.0050$) and T4 (14%; $p=0.0261$). BMD increased steadily for EG, while it decreased significantly at T2 for CG ($p=0.0014$), then increased again at T4 (Figure 6, A). This result showed that the systemic administration of VitD seems to be associated with an increase in bone mineralization.

Percent bone volume (BV/TV; %) is the ratio of segmented bone volume to the total volume of the ROI^{23,24}. BV/TV was higher for EG group than for CG group (8%; $p < 0.0001$) and EI group (6%; $p = 0.0010$) at T4. The overall increase (T4-T0) was greater for EG than for CG ($p = 0.0273$). All four groups showed an upward trend between T2 and T4 ($p < 0.05$) (Figure 6, B). Bone volume ratio was in a higher ratio when rats received systemic VitD solution compared to control systemic solution or local VitD injection.

Total porosity (Po(tot); %) is the fraction of bone volume that is not occupied by bone tissue²⁴. At T4, EG group presented a Po(tot) lower than CG (36%; $p < 0.0001$) and than EI (31%; $p = 0.0010$). The overall decrease (T4-T0) was more marked for EG than for CG ($p = 0.0273$). All four groups showed a significant decrease between T2 and T4 ($p < 0.05$) (Figure 6, C). Systemic administration of VitD contributed to a more significant decrease in bone porosity, while control systemic solution and local administration had less of an impact on this parameter.

Trabecular pattern factor (Tb.Pf; 1/U) is the trabecular connectivity in the region of interest²³. Low values indicate high connectivity and structural integrity (concave structures), while high values indicate fragmentation and the presence of isolated trabecular segments (convex structures). At T4, Tb.Pf was greater for EG group than CG (51%; $p = 0.0034$) and EI (62%; $p = 0.0005$). The decrease was less for EG and greater for CG between T2 and T4 ($p = 0.0431$). Between T0 and T4, the decrease was less for EG and greater for EI ($p = 0.0358$) (Figure 6, D). The systemic administration of VitD was then associated with a more fragmented and segmented trabecular pattern and more convex structures. The local administration of VitD was comparable to the control group, in that the Tb.Pf indicated greater connectivity and structural integrity.

Structure model index (SMI) is an indicator of the structure of trabeculae. Negative values indicate a concave and closed structure, while positive values indicate a convex and open structure. A value of 0 indicates a plate structure, while an absolute value of 3 indicates a rod structure^{23,24}. SMI was higher for EG group than for EI group at T4 (54%; $p = 0.0031$). EG was the only group that did not show a significant decrease between T2 and T4 compared to the other groups ($p < 0.05$) (Figure 6, E). The systemic administration of VitD was thus associated with maintenance of plaque structure over time, while the absence of VitD administration and local administration of VitD were associated with a rod, more concave and closed structure.

Connectivity density (Conn.Dn; $1/U^3$) is the number of interconnected trabeculae per unit volume. It corresponds to the measurement of the degree of connectivity of the trabeculae normalized according

to the volume of tissue (TV) ^{23, 24}. Conn.Dn of EG group was lower at T4 than CG (76%; $p < 0.0001$) and EI groups (68%; $p < 0.0001$). This parameter was also higher for EI than CI at T4 (60%; $p = 0.0029$). There was a significant increase between T0 and T2 for all groups, except EG ($p < 0.05$) and a significant decrease between T2 and T4 for all groups ($p < 0.05$). Overall, Conn.Dn decreased for EG ($p = 0.0314$) and EI ($p = 0.0026$) compared to their respective control groups between T0 and T4 (Figure 6, F). In consequence, systemic and local administration of VitD were associated with a decrease in trabecular connectivity compared to control groups. At the end of the experiment, the degree of connectivity was lower for the systemic VitD administration than for the local type, meaning that systemic administration would have a greater impact on this parameter than local administration.

DISCUSSION

Although previous studies have investigated the influence of VitD on OTM rate ^{1, 3, 4, 15, 18, 19}, there is a lack of evidence regarding the capacity of VitD to change the bone morphometry and to reduce the risk of relapse of orthodontic tooth movement in long term.

Contrary to the other studies which demonstrated that VitD accelerated OTM rate and increased the number of osteoclasts and osteoblasts in rats ^{1, 3, 15-17, 25, 26}, our study showed that the systemic administration of VitD reduced OTM rate and improved the stability of dental movement. This discrepancy may be due to different parameters evaluated in each study, such as the duration and dose of medication. Furthermore, previous studies were performed for a shorter period than this study, after which the animals were sacrificed and neither the long-term effects nor the stability were analyzed.

Human studies have shown a decreased amount of tooth movement after injection with vitamin D₃ ²⁰. In humans, VitD may not speed up OTM, but physiologic levels of VitD are needed to avoid countereffects ^{27, 28}. Tashkandi et al. (2021) have suggested assessment of salivary VitD binding protein as a marker to predict orthodontic treatment outcomes ²⁰.

The evaluation of several bone morphometry parameters allowed us to formulate some hypotheses explaining our results. Our study showed that the systemic administration of VitD not only increased the bone mineral density and the percent bone volume, but it also decreased the bone total porosity. Moreover, it had a significant impact on the periodontal bone structure, especially by changing the trabecular pattern, and producing a lower connectivity. The bone of the EG animals showed a more fragmented and segmented trabecular patterns, with less trabecular connectivity than the control group.

While the bone trabeculae were more convex and plate-like in the EG group, the animals of CG group showed more concave and rod-shaped structures. To our knowledge, these structural changes have not been described in the literature yet.

Plate structure indicates more rigidity while rods are more interconnected, which correlates with the results between the structure model index (SMI) and the connectivity density (Conn.Dn). Although these bone morphometry parameters contributed to decrease the OTM rate by generating more bone resistance, it also contributed to a better stability of the OTM by improving the bone quality of the periodontal support. These findings suggest that VitD may be used as a potential therapeutical application.

The dose of VitD injected locally in this experiment mostly did not have a significant impact on the bone parameters, except for the degree of connectivity that was more reduced over time in the experimental group than the control group. The trabecular connectivity and structural integrity were similar and trabecular bone was concave and rod-like. Also, the injected VitD did not change the bone mineral density, percent bone volume and total porosity. The fact that the bone structure was similar between EI and CI may explain the absence of a significant difference in the rate and the stability of the OTM between these two groups.

It is possible that the lack of significant results within the VitD injection group was due to an insufficient dose of the vitamin molecule injected in the alveolar bone ¹⁶ rather than the lack of effect. Further studies should be carried out to assess this hypothesis. It would also be interesting to compare different dosages of VitD for systemic administration to evaluate the optimal one, that could provide the best OTM stability without causing side effects.

The excellent intra- and inter-examiner correlation coefficients obtained with the reconstructed images demonstrated that the method used for measuring interdental distances was reliable and reproducible. Moreover, intra-rat comparisons of the results showed great efficiency of the coil used in this experiment. The absence of significant differences between the right and left sides for some rats on late relapse (between T3 and T4) could be explained by the low amplitude of relapse observed after more than 7 days following the coil's removal. Indeed, the results also showed that the majority of relapse occurred within the first 7 days, which would explain these results.

From a clinical point of view, our findings suggest that the use of VitD should be avoided during orthodontic treatment since this molecule may slow down the tooth movement by making the bone more resistant to applied forces. However, since the systemic VitD intake generated interesting periodontal

properties, its use could be beneficial at the end of an orthodontic treatment. The VitD could limit the early relapse that naturally occurs after the appliance's removal and increase the stability of the treatment outcome. Still, finding the adequate VitD dose and therapeutic use for humans remains a challenge and merits additional investigation.

CONCLUSIONS

The systemic administration of vitamin D generated significantly more alveolar bone resistance by increasing bone mineral density and percent bone volume and by decreasing total porosity. It also had a significant impact on the periodontal bone structure, especially by changing the trabecular pattern, and producing a lower connectivity. Together, these bone morphometry parameters decreased the OTM rate, but also contributed to a greater OTM stability. The local administration of vitamin D did not significantly affect either the bone morphometry or the rate and stability of OTM.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the American Association of Orthodontists Foundation. We are grateful for the animal facility team of CHU Sainte-Justine Research Center for helping to carry out this study and Network for Oral and Bone Health Research. Special thanks to Dr. Jack Turkewicz for paper editing.

REFERENCES

1. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1988;94(4):278-84.
2. Cui J, Li J, Wang W, Han X, Du J, Sun J, et al. The effect of calcitriol on high mobility group box 1 expression in periodontal ligament cells during orthodontic tooth movement in rats. *Journal of molecular histology*. 2016;47(2):221-8.
3. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1, 25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2004;125(5):607-14.
4. Diravidamani K, Sivalingam SK, Agarwal V. Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2012;4(Suppl 2):S299.
5. Krishnan V. Orthodontic pain: from causes to management--a review. *European journal of orthodontics*. 2007;29(2):170-9.
6. Long H, Wang Y, Jian F, Liao LN, Yang X, Lai WL. Current advances in orthodontic pain. *International journal of oral science*. 2016;8(2):67-75. doi: 10.1038/ijos.2016.24.
7. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):491S-95S.

8. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *The Journal of nutrition*. 2005;135(2):310-6.
9. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(3):353-73.
10. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(4):1087S-91S.
11. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(6):2552-5.
12. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Stefanidis I, Galaktidou G. Inverse association of serum 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation and suppression of osteoclastic activity in hemodialysis patients. 2012.
13. van den Ouweland JM, Vogeser M, Bächer S. Vitamin D and metabolites measurement by tandem mass spectrometry. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2013;14(2):159-84. doi: 10.1007/s11154-013-9241-0.
14. Enko D, Fridrich L, Rezanka E, Stolba R, Ernst J, Wendler I, et al. 25-hydroxy-Vitamin D status: limitations in comparison and clinical interpretation of serum-levels across different assay methods. *Clinical laboratory*. 2014;60(9):1541-50.
15. Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2009;135(1):16-26. doi: 10.1016/j.ajodo.2008.08.016.
16. Kawakami M, Takano-Yamamoto T. Local injection of 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2004;22(6):541-6.
17. Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Kobayashi Y, Yamashiro T, Sakuda M. The effect of local application of 1,25-dihydroxycholecalciferol on osteoclast numbers in orthodontically treated rats. *Journal of dental research*. 1992;71(1):53-9.
18. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment - a frontier in Orthodontics. *Progress in Orthodontics*. 2013;14(1):1-8. doi: 10.1186/2196-1042-14-42.
19. Pols H, van Leeuwen J. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. *Current pharmaceutical design*. 2004;10(21):2535-55.
20. Tashkandi N, Zhao Y, Mitchell-Lee G, Stephens D, Patel M, Motro M, et al. Longitudinal assessment of salivary vitamin D binding protein during orthodontic tooth movement. *BMC oral health*. 2021;21(1):332. doi: 10.1186/s12903-021-01689-8.
21. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*. 2001;32(5):365-71.
22. Brunner E, Domhof S, Langer F. *Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments*: Wiley-Interscience; 2002.
23. Kivell TL. A review of trabecular bone functional adaptation: what have we learned from trabecular analyses in extant hominoids and what can we apply to fossils? *Journal of Anatomy*. 2016;228(4):569-94.

24. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of bone and mineral research*. 2010;25(7):1468-86.
25. van der Meijden K, Lips P, van Driel M, Heijboer AC, Schulten EAJM, Heijer Md, et al. Primary Human Osteoblasts in Response to 25-Hydroxyvitamin D3, 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and 24R,25-Dihydroxyvitamin D3. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110283. doi: 10.1371/journal.pone.0110283.
26. Hong K, Florkowski CM, Doogue MP, Elder PA, Lewis JG. A monoclonal antibody sandwich ELISA for vitamin D-binding protein (VDBP) is unaffected by Gc-globulin phenotype peptides and actin and demonstrates reduced levels in sepsis and non-sepsis intensive care patients. *Clinica Chimica Acta*. 2018;484:7-13. doi: 10.1016/j.cca.2018.05.034.
27. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003;88(2):259-66. doi: 10.1002/jcb.10331.
28. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *The European Journal of Orthodontics*. 2005;28(3):221-40. doi: 10.1093/ejo/cjl001.

CHAPITRE 4 : DISCUSSION

D'après la revue de littérature, cette étude est la première qui évalue les effets de la vitamine D sur la morphométrie osseuse, ainsi que sur la stabilité du mouvement dentaire orthodontique. Plusieurs études ont déjà évalué l'influence de la vitamine D sur la vitesse du MDO (1-3, 28, 34, 44, 50, 53-56). Toutefois, en les comparant, ces études ont démontré des résultats contradictoires.

Mouvement dentaire orthodontique (MDO)

La vitesse du MDO a été évaluée immédiatement après avoir retiré le ressort qui appliquait une force sur la dent, tandis que la stabilité a été mesurée à trois différents moments : récurrence précoce (7 jours post-MDO), récurrence tardive (7-30 jours post-MDO) et récurrence totale (30 jours post-MDO).

Une excellente corrélation intra- et inter-examineur a été obtenue avec les reconstructions 3D ayant servi pour la mesure des distances interdentaires. Cela indique que la méthode utilisée est fiable et reproductible. De plus, les résultats de comparaisons intra-rat, soit entre les côtés droit (expérimental) et gauche (contrôle) de chaque échantillon, ont montré une bonne efficacité du ressort utilisé pour produire le MDO du côté droit seulement. Les distances interdentaires du côté gauche sont demeurées stables dans le temps tout au long de l'expérimentation. Concernant la récurrence tardive, pour certains échantillons seulement, il y a absence de différences significatives entre les côtés droit et gauche. Cela s'expliquerait par la faible amplitude de récurrence mesurée après plus de 7 jours suite au retrait du ressort. D'ailleurs, les résultats ont également montré de manière significative que la majorité de la récurrence se produisait de façon précoce, soit dans les 7 premiers jours après le retrait du ressort pour tous les groupes, ce qui endosserait cette hypothèse. Parallèlement, la récurrence observée en clinique dans les premiers temps à la suite du retrait des appareils orthodontiques est généralement plus importante que celle observée plus tardivement (10, 12, 15-17). Toutefois, considérant le court délai représenté dans cette présente étude, il demeure difficile de généraliser les résultats obtenus directement à la récurrence orthodontique clinique.

Contrairement aux études qui ont démontré que la vitamine D accélère le MDO et augmente le nombre d'ostéoclastes et d'ostéoblastes (1-3, 28, 34, 44, 50, 53, 54), cette étude a montré que l'administration systémique de vitamine D réduit la vitesse du MDO et augmente sa stabilité subséquente en présentant une récurrence inférieure au groupe contrôle. Cette divergence s'expliquerait, entre autres, par l'évaluation de paramètres différents dans chaque étude où le mode d'administration, la dose et la durée du traitement avec la vitamine D sont variables. Les études précédentes étaient notamment d'une

durée d'expérimentation plus courte que celle-ci et les animaux étaient sacrifiés en même temps que la fin du MDO, ce qui n'a pas permis d'évaluer les effets à long terme et la stabilité du mouvement dentaire obtenu. En outre, dans une prochaine étude, il serait intéressant de comparer différentes doses d'administration systémique de vitamine D par gavage afin d'estimer un dosage optimal, c'est-à-dire qui offrirait la meilleure stabilité du MDO tout en évitant de causer des effets indésirables reliés à une surdose de vitamine D comme l'hypercalcémie.

Les résultats d'études chez l'être humain sont également controversés concernant l'effet de la vitamine D sur la vitesse du MDO. Varughese et al. (2019) ont trouvé une augmentation significative de la distalisation de la canine avec l'administration de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ chez l'humain (57). Une autre étude clinique de Shetty et al. (2015) a montré des résultats similaires à cette étude-ci avec une diminution de l'amplitude du MDO à la suite d'injections de vitamine D_3 (55). Tashkandi et al. (2021) ont trouvé que des niveaux normaux de vitamine D salivaire permettent un MDO maximal, tandis que des niveaux faibles ou élevés de la vitamine ralentissait le MDO (28).

Il est possible que l'absence de différences significatives pour le groupe expérimental ayant reçu des injections de vitamine D par rapport à son groupe contrôle soit due à une dose insuffisante de la molécule administrée dans l'os alvéolaire (44), plutôt qu'à une réelle absence de son effet. D'autres études devraient être réalisées afin d'évaluer adéquatement cette hypothèse. Les recherches réalisées chez l'humain ont montré une amplitude de mouvement diminuée après des injections de vitamine D_3 (28, 55).

Malgré le fait que la vitamine D ne semble pas accélérer le MDO chez l'humain, des niveaux physiologiques de cette molécules sont essentiels pour éviter les effets nocifs d'une carence de cette vitamine (24, 25, 27-30). Une étude a suggéré que l'évaluation de la DBP salivaire serait un bon marqueur pour prédire les résultats d'un traitement orthodontique (28).

Morphométrie osseuse

Dans cette présente étude, l'évaluation de plusieurs paramètres de morphométrie osseuse a permis de formuler des hypothèses pour expliquer les résultats obtenus de vitesse et de stabilité du MDO.

D'abord, l'administration systémique de la vitamine D a non seulement augmenté la densité minérale osseuse (BMD) et le pourcentage de volume d'os (BV/TV), mais elle a également diminué la porosité totale (Po(tot)) de l'os. De plus, elle a eu un effet significatif sur la structure osseuse parodontale, notamment en modifiant le patron trabéculaire (Tb.Pf) et en diminuant la densité de connectivité

(Conn.Dn). Les animaux du groupe Expérimental Gavage (EG) ont montré un patron trabéculaire plus fragmenté et segmenté et avec moins de connectivité que les animaux du groupe contrôle correspondant (CG). Les trabécules osseuses du groupe EG étaient plus convexes et en forme de plaques, alors que celles du groupe CG étaient plus concaves et en forme de bâtonnets. Une structure en forme de plaques indique plus de rigidité, alors que les bâtonnets sont généralement plus interconnectés, ce qui montre une bonne corrélation avec les résultats de l'index de structure du modèle (SMI) et de la Conn.Dn. Ces paramètres de morphométrie osseuse auraient contribué à diminuer la vitesse du MDO en générant plus de résistance à la force appliquée. Autrement, les propriétés obtenues grâce à l'administration systémique de vitamine D ont contribué à une meilleure stabilité du MDO en améliorant la qualité du support osseux parodontal. Cliniquement, ces résultats suggèrent que la vitamine D pourrait potentiellement être utilisée pour des applications thérapeutiques.

Ensuite, les doses de vitamine D injectées localement dans cette étude n'ont globalement pas eu d'impact significatif sur les paramètres de morphométrie osseuse, sauf concernant la Conn.Dn qui était associée à une diminution plus marquée à travers le temps pour le groupe expérimental (EI) par rapport au groupe contrôle (CI). Par ailleurs, la connectivité et l'intégrité structurelle étaient semblables entre ces deux groupes, ainsi que la forme concave et en bâtonnets des trabécules. L'injection de vitamine D n'a pas non plus modifié la BMD, le BV/TV et la Po(tot). Ainsi, la similarité de la structure osseuse entre les groupes EI et CI expliquerait l'absence de différences significatives dans la vitesse et la stabilité du MDO entre ces deux groupes.

Mesure de vitamine D dans le sérum

Initialement, il avait été prévu dans le protocole de cette expérimentation de mesurer et d'analyser les niveaux de vitamine D dans le sérum des rats. Cette analyse aurait permis de faire des corrélations complémentaires aux résultats de morphométrie osseuse et de vitesse et stabilité du MDO, ainsi que de détecter des différences supplémentaires entre les groupes. Des échantillons sanguins ont donc été prélevés à chaque temps de mesure, soit au même moment que les Micro-CT. Le sérum a ensuite été extrait afin d'en détecter la quantité de vitamine D présente.

Lors des procédures d'analyse biochimique, plusieurs extraits de sérum se trouvaient en trop faible quantité, ce qui a empêché la détection de vitamine D pour ces échantillons. Il y a également eu plusieurs échantillons où les niveaux de vitamine D étaient trop faibles pour être détectés par la méthode de mesure, ce qui a engendré une grande variabilité dans les résultats obtenus. Pour ces raisons, les

statistiques recueillies sur le niveau de vitamine D dans le sérum n'étaient pas concluantes et n'ont pas été considérées dans les résultats de cette étude.

Applications cliniques

D'un point de vue clinique, il demeure important pour les patients de maintenir des niveaux physiologiques adéquats de vitamine D puisque cette molécule est nécessaire au bon fonctionnement de plusieurs organes et permet d'éviter certains autres effets nocifs reliés à une carence (24, 25, 27-30). Les conclusions de cette étude suggèrent également d'éviter une surdose de vitamine D durant un traitement orthodontique, non seulement parce qu'elle pourrait potentiellement rendre l'os plus résistant aux forces appliquées et ainsi ralentir le MDO, mais surtout parce qu'elle pourrait causer certains effets indésirables (31).

Étant donné que la vitamine D administrée de façon systémique a généré des propriétés parodontales intéressantes, son utilisation pourrait être bénéfique et encouragée à la fin d'un traitement orthodontique. Elle pourrait limiter la récurrence précoce qui se produit naturellement après le retrait des appareils et, de ce fait, améliorer la stabilité du résultat obtenu. Tout de même, il demeure un défi de déterminer une dose adéquate et thérapeutique de vitamine D qui pourrait être utilisée lors d'un traitement orthodontique chez l'humain. Des recommandations cliniques à ce sujet nécessitent des études complémentaires.

CHAPITRE 5 : CONCLUSION

L'administration systémique de vitamine D a généré de façon significative plus de résistance de l'os alvéolaire en augmentant la densité minérale osseuse et le pourcentage de volume d'os, tout en diminuant la porosité totale. Elle a également eu un impact significatif sur la structure osseuse parodontale, notamment en changeant le patron trabéculaire et en diminuant la connectivité entre les trabécules. Mis ensemble, ces paramètres de morphométrie osseuse ont généré une diminution de la vitesse du mouvement dentaire orthodontique, mais ont également contribué à une meilleure stabilité de ce mouvement.

L'administration locale de vitamine D n'a pas eu d'effet significatif sur la morphométrie osseuse, ni sur la vitesse et la stabilité du mouvement dentaire orthodontique.

En résumé, à partir des résultats de cette étude, les trois objectifs spécifiques énoncés plus tôt peuvent être répondus. D'abord, la vitamine D systémique a ralenti le MDO, alors que l'administration locale n'a pas eu d'impact sur la vitesse du MDO. Ensuite, la vitamine D systémique a augmenté la stabilité du MDO, alors que l'administration locale n'a pas eu d'impact sur la stabilité du MDO. Finalement, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre la vitamine D systémique et la vitamine D locale quant à la vitesse et la stabilité du MDO.

Cette recherche fondamentale a permis d'étudier les effets de la vitamine D sur la morphométrie osseuse en lien avec le mouvement dentaire orthodontique *in vivo*. Afin d'en préciser les conclusions, des recherches futures pourraient être conduites dans le but d'évaluer les variations des paramètres histologiques à la suite de l'administration de vitamine D et du MDO. Toutefois, ces analyses nécessiteraient le sacrifice des animaux, donc un suivi à plus long terme des mêmes spécimens deviendrait impossible. Dans une autre direction, il serait également intéressant d'étudier la détermination d'une dose optimale d'administration de la vitamine D. L'objectif serait d'obtenir un MDO efficace et stable, sans engendrer d'effets indésirables liés à une carence ou à une surdose de vitamine D. L'avantage considérable de faire une étude *in vivo* permettant un suivi mêmes animaux tout au long de l'expérimentation serait alors conservé.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kale S, Kocadereli I, Atilla P, Aşan E. Comparison of the effects of 1, 25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E2 on orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2004;125(5):607-14.
2. Diravidamani K, Sivalingam SK, Agarwal V. Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. 2012;4(Suppl 2):S299.
3. Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1988;94(4):278-84.
4. Cui J, Li J, Wang W, Han X, Du J, Sun J, et al. The effect of calcitriol on high mobility group box 1 expression in periodontal ligament cells during orthodontic tooth movement in rats. *Journal of molecular histology*. 2016;47(2):221-8.
5. Frost HM. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. *The Angle Orthodontist*. 2004;74(1):3-15.
6. Proffit WR, Fields HW, Larson B, Sarver DM. *Contemporary orthodontics-e-book*: Elsevier Health Sciences; 2018.
7. Long H, Wang Y, Jian F, Liao LN, Yang X, Lai WL. Current advances in orthodontic pain. *International journal of oral science*. 2016;8(2):67-75.
8. Krishnan V. Orthodontic pain: from causes to management--a review. *European journal of orthodontics*. 2007;29(2):170-9.
9. Reitan K. Some factors determining the evaluation of forces in orthodontics. *American Journal of Orthodontics*. 1957;43(1):32-45.
10. Littlewood S, Kandasamy S, Huang G. Retention and relapse in clinical practice. *Australian dental journal*. 2017;62:51-7.
11. Proffit WR. Equilibrium theory revisited: factors influencing position of the teeth. *The Angle Orthodontist*. 1978;48(3):175-86.
12. Fleming PS. Orthodontic Treatment Planning: Can we plan for stability? *British Dental Journal*. 2021;230(11):717-21.
13. Oliver GR, Pandis N, Fleming PS. A prospective evaluation of factors affecting occlusal stability of Class II correction with Twin-block followed by fixed appliances. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics*. 2020;157(1):35-41.
14. Pancherz H, Bjerklin K, Lindskog-Stokland B, Hansen K. Thirty-two-year follow-up study of Herbst therapy: a biometric dental cast analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2014;145(1):15-27.
15. Little RM, Wallen TR, Riedel RA. Stability and relapse of mandibular anterior alignment—first premolar extraction cases treated by traditional edgewise orthodontics. *American journal of orthodontics*. 1981;80(4):349-65.
16. Little RM, Riedel RA, Artun J. An evaluation of changes in mandibular anterior alignment from 10 to 20 years postretention. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1988;93(5):423-8.
17. Little RM. Clinical implications of the University of Washington post-retention studies. *Journal of clinical orthodontics: JCO*. 2009;43(10):645-51.
18. Littlewood SJ, Russell JS, Spencer RJ. Why do orthodontic cases relapse? *Orthodontic Update*. 2009;2(2):38-44.
19. Melrose C, Millett DT. Toward a perspective on orthodontic retention? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1998;113(5):507-14.
20. Behrents R, Harris E, Vaden J, Williams R, Kemp D. Relapse of orthodontic treatment results: growth as an etiologic factor. *Journal of the Charles H Tweed International Foundation*. 1989;17:65-80.

21. Naraghi S, Ganzer N, Bondemark L, Sonesson M. Comparison of post-treatment changes with and without retention in adolescents treated for maxillary impacted canines—a randomized controlled trial. *European journal of orthodontics*. 2021;43(2):121-7.
22. Steinnes J, Johnsen G, Kerosuo H. Stability of orthodontic treatment outcome in relation to retention status: an 8-year follow-up. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2017;151(6):1027-33.
23. Sinclair PM, Little RM. Maturation of untreated normal occlusions. *American journal of orthodontics*. 1983;83(2):114-23.
24. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *The Journal of nutrition*. 2005;135(2):310-6.
25. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):491S-9S.
26. Canada Gd. Vitamine D. 2022.
27. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(4):1087S-91S.
28. Tashkandi N, Zhao Y, Mitchell-Lee G, Stephens D, Patel M, Motro M, et al. Longitudinal assessment of salivary vitamin D binding protein during orthodontic tooth movement. *BMC oral health*. 2021;21(1):332.
29. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003;88(2):259-66.
30. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *European Journal of Orthodontics*. 2006;28(3):221-40.
31. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D toxicity—a clinical perspective. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:550.
32. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings*. 2006;81(3):353-73.
33. van den Ouweland JM, Vogeser M, Bächer S. Vitamin D and metabolites measurement by tandem mass spectrometry. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2013;14(2):159-84.
34. van der Meijden K, Lips P, van Driel M, Heijboer AC, Schulten EAJM, Heijer Md, et al. Primary Human Osteoblasts in Response to 25-Hydroxyvitamin D₃, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and 24R,25-Dihydroxyvitamin D₃. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e110283.
35. Tsuprykov O, Chen X, Hoher CF, Skoblo R, Lianghong Y, Hoher B. Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;180:87-104.
36. Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Stefanidis I, Galaktidou G. Inverse association of serum 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation and suppression of osteoclastic activity in hemodialysis patients. 2012.
37. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91(6):2552-5.
38. Delanghe JR, Speeckaert R, Speeckaert MM. Behind the scenes of vitamin D binding protein: More than vitamin D binding. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;29(5):773-86.
39. Asiry MA. Biological aspects of orthodontic tooth movement: A review of literature. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2018;25(6):1027-32.
40. Enko D, Fridrich L, Rezanka E, Stolba R, Ernst J, Wendler I, et al. 25-hydroxy-Vitamin D status: limitations in comparison and clinical interpretation of serum-levels across different assay methods. *Clinical laboratory*. 2014;60(9):1541-50.

41. Dudal S, Baltrukonis D, Crisino R, Goyal MJ, Joyce A, Österlund K, et al. Assay Formats: Recommendation for Best Practices and Harmonization from the Global Bioanalysis Consortium Harmonization Team. *The AAPS Journal*. 2014;16(2):194-205.
42. Bikle Daniel D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology*. 2014;21(3):319-29.
43. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2005;289(1):F8-F28.
44. Kawakami M, Takano-Yamamoto T. Local injection of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ enhanced bone formation for tooth stabilization after experimental tooth movement in rats. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2004;22(6):541-6.
45. Haq A, Svobodová J, Imran S, Stanford C, Razzaque MS. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;164:209-13.
46. Su Z, Narla SN, Zhu Y. 25-Hydroxyvitamin D: Analysis and clinical application. *Clinica Chimica Acta*. 2014;433:200-5.
47. Oleröd G, Hultén LM, Hammarsten O, Klingberg E. The variation in free 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein with season and vitamin D status. *Endocrine Connections*. 2017;6(2):111-20.
48. Hollis BW. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Indicative of Vitamin D Sufficiency: Implications for Establishing a New Effective Dietary Intake Recommendation for Vitamin D. *The Journal of Nutrition*. 2005;135(2):317-22.
49. Bouillon R, Baelen HV, Moor PD. The Measurement of the Vitamin D-Binding Protein in Human Serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1977;45(2):225-31.
50. Bartzela T, Türp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: a systematic literature review. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 2009;135(1):16-26.
51. Anderson PH. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Current Osteoporosis Reports*. 2017;15(5):443-9.
52. Hong K, Florkowski CM, Doogue MP, Elder PA, Lewis JG. A monoclonal antibody sandwich ELISA for vitamin D-binding protein (VDBP) is unaffected by Gc-globulin phenotype peptides and actin and demonstrates reduced levels in sepsis and non-sepsis intensive care patients. *Clinica Chimica Acta*. 2018;484:7-13.
53. Nimeri G, Kau CH, Abou-Kheir NS, Corona R. Acceleration of tooth movement during orthodontic treatment - a frontier in Orthodontics. *Progress in Orthodontics*. 2013;14(1):1-8.
54. Pols H, van Leeuwen J. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. *Current pharmaceutical design*. 2004;10(21):2535-55.
55. Shetty A, Patil A, Ameet R, Sandhu P. Local infiltration of vitamin D₃ does not accelerate orthodontic tooth movement in humans: a preliminary study. *Angle Orthod*. 2015.
56. Tyrovola JB, Spyropoulos MN. Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment. *Quintessence international (Berlin, Germany : 1985)*. 2001;32(5):365-71.
57. Varughese ST, Shamanna PU, Goyal N, Thomas BS, Lakshmanan L, Pulikkottil VJ, et al. Effect of vitamin D on canine distalization and alveolar bone density using multi-slice spiral CT: a randomized controlled trial. *Dent Pract*. 2019;20(12):1430-5.