

**Mots-Clés:** Sérotonine/Mouvement dentaire orthodontique/Remodelage osseux/ISRS

## RESUME

**Objectif:** L'objectif est d'évaluer l'action de la sérotonine périphérique extrinsèque sur l'accélération du mouvement orthodontique.  
**Matériel & Méthode:** Une revue de la littérature a été réalisée sur les interactions entre prise de ISRS et régulation du remodelage osseux.  
**Résultats:** L'augmentation de sérotonine facilite l'accélération du déplacement dentaire par une baisse de la densité osseuse et un effet inflammatoire favorisant le turn-over osseux; couplé à un effet anti-inflammatoire protégeant des résorptions radiculaires.  
**Discussion:** Le principal biais est l'absence d'études chez l'Homme.  
**Conclusion:** Bien que d'autres investigations restent nécessaires, cette étude montre l'intérêt d'un apport extrinsèque en sérotonine comme catalyseur du mouvement dentaire sans résorption radiculaire.

## I) INTRODUCTION

Actuellement, beaucoup d'adultes traités par traitement anti-dépresseur ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) ont par ailleurs recours à un traitement orthodontique : les ISRS sont les premiers anti-dépresseurs prescrits en France, avec la paroxétine en tête de liste, la fluoxétine arrivant en quatrième position (Source : Assurance Maladie). L'objectif est d'évaluer l'action de la sérotonine périphérique extrinsèque sur l'accélération du mouvement orthodontique.

## II) MATERIELS & METHODES

### II-1) Rappel sur le déplacement dentaire provoqué (Fig.1)

- Lors de l'application d'une force orthodontique, la face de la lamina dura en compression (celle qui reçoit la pression de la dent) se résorbe sous l'action des ostéoclastes, alors qu'une apposition osseuse sous l'action des ostéoblastes se fait sur la face soumise à la tension des fibres de l'appareil d'attache [13, 14].  
 - 3 phases physiologiques [26] : 1. MOUVEMENT INITIAL = Déformation élastique LAD / 2. HYALINISATION = Période de latence / 3. MOUVEMENT SECONDAIRE = Remodelage osseux

### II-2) Description des mécanismes cellulaires et moléculaires du remodelage osseux lors d'un mouvement dentaire provoqué (Fig.2)

Le mouvement dentaire orthodontique est directement lié à la capacité de remodelage de l'os alvéolaire, qui est contrôlé par une inter-relation de différents facteurs.

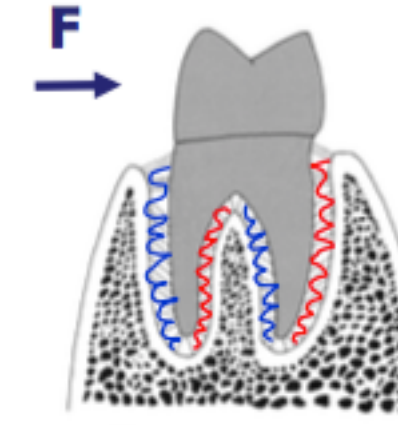


Figure 1 : Visualisation des zones alvéolo-dentaires de compression [résorption osseuse] (en bleu) et des zones de tension [apposition osseuse] (en rouge) lors de l'application d'une force orthodontique.

#### Apposition osseuse [par OSTEOBLASTOGENESE= différenciation des ostéoblastes]

**OSTEOBLASTES** = cellules dérivées des cellules souches mésenchymateuses.  
 Comment stimuler l'ostéoblastogénèse ?  
 ↳ expression de gènes spécifiques : BMP et VEGF  
**BMP** (Bone Morphogenetic Proteins) :  
 ↳ différenciation ostéogénique et minéralisation de la matrice [24].  
**VEGF** (Vascular Endothelial Growth Factor) [31] :  
 ↳ différenciation ostéogénique des progéniteurs mésenchymateux  
 ↳ recrutement des précurseurs ostéoblastiques  
 ↳ régulation des ostéoprogéniteurs  
 ↳ régulation de l'expression de BMP dans les cellules endothéliales

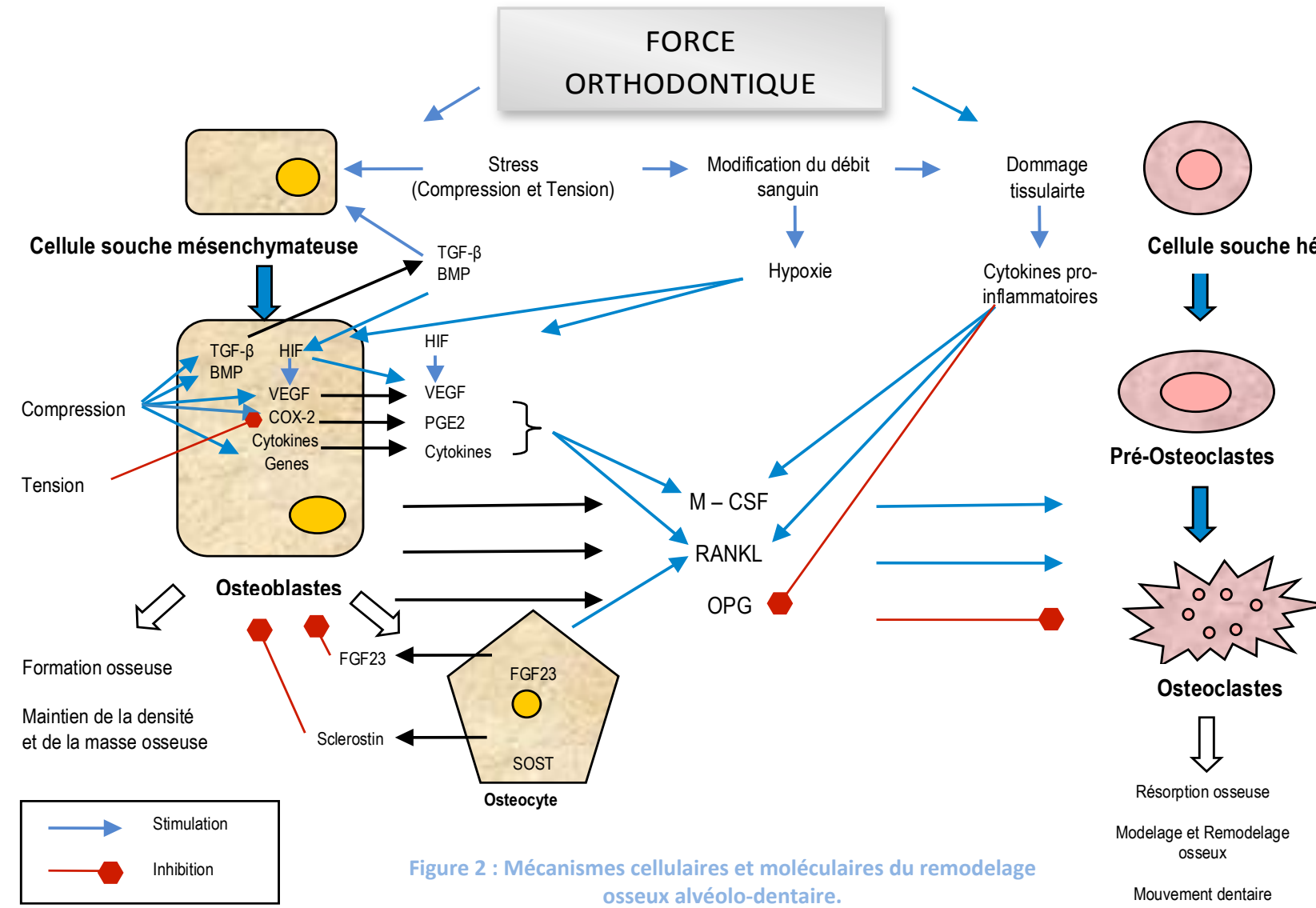


Figure 2 : Mécanismes cellulaires et moléculaires du remodelage osseux alvéolo-dentaire.  
 (TGF-β = Transforming growth factor β = facteur de croissance transformant / HIF-1 = Hypoxia Inducible factor = facteur induit par l'hypoxie/ BMP= Bone Morphogenetic Protein/ VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor / FGF23= Fibroblast Growth factor/ OPG= Osteoprotégérine/ PGE2= Prostaglandine E2/ M-CSF= Macrophage Colony Stimulating Factor / RANKL= Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B / COX-2= cyclo-oxygénase 2)

#### Résorption osseuse [par OSTEOCLASTOGENESE= différenciation des ostéoclastes]

**OSTEOCLASTES** = cellules multinucléées dérivées d'un précurseur hématopoïétique (lignée des monocytes et macrophages).  
 Comment stimuler l'ostéoclastogénèse ?  
 ↳ Principaux signaux ostéoclastogéniques : M-CSF et RANK-L  
**M-CSF** (macrophage colony stimulating factor) [33].  
 ↳ prolifération, adhésion et migration des ostéoclastes  
 ↳ expression de RANK  
**RANK-L** (receptor activator for nuclear factor κ-B ligand) ⇒ le signal RANK/RANK-L induit la fusion cellule-cellule pour former des cellules multinucléées [33].  
 ↳ signal RANK/RANK-L par : ↑ signal Cyclo-oxygénase (COX-2) / Prostaglandine E (PGE) nombreuses cytokines inflammatoires = TNF-α, IL-1β, IL-6, ... [11].

Comment inhiber l'ostéoclastogénèse ?  
 ↳ **Ostéoprotégérine (OPG)**  
 = récepteur « leurre » imitant l'ostéoblaste et se liant à RANK-L pour l'inhiber [19].

### II-3) Particularités biologiques spécifiques du mouvement dentaire chez l'adulte

- Absence presque totale de croissance [12]
- Os cortical plus dense mais poreux [22]
- Os spongieux : « dentelle » [17]
- Diminution du volume osseux [17]
- Activité cellulaire réduite (traitement plus long) [22]
- Résorption radiculaire ++ (par combinaison entre un os cortical plus dense et une largeur parodontale diminuée) [28]
- Diminution vascularisation ⇒ insuffisance de pré-ostéoblastes ⇒ réponse tardive à un stimulus mécanique [22]

### II-4) Expression des composants du système sérotoninergique dans le tissu osseux (Fig.3)

Sérotonine centrale (dans le SNC) = seulement 5% du volume total du corps en sérotonine ! [32] mais nombreux effets au-delà du SNC (malgré un non-passage de la barrière hémato-encéphalique!) [10]

#### Ostéoblastes & Ostéoclastes = Cibles pour la sérotonine périphérique circulante [6]

- Ostéoblastes : expression de SERT (transporteur membranaire spécifique de la sérotonine) + expression de plusieurs récepteurs à la sérotonine (5-HT1B, 5-HT2A, et 5-HT2B)
- Ostéoclastes : expression de SERT + expression de plusieurs récepteurs à la sérotonine mais plus grande expression de 5-HT1B (après induction avec RANK-L)

#### Sérotonine périphérique : inhibe la formation osseuse mais n'affecte pas la résorption osseuse [8].

↳ **Sérotonine neuronale** : ↗ formation osseuse (en induisant la prolifération des ostéoblastes) + ↘ résorption osseuse [8].

L'existence d'un système autonome micro-sérotoninergique dans le tissu osseux objective l'amélioration de l'expression de TPH1 (Tryptophane Hydroxylase 1) par RANKL dans les précurseurs ostéoclastiques, contribuant à une synthèse locale de sérotonine [5].

### II-5) Mécanisme d'action des ISRS (Fig.4)

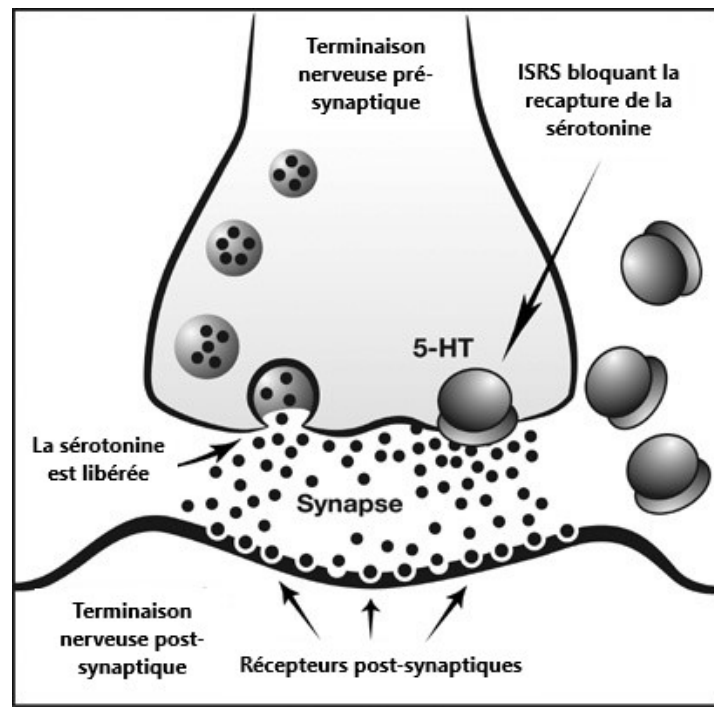


Figure 4 : Mécanisme d'action des ISRS

- 1- Ciblage SERT par les ISRS dans le SNC ⇒ ↗ quantité de 5-HT dans la fente synaptique + inhibition de la recapture de la sérotonine par le neurone pré-synaptique [21].
- 2- ↗ quantité de sérotonine ⇒ ↗ liaison de la sérotonine aux récepteurs post-synaptiques présents sur les neurones sérotoninergiques [21].

Les ISRS sont spécifiques du SERT contrairement aux inhibiteurs non-sélectifs de la recapture de la sérotonine [SRI] qui peuvent également inhiber la recapture d'autres neurotransmetteurs [30].

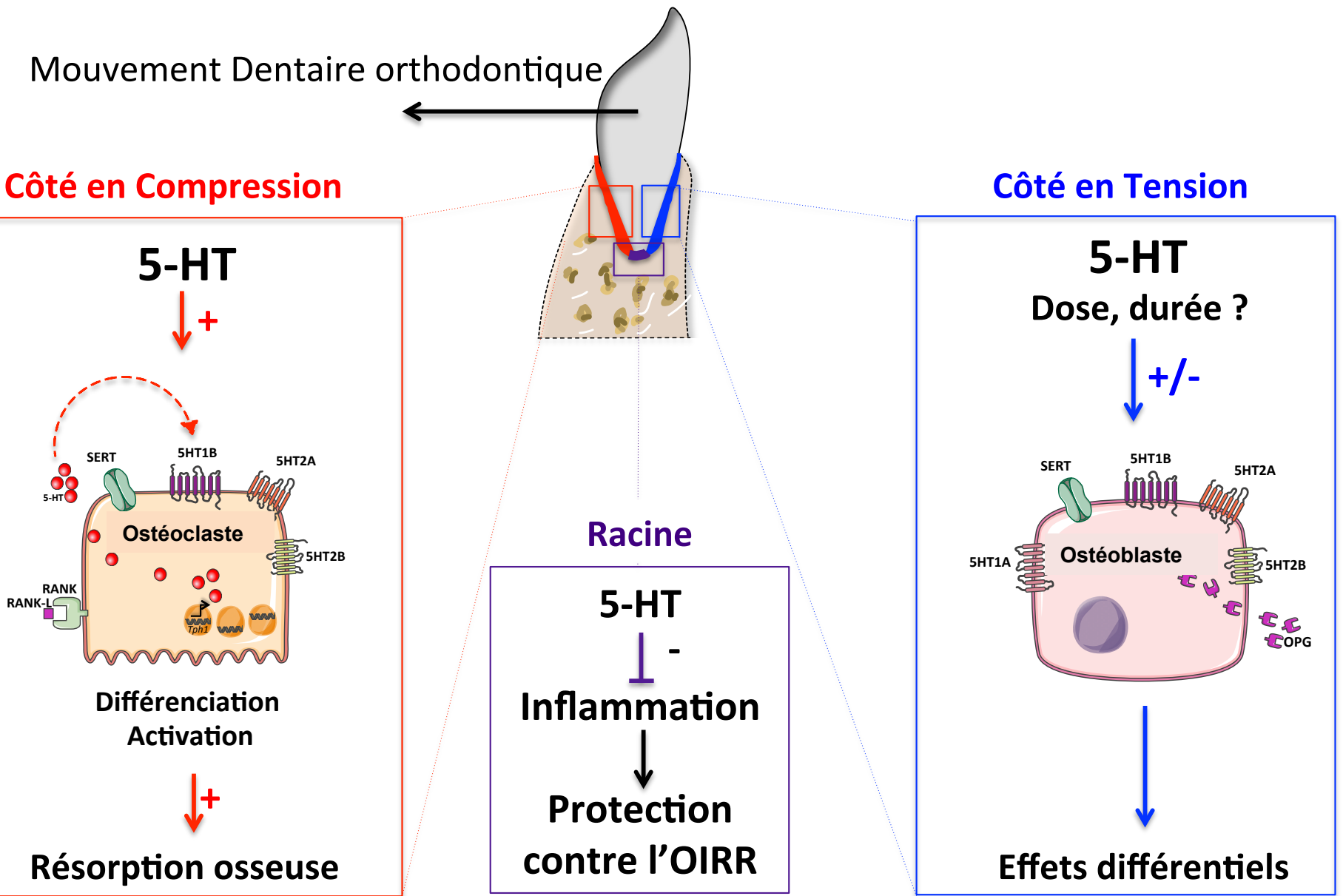


Figure 3 : Influence de la sérotonine sur le mouvement orthodontique : (OIRR= Orthodontic Tooth Movement / 5-HT= Sérotonine/ TPH-1= Tryptophane hydroxylase-1 / SERT= Sérotonin Transporter / SHTR= 5-HT receptors / OPG= Osteoprotégérine / RANK= Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa B)

## III) RESULTATS : Influence de la sérotonine sur l'accélération du mouvement dentaire orthodontique

2 phénomènes physiologiques favorisent, voire accélèrent le mouvement dentaire: diminution de la densité osseuse + augmentation du renouvellement osseux (Turn-over cellulaire)

### III-1) Rôle de la sérotonine dans l'inflammation lors du déplacement dentaire orthodontique

L'augmentation de la biodisponibilité locale de la 5-HT peut avoir un effet anti-inflammatoire ou pro-inflammatoire localement et contribuer, respectivement, à une diminution ou à une augmentation du mouvement dentaire [3].

Comment ?  
 \* Par un effet ANTI-INFLAMMATOIRE : ↘ PGE2 ↘ RANK-L ↘ OPG ⇒ Prévention Résorption Radiculaire [23] (OIRR: Orthodontically Induced Inflammatory Root Resorption) + Prévention Perte Osseuse

\* Par un effet INFLAMMATOIRE : Tension tissulaire liée au mouvement dentaire [16] ⇒ Ligament Alvéolo-Dentaire (LAD) : relargage médiateurs inflammatoires (PGE2, IL1, IL6, TNFα) [1] ⇒ ↗ RANK-L ⇒ Activation des ostéoclastes [38] ⇒ Perte osseuse du côté en compression [27] ⇒ Mouvement dentaire

### III-2) Rôle de la sérotonine dans le renouvellement osseux et sur la densité osseuse lors du déplacement dentaire orthodontique

L'équilibre entre la formation osseuse ostéoblastique et la résorption osseuse ostéoclastique constitue la base du remodelage osseux et affecte par là-même la densité osseuse.

Par sa contribution à la différenciation ostéoclastique, la 5-HT influence ainsi le renouvellement osseux [20].

Action de la Fluoxétine sur la densité osseuse [18] :

↳ Largeur LAD dans région méso-apicale et ↘ Densité os alvéolaire + palais dur + os crâne + mandibule SANS EFFET-PLATEAU Mais aucune différence significative concernant le nombre d'ostéoclastes avec ou sans Fluoxétine ⇒ la sérotonine augmente le turn over-osseux mais pas le nombre d'ostéoclastes !!

Effet paradoxal de la sérotonine : DOSE-dépendant + TEMPS D'EXPOSITION dépendant !!! [7] : Activation prolifération ostéoblastes à 100 μM / Inhibition prolifération Ostéoblastes à 50 μM / Inhibition prolifération Ostéoclastes entre 1 et 10 μM

### III-3) Relation entre sérotonine et risque plus faible de résorption radiculaire

Mécanismes cellulaires impliqués dans l'OIRR = Mécanismes à l'origine de la résorption osseuse ostéoclastique [28] ⇒ Donc OIRR corrélée à l'augmentation de RANKL et à la diminution du niveau d'ostéoprotégérine pendant le mouvement accéléré des dents [29]

⇒ Relation entre densité osseuse et résorption radiculaire : l'OIRR est plus importante dans l'os cortical que dans l'os spongieux moins dense [25]. (Les effets anti-inflammatoires de la fluoxétine (décrits précédemment), en augmentant les taux de sérotonine, peuvent être utiles pour prévenir une inflammation excessive et l'OIRR tout en permettant le mouvement dentaire [25]).

## IV) DISCUSSION

### ◆ Effets délétères de la fluoxétine sur la densité minérale osseuse (BMD) ?

- \* Effets négatifs sur l'accumulation d'os chez un sujet en croissance [37] aux doses thérapeutiques de ISRS [34, 37]
- \* Augmentation du taux de perte osseuse et de fracture, due à la diminution de la masse et de la résistance des os [4, 34, 36]
- \* Risque accru d'ostéoporose (ce qui montre l'augmentation de l'activité des ostéoclastes) [2]

### ◆ Absence d'effet de la fluoxétine sur le mouvement dentaire orthodontique ?

- \* Absence d'effet de la fluoxétine sur la résorption osseuse [9]
- \* Absence de changement dans la vitesse du mouvement dentaire lors d'un traitement par fluoxétine [15, 23]

### ◆ Principaux Biais retenus :

- \* Différences de durée et posologie de la fluoxétine selon les études : effet dose-dépendant sur le mouvement dentaire ?
- \* Absence de traitement orthodontique combiné à l'administration de fluoxétine pour certaines études
- \* Absence d'études sur humains :
  - ✓ Différence de dosage et de durée d'application des forces orthodontiques par rapport à celles appliquées chez l'Homme.
  - ✓ Structure osseuse alvéolaire des rats et des chiens différente de l'Homme.
- \* Absence d'étude avec des anti-dépresseurs en relation avec la sérotonine autre que la fluoxétine: objectif réellement l'influence de la sérotonine sur le mouvement des dents

### ◆ Voies de Recherche :

#### \* Substitution par des agents proches des ISRS :

Fluoxétine = inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ⇒ absence d'affinité pour les autres récepteurs (récepteurs α1-, α2- et β- adrénergiques, dopaminergiques, etc.)

↳ Il existe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine non-sélectifs.

#### \* Supplémentation en 5-HTPI (=précurseur de la sérotonine) au lieu d'un ISRS :

Mécanisme d'action différent : Augmentation de la concentration de sérotonine au lieu d'interrompre la recapture de la sérotonine (alors que l'ajout de sérotonine directement serait inutile, voire dangereux, en raison du risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique).

## CONCLUSION

- Preuves solides en faveur d'un système sérotoninergique local dérivé de l'os et étroitement lié à l'activité des régulateurs cellulaires et moléculaires du renouvellement osseux.
- Aucun consensus sur une association significative direct entre la prise d'un ISRS et l'augmentation du mouvement orthodontique dentaire.
- Accélération du déplacement dentaire orthodontique par diminution de la densité osseuse par la sérotonine (et à fortiori par les ISRS).
- Prévention de la survenue de résorptions radiculaires par l'effet anti-inflammatoire des ISRS (même s'il freine légèrement le déplacement).
- L'action d'un traitement ISRS conjointement mené à un traitement orthodontique chez l'Homme doit maintenant être expérimenté avec de critères fiables de comparaison.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ABDEL-SALAM OME, NOFAL SM, EL-SHENAWY SM. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of different antidepressants in the rat. *Pharmacol. Res.* 2003 ; 48 : 157-165.
2. BONNET N, BERNARD P, BEAUPRE H, BIZOT JC, TRIVERO F, COURTIN D, BENHAMOU CL. Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodeling. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007 ; 221 : 111-118.
3. BRANCO DE ALMEIDA LS, FRANCO GL, CASTRO ML, DOS SANTOS EG, AMBROSIO AL, CORTELLI SC, KAPTA M, KAWAI T, ROSALEN PL. Fluoxetine inhibits inflammatory response and bone loss in a rat model of ligature-induced periodontitis. *J. Periodontol.* 2012 ; 83 : 664-671.
4. CALARGE CA, ZIMMERMAN B, XIE D, KUPPERMAN S, SCHLECHT JA. A cross-sectional evaluation of the effect of risperidone and selective serotonin re-uptake inhibitors on bone mineral density in boys. *J. Clin. Psychiatry.* 2010 ; 71 : 338-347.
5. CHABBI-ACHENGLI Y, COUDRET AJ, CALLEBERT J, GIFFROY F, COTTE E, COLLET C, DE VERNEUIL MC. Decreased osteoclastogenesis in serotonin-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012 ; 109 : 2567-2572.
6. COLLET C, SCHITZ C, GEFROUVY V, MAROTEAUX L, LAUNAY JM, DE VERNEUIL MC. The serotonin 5-HT2B receptor controls bone mass via osteoblast recruitment and proliferation. *FASEB J.* 2008 ; 22 : 418-427.
7. DE VERNEUIL MC, COLLET C, CHABBI-ACHENGLI Y. Serotonin - good or bad for bone. *BioEssays.* 2012 ; 34 : 1-120.
8. DICKY P, KARSenty G. The two faces of serotonin in bone biology. *J. Cell. Biol.* 2010 ; 191 : 7-13.
9. FRANZON FRIGOTTO GC, MIRANDA D, ARAUJO C, GUARIZA FILHO D, TANAKA DM, BATISTA RODRIGUES JOHANN AC, CAMARGO EA. Effects of fluoxetine on induced tooth movement in rats. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2015 ; 148 : 450-6.
10. HICKER D, HANSON JR, MARTIN GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002 ; 71 : 533-554.
11. HUANG H, WILLIAMS JC, KYRKANIDIS S. Accelerated orthodontic tooth movement: molecular mechanisms. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2014 ; 146 : 620-632.
12. JACOBSON A. Current controversies in orthodontic bone biology. *Orthod. Clin. N. Am.* 1981 ; 12 : 571-602.
13. JIANG H, GUO W, CHEN M, ZHANG Y, ZHOU J, KIM SG, ZHANG JC, ZHANG J, WANG H, MAO J. Periodontal ligament and alveolar bone in health and adaptation. *J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2017 ; 148 : 450-6.
14. KOSKOURA T, KATSAROS C, VON GUNTEN S. The potential use of pharmacological agents to modulate orthodontic tooth movement (OTM). *Front. Physiol.* 2017 ; 8.
15. MAHARAJANANNAK NA, KALJANDES EG, ATHANASOPOULOS AJ. Does common prescription medication affect the rate of orthodontic tooth movement? A systematic review. *Eur. J. Orthod.* 2018 ; 40 : 649-659.
16. MEERAN NA. Cellular response within the periodontal ligament of application of orthodontic forces. *J. Indian Soc. Periodontol.* 2013 ; 17 : 16-20.
17. MIELSEN B, MOENKDEL L. The role of bone biology in the diagnosis of metabolic bone disease. *Orthop. Clin. N. Am.* 1981 ; 12 : 571-602.
18. MURPHY DL, ANAND ARJUNENDU MS, SPRENGER SA, MOORE N, DZIERZALSKI A, ALANZONI M, KRIBANANDA V, PARNIANPOUR H, ANSARI B. Effect of fluoxetine consumption on orthodontic tooth movement in rats. *J. Dent.* 2015 ; 12 : 882-889.
19. MURPHY DL, INADA M, MATSUMOTO C, OSHIBATA T, UOZUMI N, SHIMIZU T, TO A. An essential role of cytosolic phospholipase A2alpha in prostaglandin E2-mediated bone resorption associated with inflammation. *J. Exp. Med.* 2003 ; 197 : 1303-1310.
20. MURPHY DL, ACHENBACH LS, ANANI A, HIGGS JL, MULLER L, KROSLA S. Relation of serum serotonin levels to bone density and structural parameters in women. *J. Bone Miner. Res.* 2010 ; 25 : 415-422.
21. RAMASAMY SK, KUSUMBE AP, WANG L, ADAMS RJ. Endothelial Nitric activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone. *Nature.* 2014 ; 507(7492) : 376-380.
22. REITAN K. Tissue behavior during orthodontic tooth movement. *Am. J. Orthod.* 1960 ; 46 : 885-900.
23. REITAN K. Clinical and histologic observations on tooth movement during and after orthodontic treatment. *Am. J. Orthod.* 1967 ; 53(10) : 721-745.
24. RICHARDS JR, PAPADIMITRIOU A, ADACHI DJ, JOSEPH L, WHITSON HE, PRICHIE JC, GOZZAMAN. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch. Intern. Med.* 2007 ; 167 : 1803-1814.
25. ROSCOE MG, MEIRA JBC, CATTANEO. Association of orthodontic force system and root resorption: a systematic review. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2015 ; 147 : 610-626.
26. SHANAVAT MR, MOUSAVIZADEH K, PAKSHIR HR, ASLANI FS. Effect of misoprostol, a prostaglandin E1 analog, on orthodontic tooth movement in rats. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2002 ; 122 : 542-547.
27. SHELTON RC. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019.
28. SHIBATAKE K, ADAMS RJ. Blood vessel formation and function in bone. *Development.* 2016 ; 143 : 2706-2715.
29. SHELTON RC. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2019.
30. TITELBAUM SL, ROSS FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat. Rev. Genet.* 2003 ; 4 : 638-649.
31. TSAPAKIS EM, GARNER Z, TRAN QT, ADIGHAD S, LAMPARD A, MANTALARIAS A. The adverse skeletal of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur. Psychiatry.* 2012 ; 27(1) : 156-69.
32. WADA T, HAKASEKIMA T, DEVENA DOS SANTOS AL, GASSER J, HARA H, SCHEFFET G, PENNINGER JM. The molecular scaffold of RANK signaling and osteoclastogenesis. *Nat. Med.* 2005 ; 11 : 394-399.
33. WARDEN SJ, RIBLING AG, SANDERS MS, BLUDGETS MM, TURNER CH. Inhibition of the serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter reduces bone accrual during growth. *Endocrinology.* 2005 ; 146 : 685-693.
34. WENTHORN JL, CHEN D, KUPFER-ARBUCH Y, ZHANG Z, LICHTENMAN Z. Decreased growth during therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med. Sci.* 2002 ; 156 : 696-701.
35. WU H, DENNA TH, STORAKKSEN LN, GERHETS VA. Beyond a neurotransmitter: the role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol. Res.* 2019 ; 140 : 100-114.