



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

2024

N°:

THÈSE POUR LE
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 18 Septembre 2024

Par Camille EL MASRI

Né(e) le 17 Janvier 2000 à Liévin, France

**Apport de l'administration locale de statines dans le
traitement parodontal initial non chirurgical**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Thomas COLARD
Asseseurs : Madame la Docteur Alessandra BLAIZOT
Madame la Docteur Cécile OLEJNIK
Monsieur le Docteur Christopher HUON

Président de l'Université :	Pr. R. BORDET
Directeur Général des Services de l'Université :	A.V. CHRIS FABRE
Doyen UFR3S :	Pr. D. LACROIX
Directrice des Services d'Appui UFR3S :	
Vice doyen du Département facultaire	
Odontologie – UFR3S par intérim :	Pr. C. DELFOSSE
Responsable des Services :	L. KORAICHI
Responsable de la Scolarité :	V. MAURIAUCOURT

PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES :

K. AGOSSA	Parodontologie
P. BOITELLE	Responsable du Département de Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
C. DELFOSSE	Doyen de la faculté d'Odontologie - UFR3S
	Odontologie Pédiatrique
	Responsable du département d'Orthopédie
	Dento-faciale
E. DEVEAUX	Responsable du Département de Dentisterie
	Restauratrice Endodontie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES :

T. BECAVIN	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
A. BLAIZOT	Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale
F. BOSCHIN	Responsable du Département de Parodontologie
C. CATTEAU	Responsable du Département de Prévention, Épidémiologie, Économie de la Santé, Odontologie Légale
X. COUTEL	Biologie Orale
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
M. DUBAR	Parodontologie
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
M. LINEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
T. MARQUILLIER	Odontologie Pédiatrique
G. MAYER	Prothèses
L. NAWROCKI	Responsable du Département de Chirurgie Orale Chef du Service d'odontologie A. Caumartin-CHRU Lille
C. OLEJNIK	Responsable du Département de Biologie Orale
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
M. SAVIGNAT	Responsable du Département des Fonction- Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
T. TRENTSAUX	Responsable du Département d'Odontologie Pédiatrique
J. VANDOMME	Prothèses

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES

M. BEDEZ	Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale
R. WAKAM KOUAM	Prothèses

Table des matières

1. Introduction	12
a. Étiopathogénie	12
b. Facteurs de risque	13
c. Principe du traitement parodontal initial non chirurgical	14
3. Les statines	20
a. Histoire	20
b. Principes généraux	21
Structure	21
Diffusion, métabolisation et élimination	22
Indications	24
c. Mécanisme d'action	28
Mécanismes lipidiques	29
Mécanismes intracellulaires	30
d. Propriétés pléiotropes	31
e. Les statines en parodontie	32
Effets anti-inflammatoires des statines	33
Effets des statines sur le métabolisme osseux	35
Effet des statines sur la clairance bactérienne	35
4. Utilisation des statines dans le traitement de la maladie parodontale : synthèse de la littérature	37
a. Matériel et méthodes	37
Sources de données et stratégie de recherche	37
Critères d'inclusion	37
Extraction des données	39
Paramètres étudiés	39
b. Résultats	46
Résultats des revues systématiques et méta-analyses	46
Résultats des études cliniques individuelles	78
c. Analyse critique et discussion	89
Cas cliniques particuliers	89
Administration systémique vs administration locale	94
Comparaison entre les différents types de statines	95
Comparaison avec d'autres produits en application locale	96
Implications cliniques	97
	10

Limites.....	97
Perspectives et recherches futures.....	98
5.Conclusion.....	99
6.Références bibliographiques.....	100
7.Annexes	105
Index des figures	105
Index des Tables	106

1. Introduction

La parodontite est une maladie inflammatoire dont l'étiologie est bactérienne et qui se caractérise par une destruction progressive des tissus parodontaux mous et durs, pouvant conduire à la perte des dents. Les symptômes les plus retrouvés sont une inflammation gingivale, la formation de poches parodontales, une fonte de l'os alvéolaire ainsi qu'une mobilité dentaire(1)(2).

L'inflammation persistante et la dysbiose aggravent les lésions des tissus parodontaux, et la réponse de l'hôte joue un rôle vital dans ce phénomène en contribuant à la destruction des tissus.

L'objectif principal de ce travail de thèse est de mettre en évidence, à l'aide de la littérature, quels effets l'utilisation des statines en local aurait sur le parodonte. Et si cette utilisation peut offrir des perspectives dans la prise en charge des maladies parodontales.

Secondairement il nous faudra nous intéresser à la parodontite en tant que facteur de risque supplémentaire pour le diabète, les maladies cardio-vasculaires et les dyslipidémies.

a. Étiopathogénie

La parodontite est une maladie chronique inflammatoire dans laquelle les tissus de soutien de la dent sont progressivement dégradés et peut être associé à d'autres pathologies systémiques(3).

D'après la classification de Chicago elle se définit comme une maladie inflammatoire liée à un déséquilibre de la flore orale conduisant à la destruction du système d'attache parodontal. Elle se traduit par une perte d'attache clinique et une lyse osseuse visible radiographiquement, la présence de poches parodontales et de saignement gingival(1).

L'étiologie est infectieuse, l'initiation du processus pathologique est intimement liée à la présence de bactéries parodonto-pathogènes, ainsi la pathogenèse de la parodontite implique une interaction complexe de cascades immunitaires et inflammatoires initiées par les bactéries du biofilm oral.

Le modèle étio-pathogénique énoncé par Socransky en 1992 et reproduit en figure 1 nous montre que la destruction des tissus parodontaux est conditionnée par la réunion de 4 facteurs. C'est le déséquilibre dans ce modèle qui favorise l'apparition de la maladie parodontale.

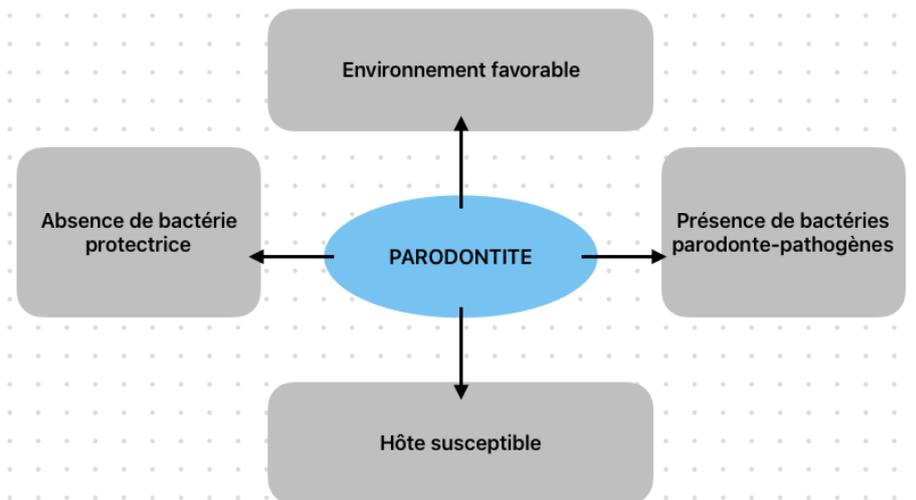


Figure 1 : Modèle étiopathogénique de Socransky 1992, document d'illustration personnel

b. Facteurs de risque

Comme cela est largement documenté, la maladie parodontale est associée à plusieurs pathologies systémiques comme les maladies cardiovasculaires, le diabète, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie d'Alzheimer, l'obésité, certains cancers(3)... Et de plus en plus d'études s'intéressent aux relations uni ou bidirectionnelles que la parodontite peut entretenir avec d'autres pathologies comme illustré sur la figure 2 ci-dessous.

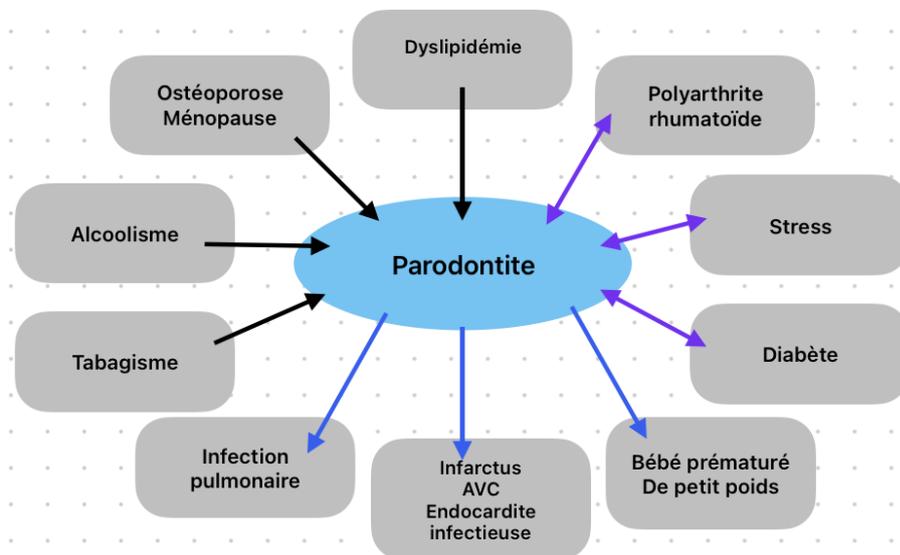


Figure 2 : Associations entre maladie parodontale et pathologies systémiques ou facteurs de risque, document d'illustration personnel.

Concernant le diabète qui est la maladie générale ayant l'association la plus forte avec la parodontite, une relation bidirectionnelle a largement été mise en avant. D'après l'OMS la parodontite est la 6^e complication du diabète(5).

Pour parler un peu d'épidémiologie, toujours d'après l'organisation mondiale de la santé :

Entre 2000 et 2019, les taux de mortalité dus au diabète ont bondi de 3 %.

En 2014, 8,5 % des adultes (âge supérieur à 18ans) étaient atteints de diabète.

En 2019, on comptabilise 1,5 million de morts directement liés au diabète (dont 48 % de moins de 70 ans). De plus, 460 000 autres décès par maladie rénale ont été causés par le diabète. Et l'hyperglycémie est à l'origine d'environ 20 % des décès imputables à des maladies cardiovasculaires(5).

La présence de diabète chez un patient favorise en effet l'apparition et l'entretien de la maladie parodontale et une parodontite non traitée peut jouer défavorablement sur l'équilibre du diabète. La prévalence de la parodontite est plus élevée chez les patients diabétiques par rapport aux sujets sains et l'inverse est également vérifiée avec une prévalence du diabète augmentée chez les patients souffrant d'une maladie parodontale(6)(7).

Pour les dyslipidémies, on a une relation également bidirectionnelle. La dyslipidémie est reconnue comme facteur de risque à la maladie parodontale. Certaines enzymes jouent un rôle dans l'inflammation gingivale et sont impliquées dans la susceptibilité des patients obèses à développer des maladies parodontales. De plus, l'état parodontal modifie qualitativement le microbiote oral du patient obèse.

Les maladies cardio-vasculaires suivent ce même schéma. Les patients atteints de parodontite ont un risque plus important de déclencher un AVC. Le traitement parodontal permet également de réduire les médiateurs de l'inflammation responsables des maladies cardio-vasculaires. La parodontite cause une bactériémie à plus ou moins long terme et le passage des bactéries dans la circulation sanguine déclenche la réponse immunitaire inflammatoire du sujet. Cela aboutit à une inflammation systémique à l'origine de l'athérosclérose(4).

c. Principe du traitement parodontal initial non chirurgical

Commençons par quelques rappels :

La gingivite se définit par la présence d'une inflammation gingivale, c'est-à-dire un saignement au sondage (BOP) sur $\geq 10\%$ des sites et l'absence de poche parodontale. Elle peut être localisée (10 % à 30 % de sites avec BOP positif) ou généralisée ($>30\%$ de sites saignants au sondage).

La parodontite se traduit par une perte d'attache clinique sur plus de deux dents non adjacentes, une lyse osseuse visible radiographiquement, la présence de poches parodontales et de saignement gingival(8).

D'après les guidelines de l'EFP(9) 2020, le traitement des parodontites de stade 1 à 3 selon la classification de Chicago(8) doit s'effectuer selon les étapes suivantes :

1) Motivation du patient, contrôle de plaque supra-gingival et gestion des facteurs de risque :

- Motivation à l'hygiène orale (OHM) et Contrôle de plaque supra-gingival.
- Thérapeutiques complémentaires éventuelles pour l'inflammation gingivale.
- Élimination mécanique de la plaque et du tartre ainsi que des éventuels facteurs de rétention de plaque.
- Contrôle des facteurs de risque (modification des comportements liés à la santé : arrêt du tabac, amélioration du contrôle métabolique du diabète, exercice physique, conseils nutritionnels et perte de poids).

Cette étape doit être validée avant de passer à la suite, la motivation du patient ainsi que son implication dans la prise en charge doit être constamment réévaluée. C'est cette première étape qui conditionne la réussite du traitement.

2) Contrôle du biofilm sous-gingival et du tartre sous gingival par l'instrumentation sous-gingivale

En plus de cela, on peut recourir à l'utilisation :

- D'agents physiques ou chimiques.
- D'agents de modulation de l'hôte (locaux ou systémiques).
- D'antimicrobiens sous-gingivaux administrés localement.
- D'antimicrobiens systémiques.

Cette deuxième étape de la thérapeutique est recommandée pour tous les patients atteints de parodontite, indépendamment de leur stade de la maladie selon la classification de Chicago, au niveau des sites présentant des poches parodontales.

Dans des situations cliniques spécifiques, telles que la présence de profondeurs de sondage importantes, les deux premières étapes de la thérapeutique peuvent être réalisées conjointement (comme pour prévenir le développement d'un abcès parodontal).

L'évaluation de la réponse au traitement se fait au cours de la réévaluation parodontale. Elle est réalisée 6 à 8 semaines après l'instrumentation.

Si les objectifs de la thérapeutique (absence de poches parodontales > 4 mm avec saignement au sondage ou absence de poches parodontales profondes [\geq 6 mm]) n'ont pas été atteints, la troisième étape de la thérapeutique doit être envisagée.

En revanche, si le traitement est un succès, les patients passent en thérapeutique parodontale de soutien.

3) Traitement des sites réfractaires à l'étape 2

Les sites n'ayant pas répondu au traitement se définissent comme présentant des poches \geq 4 mm avec saignement au sondage ou présentant des poches parodontales profondes \geq 6 mm.

L'objectif de cette 3^e étape est d'obtenir un accès supplémentaire à l'instrumentation sous-gingivale, de régénérer ou réduire les défauts osseux complexes (lésions intra-osseuses et de furcation).

Les possibilités thérapeutiques sont les suivantes :

- Instrumentation sous-gingivale répétée avec ou sans thérapeutiques adjuvantes.
- Chirurgie parodontale avec lambeau d'accès (open flap).
- Chirurgie parodontale par résection.
- Chirurgie parodontale régénérative.

Après cette étape, il faut à nouveau recourir à une réévaluation parodontale après cicatrisation. Si le traitement est un succès, le patient passe en thérapeutique parodontale de soutien.

Cependant il est bon de garder en tête que les objectifs fixés dans ces guidelines ne sont pas atteignables sur tous les sites chez les patients atteints de parodontite de stade III sévère notamment. C'est pourquoi il est essentiel de poser un diagnostic précis et de rester réservé sur le pronostic si la situation le justifie.

4) Thérapeutique parodontale de soutien

L'objectif est de maintenir la stabilité parodontale chez tous les patients traités pour une parodontite en combinant des interventions préventives et thérapeutiques (deux premières étapes).

L'intervalle entre les contrôles doit être fixé en fonction des besoins du patient. Si une récurrence de la maladie est identifiée un diagnostic approprié et un plan de traitement doivent être réinstaurés. La figure 3 schématise les étapes du traitement parodontal.

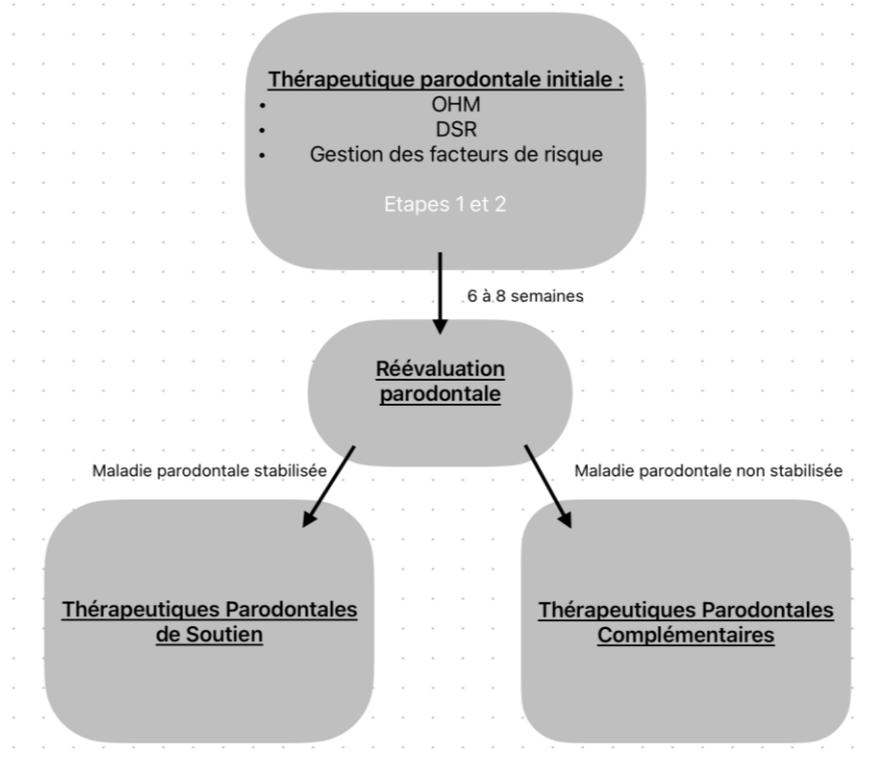


Figure 3 : Étapes du traitement parodontal, document personnel

Taux de succès :

Le succès thérapeutique se traduit par une stabilisation de la maladie parodontale. D'après la classification de Chicago on parlera de santé gingivale sur parodonte traité (présence de perte d'attache, alvéolyse radiographique, profondeur de sondage inférieure ou égale à 4mm et saignement au sondage inférieur à 10%)(8).

Concernant l'instrumentation sous gingivale, des données probantes suggèrent une réduction moyenne de la profondeur de poche de 1,7 mm à 6/8 mois, une proportion moyenne de réduction de poche de 74 % et une réduction moyenne du BOP de 63 %. Pour les sites plus profonds (≥ 6 mm) on trouve une plus forte réduction moyenne de la profondeur de poche, de 2,6 mm contre 1,7mm(9).

On trouve peu de chiffres dans la littérature concernant le taux de succès des traitements parodontaux. Van der Weijden a publié en 2019 une analyse rétrospective s'intéressant au taux de succès des traitements parodontaux. Le panel de patient était de 1182 adultes, tous stades confondus (classification de Chicago).

Dans cette étude, le taux de succès était de 39% concernant la PPD, mais la cible était fixée à 5mm. Il existe une hétérogénéité des résultats en fonction de la position de la dent sur l'arcade, 85% de succès pour les antérieures contre 47% pour les molaires.

Si la valeur seuil de saignement au sondage est fixée comme étant <10% pour définir un cas clinique de santé parodontale, 44% du panel de patients seulement aurait atteint l'objectif. Enfin, la combinaison PPD ≤5 mm et BOPP <10% n'est atteinte que dans 19% des cas (10). Ces résultats sont présentés dans la table 1.

On retrouve les mêmes conclusions dans l'analyse rétrospective menée par Schoenmakers en 2022. Le but de l'étude était d'évaluer la stabilité parodontale lors de la thérapeutique parodontale de soutien chez des patients adultes. Cependant le tableau (Table 1b) présente les taux de succès du traitement initial et de la thérapeutique de soutien dans différents groupes de patients et on peut voir que les taux de succès sont proches. On note peu de différences entre le traitement initial et la TPS, respectivement 36% et 33% de taux de succès (11).

Parameter	Mean (%)	Median	Normal distribution test ^a
Overall success	39		
Success at front teeth	85		
Success at premolars	78		
Success at molars	47		
% BOPP	14	11%	No
<10% BOPP	44		
PPD ≤ 5 mm & <10% BOPP	19		

Table 1 : succès du traitement parodontal d'après l'étude de Van der Weijden(10) et Schoenmakers(11)

TABLE 4 Success of treatment defined as PPD ≤5 mm and BOP <10% in addition to PPD ≤5 mm.

	At evaluation of APT (T0)		At evaluation of SPT (T1)	
	Success for PPD (%)	Success for PPD with BOP <10% (%)	Success for PPD (%)	Success for PPD with BOP <10% (%)
Total population (n = 993)	36	16	33	10
Male (n = 444)	32	13	29	9
Female (n = 549)	39	18	36	11
Non-smoker (n = 760)	39	17	37	11
Smoker (n = 233)	27	12	20	5
Age at intake ≤50 (n = 502)	37	15	34	10
Age at intake >50 (n = 491)	35	16	32	10
SPT 1-5 years (n = 500)	34	17	30	9
SPT 6-10 years (n = 287)	41	16	37	10
SPT 11-15 years (n = 182)	32	12	32	10

APT, active periodontal therapy; SPT, supportive periodontal therapy; PPD, probing pocket depth, recorded at six sites per tooth; BOP,²⁶ bleeding on probing, recorded at six sites per tooth.

Table 1b : succès du traitement parodontal d'après l'étude de Van der Weijden(10) et Schoenmakers(11)

Si le taux de succès considéré est de 39%, cela impliquerait que 61% des patients ayant subi un traitement parodontal initial devraient être orientés vers des thérapeutiques parodontales complémentaires afin de traiter des poches persistantes profondes. Ces chiffres sont cependant à relativiser, compte tenu du fait que certaines poches profondes (>6mm) peuvent mettre plusieurs mois à cicatriser. Une seconde réévaluation est donc à envisager.

Le traitement parodontal présente des limites dans certains cas : poches parodontales profondes, zones inaccessibles ou parodontite sévère. Par conséquent, plusieurs thérapies pharmacologiques adjuvantes ont été testées pour améliorer les résultats. Dans ce contexte, les administrations systémiques et locales de médicaments tels que les antibiotiques, les bisphosphates, les médicaments anti-inflammatoires, les anti cytokines, les probiotiques et les prébiotiques ont été testées jusqu'à présent pour réduire la charge bactérienne et contrôler l'inflammation(12).

Dans ce travail de thèse, nous avons pu recueillir des données issues de plusieurs études concernant l'utilisation de statines dans des thérapeutiques parodontales.

3. Les statines

a. Histoire

C'est dans les années 1960 que de nombreuses études ont émergé sur la synthèse du cholestérol. A cette époque, les chercheurs se concentrent sur le système de régulation entre absorption intestinale et synthèse endogène du cholestérol.

Rapidement, ils ont mis en lumière l'hydroxyméthylglutaryl-Coa réductase (ou HMG-Coa réductase) comme acteur principal de cette synthèse. L'enzyme catalyse en effet l'étape de la biosynthèse du cholestérol intracellulaire dans l'organisme. Une autre découverte a été qu'en l'inhibant de manière compétitive, on limitait le taux de cholestérol sanguin(14).

Si l'on s'accorde un petit point historique grâce à la frise en figure 4, on voit que la Mevastatine (sous forme de cristaux de compactine), est le premier inhibiteur de l'HMG-CoA réductase découvert. Elle est isolée par Akura Endo et Masao Kurado en 1973 sur des cultures de *penicillium citrinum*. Après analyse moléculaire de la compactine, les chercheurs ont mis en évidence ses analogies structurales avec l'HMG-Coa réductase, préjugant par la même occasion son mode d'action en tant qu'inhibiteur compétitif de l'HMG-Coa réductase.

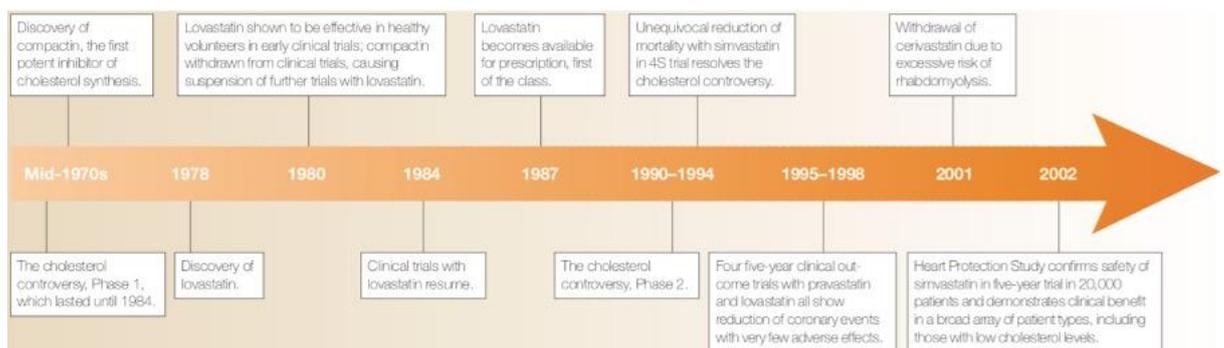


Figure 4 : Historique des statines(14)

Ces avancées promettaient des progrès importants dans le domaine médical notamment, pourtant en 1980 des effets indésirables et une toxicité notable apparaissent sur les modèles animaux. Le développement de la compactine est stoppé par le laboratoire pharmaceutique Sankyo, à l'origine de sa découverte (14).

Aujourd'hui, 6 statines sont commercialisées dans le monde dont 5 en France(table 2) (pravastatine, fluvastatine, simvastatine, rosuvastatine, atorvastatine)(15).

Inhibiteurs de l'HMG CoA-reductase (ou statines) commercialisés en France :

DCI	Noms commerciaux	Dosage
Atorvastatine	TAHOR et génériques	10, 20, 40, 80 mg
Fluvastatine	LESCOL, FRACTAL et génériques	20, 40, LP 80 mg
Pravastatine	ELISOR, VASTEN et génériques	10, 20, 40 mg
Rosuvastatine	CRESTOR	5, 10, 20 mg
Simvastatine	ZOCOR, LODALES et génériques	10, 20, 40 mg

Table 2 : Statines commercialisées en France(16)

b.Principes généraux

Structure

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, une enzyme clé dans la biosynthèse du cholestérol. Leur structure chimique comprend un analogue du substrat naturel de l'HMG-CoA, une chaîne latérale hydrophobe, et divers groupements chimiques qui déterminent leurs propriétés pharmacocinétiques. Cette structure permet aux statines de se lier de manière compétitive à l'enzyme HMG-CoA réductase, inhibant ainsi la conversion de l'HMG-CoA en acide mévalonique, une étape précoce et limitante dans la voie de synthèse du cholestérol.

On peut les classer en trois grandes familles selon leur structure chimique et leur origine :

- Première génération : Statines semi-synthétiques issues de la fermentation (lovastatine, simvastatine, pravastatine).
- Deuxième génération : Statine de synthèse racémique, c'est-à-dire un mélange à proportion égale des énantiomères lévogyres et dextrogyres d'un composé chiral (fluvastatine).
- Troisième génération : Statines de synthèse correspondant à un énantiomère pur (rosuvastatine, atorvastatine) (15).

La figure 5 met en évidence le rôle de faux substrat de l'HMG CoA réductase joué par la compactine. La figure 6 illustre quant à elle l'analogie structurale entre les statines et l'HMG-CoA, soit la présence d'une lactone (ester cyclique) (17)(18).

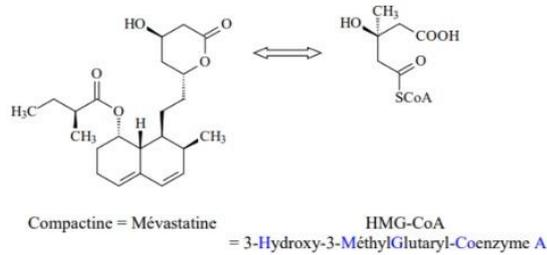


Figure 5 : Comparaison de la structure moléculaire de la compactine avec celle de l'HMG-CoA(19)

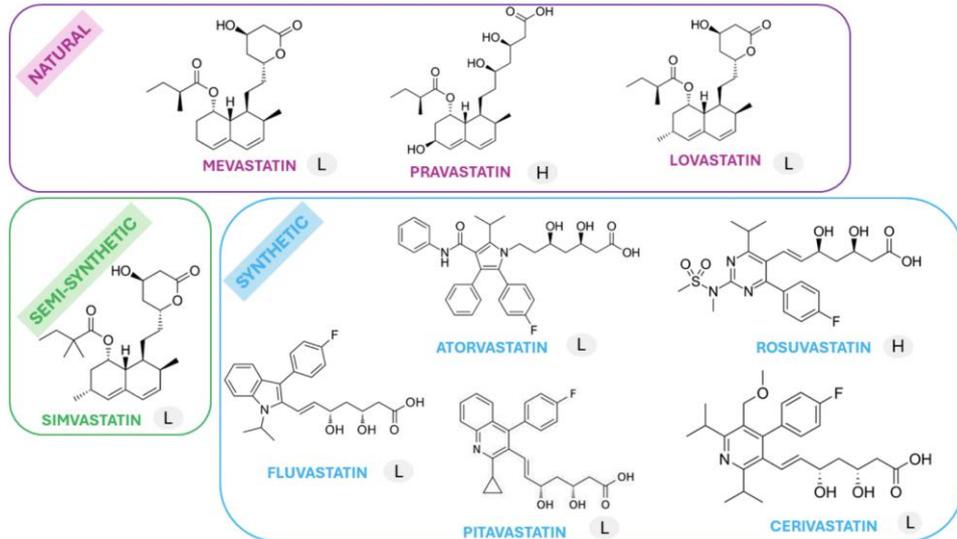


Figure 6 : Structure chimique des statines(15)

Diffusion, métabolisation et élimination

La diffusion des statines dans l'organisme dépend de leur solubilité. Cette caractéristique influence leur capacité à traverser les membranes cellulaires et leur mode de transport dans le corps(1).

- Statines Hydrophiles : La rosuvastatine et la pravastatine sont hydrophiles, ce qui signifie qu'elles nécessitent un transport actif pour traverser les membranes cellulaires. Ces statines sont moins susceptibles de pénétrer les tissus non-hépatiques, ce qui peut réduire le risque d'effets secondaires systémiques.
- Statines Lipophiles : L'atorvastatine, la simvastatine, la lovastatine, la mévastatine, la fluvastatine, la cérvastatine et la pitavastatine sont lipophiles. Elles traversent les membranes par diffusion passive et peuvent pénétrer divers tissus, y compris les muscles et le système nerveux central, augmentant ainsi le risque d'effets secondaires systémiques(16).

Drug	Source	Solubility	Molecular mass (Da)
Atorvastatin	Synthetic	Lipophilic	1209.42
Simvastatin	Natural	Lipophilic	418.6
Lovastatin	Natural	Lipophilic	404.5
Mevastatin	Natural	Lipophilic	390.52
Pravastatin	Natural	Hydrophilic	446.52
Fluvastatin	Synthetic	Lipophilic	411.47
Cerivastatin	Synthetic	Lipophilic	459.56
Pitavastatin	Synthetic	Lipophilic	421.46
Rosuvastatin	Synthetic	Hydrophilic	481.54

Table 3 : Propriétés physiques des différents types de statines(1)

La métabolisation des statines se fait principalement dans le foie, où elles subissent un important premier passage hépatique. Cela réduit leur biodisponibilité, c'est-à-dire la proportion de la dose administrée qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée. La majorité des statines sont métabolisées par les enzymes du cytochrome P450, bien que les voies spécifiques varient selon la statine(16). Il existe des variations spécifiques : CYP 3A4 pour l'atorvastatine, la lovastatine et la simvastatine, CYP 2C9 pour la fluvastatine, et une faible implication du CYP 450 pour la pravastatine et la rosuvastatine. Cette métabolisation peut entraîner des interactions médicamenteuses importantes, en particulier avec des médicaments ou des aliments qui inhibent ou induisent les enzymes du cytochrome P450. Par exemple, le jus de pamplemousse peut inhiber le CYP 3A4 et augmenter les niveaux plasmatiques des statines métabolisées par cette enzyme, augmentant ainsi le risque d'effets secondaires(16).

L'élimination des statines se fait principalement par voie biliaire, bien que certaines soient également excrétées par les reins comme la pravastatine et la rosuvastatine(18)(20). Ce qui peut nécessiter des ajustements posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Toutes les données pharmacocinétiques des statines citées sont présentées dans la table 4.

Caractéristiques PK		Atorvastatine	Fluvastatine	Pravastatine	Rosuvastatine	Simvastatine
Absorption	Prodrogue	non	non	non	non	oui
	Fraction absorbée (%)	30	98	35	20	60-85
	Tmax (h)	2-4	0,5-1,5	1-1,5	3-5	1,3-2,4
	Biodisponibilité (%)	12	10-35	17	75	<5
Distribution	Liaison aux protéines (%)	≥98	≥99	50	90	95
	Lipophilie	lipophile	lipophile	Hydrophile	Hydrophile	lipophile
Métabolisme		CYP3A4	CYP2C9	absence	CYP2C9	CYP3A4
Elimination	Demi-vie (h)	11-30	0,5-2,3	1-3	20	2-3
	% urine	2	5	30	10	13
	% fèces	70	90	70	90	60

Table 4 : Données pharmacocinétiques des statines commercialisées en France(16)

Indications

D'après l'OMS les statines comptent parmi les médicaments essentiels (classification de 2019) et les plus prescrits dans le monde.

On estime que plus de 200 millions de personnes dans le monde bénéficieraient d'un traitement par statines(21). Les indications de prescriptions en France sont reprises dans la table 5. Si l'on s'intéresse à la situation en France, on peut s'appuyer sur les données de l'assurance maladie qui en 2013 comptait 6,4 millions de patients traités par statines sur le territoire.

Les statines sont efficaces pour réduire le cholestérol LDL, prévenir les maladies coronariennes et sont bien tolérées et peu coûteuses. En prévention primaire et secondaire (prévention de l'infarctus du myocarde chez les sujets à risque, prévention des récives d'infarctus du myocarde) elles permettent la réduction de la morbi-mortalité toute cause confondue de 10% et diminuent d'environ 20% le risque d'événements cardiovasculaires. Les statines sont des hypocholestérolémiants, et comme évoqué précédemment elles sont utilisées dans le traitement des hypercholestérolémies primaires et des dyslipidémies mixtes en association avec un régime alimentaire adapté et assidu limitant l'apport en sel et en sodium (22).

	HC pures ou mixtes	HC familiale homozygote	Prévention primaire	Prévention secondaire	Autres
Atorvastatine	X	X	X		- Enfants ≥10 ans
Fluvastatine	X			X (après angioplastie coronaire)	- HC sévères pour la forme LP - Enfants ≥9 ans
Pravastatine	X		X	X	- HC post transplantation - Enfants ≥8 ans
Rosuvastatine	X	X	X		- Enfants ≥6 ans
Simvastatine	X	X	X	X	- Enfants ≥10 ans

Table 5 : Indications des statines commercialisées en France(16)

Les dyslipidémies se traduisent par des anomalies qualitatives ou quantitatives d'un ou de plusieurs des lipides : cholestérol total, HDL- cholestérol, LDL-cholestérol et triglycérides.

Elles sont classées selon Frederickson en fonction des types d'augmentation des lipides et des lipoprotéines comme présenté dans la table 6 (23):

Classification de Frederickson des hyperlipidémies					
Phénotype	Lipoprotéines élevées	Concentration plasmatique du cholestérol	Concentration plasmatique des triglycérides	Athérogénicité	Pourcentage des hyperlipidémies
I	Chylomicrons	Normale à ↑	↑↑↑↑	Rarement observée	< 1 %
IIa	LDL	↑↑	Normale	+++	10 %
IIb	LDL et VLDL	↑↑	↑↑	+++	40 %
III	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	< 1 %
IV	VLDL	Normale à ↑	↑↑	+	45 %
V	VLDL et chylomicrons	↑ à ↑↑	↑↑↑↑	+	5 %

Table 6 : Classification de Frederickson des hyperlipidémies(24)

Un système plus concret et plus simple à appréhender catégorise les dyslipidémies en primaire ou secondaire et les caractérise par (23) :

- Hypercholestérolémie pure : augmentation du cholestérol.
- Hypertriglycéridémie pure : augmentation des TG.
- Hyperlipidémies mixtes : augmentation des cholestérol et TG.

Les statines sont généralement le premier choix de traitement médicamenteux pour l'hypercholestérolémie isolée lorsque cela est médicalement justifié. Dans ce cas on recommande plutôt la simvastatine et l'atorvastatine en raison de leur rapport coût-efficacité. Si une intolérance se manifeste avec l'une de ces statines, une autre statine peut être envisagée comme alternative(16).

Effets secondaires des statines

Les effets secondaires majoritairement documentés sont des symptômes musculaires (5 à 20%). Sous forme de douleurs ou crampes et dans les rares cas graves, une rhabdomyolyse. Une augmentation du risque de diabète peut aussi apparaître (20). Elles pourraient aussi causer une toxicité hépatique, des maladies rénales, des cataractes, des insomnies, des céphalées, des AVC hémorragiques et des complications psychiatriques(25). Ces problèmes sont désignés sous le nom de symptômes associés aux statines. Ils sont assez rares dans les études cliniques, c'est pourquoi il faut rester prudent sur leur attribution aux statines(26).

C'est une des raisons pour lesquelles l'utilisation locale des statines est intéressante, les effets secondaires étant très largement minorés(20)(25)(15).

Prescription et recommandations des statines

La figure 7 présente les guidelines suivies par la Canadian Cardiovascular Society pour la prescription des statines. Le FRS désigne le Framingham risk score, il permet d'évaluer de manière standardisée les facteurs de risque. Ce type d'évaluation existe dans les recommandations françaises comme on le voit sur la figure 8. Cependant la figure 7 semble plus adaptée à l'explication du schéma de prescription en prévention primaire.

Ainsi, la Canadian Cardiovascular Society propose l'utilisation de statines chez les patients présentant un FRS au moins intermédiaire, en plus des recommandations d'hygiène de vie, afin de reculer l'indication de la bithérapie(27).

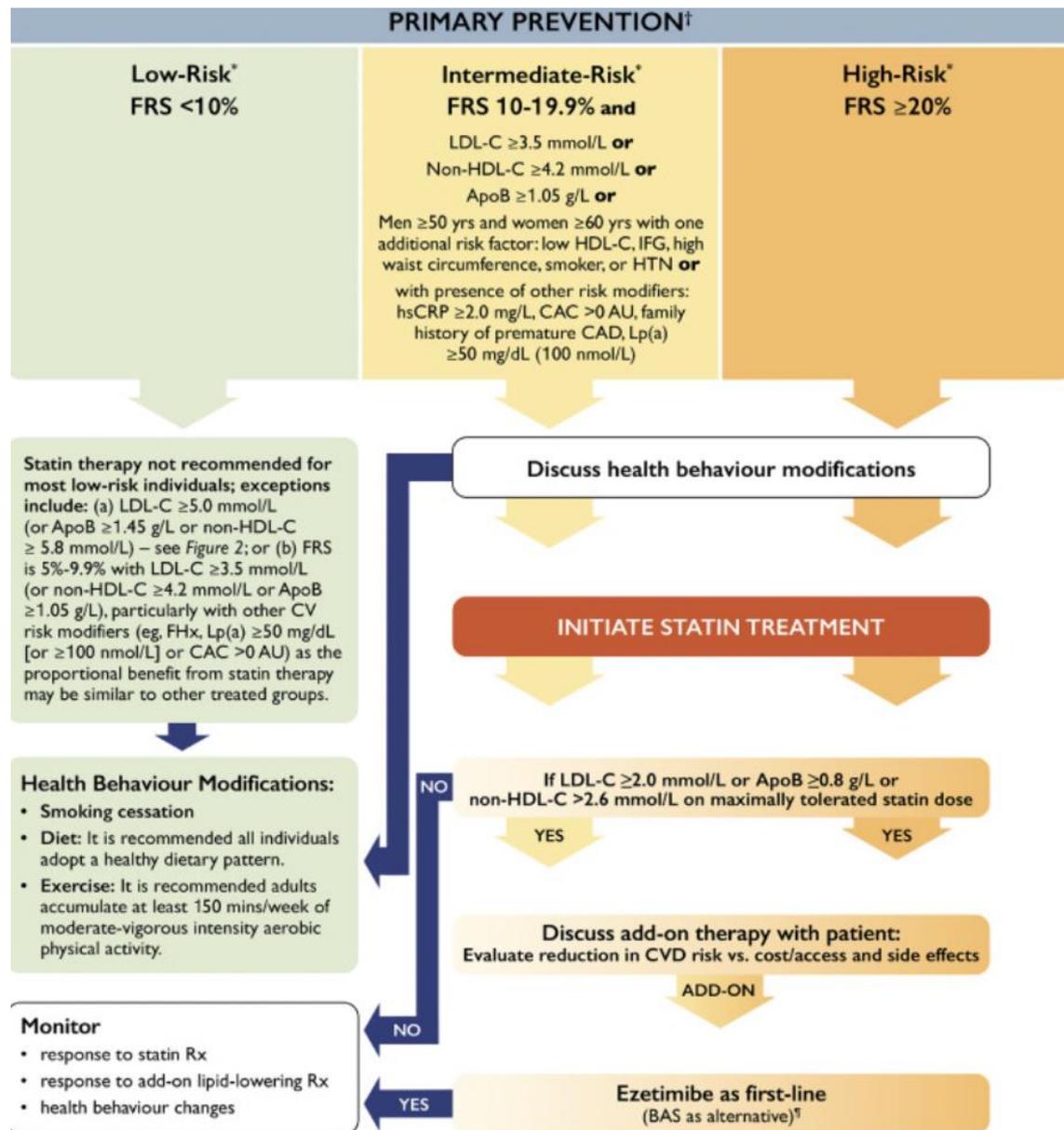


Figure 7 : Utilisation des statines en prévention primaire, 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults(28)

<p># Calcul du niveau de risque</p> <p>■ Compter 1 pour chacun des facteurs de risque suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Âge : 50 ans ou plus chez l'homme, 60 ans ou plus chez la femme. ▶ Antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père [ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin], avant 65 ans chez la mère [ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin]. ▶ Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans. ▶ Hypertension artérielle permanente, traitée ou non. ▶ Diabète de type 2, traité ou non. ▶ HDL-cholestérol < 0,40 g/L (1,0 mmol/L), quel que soit le sexe. <p>■ Soustraire 1 si :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/L (1,5 mmol/L) (facteur protecteur).
--

Figure 8 : Calcul du niveau de risque cardio-vasculaire d'après les recommandations de la HAS(29)

Toujours d'après la HAS :

- Concernant la prévention primaire : Afin de diminuer la morbi-mortalité, il est recommandé de prescrire de la simvastatine chez le patient diabétique présentant un haut risque cardio-vasculaire, de la pravastatine et de la rosuvastatine chez les patients à haut risque cardio-vasculaire (non diabétiques), et de l'atorvastatine chez le diabétique et l'hypertendu à haut risque cardio-vasculaire(29).
- En prévention secondaire : La prescription de simvastatine (chez les patients coronariens, artéritiques, ou après un AVC), de pravastatine (chez les patients coronariens) et de fluvastatine (chez les patients ayant subi une angioplastie coronarienne) occasionne une réduction de la morbi-mortalité. Alors que pour l'atorvastatine et la rosuvastatine, aucune indication n'a été démontrée en prévention secondaire(29).

c.Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des statines implique l'inhibition compétitive de l'HMG-CoA réductase. Cette enzyme catalyse l'étape précoce et limitante de la biosynthèse hépatique de cholestérol, ainsi qu'une action sur la capture du cholestérol circulant.

Il existe naturellement un rétro-contrôle négatif. Lorsque le cholestérol est en excès il inhibe sa propre synthèse, les cellules s'enrichissent en cholestérol et bloquent sa synthèse(20).

Les statines présentent toutes une analogie chimique ou pharmacophore avec le substrat naturel qu'est l'HMG-CoA comme détaillé plus tôt. C'est le cycle lactonique qui va permettre la reconnaissance de la molécule par l'enzyme HMG-CoA réductase comme illustré sur la figure 9. Pour la majorité des molécules, le cycle est ouvert donc reconnaissable d'emblée sauf pour la simvastatine dont le cycle est fermé. C'est une pro-drogue, active après hydrolyse au niveau du foie. La diminution de la concentration de cholestérol en intracellulaire inhibe donc sa synthèse endogène.

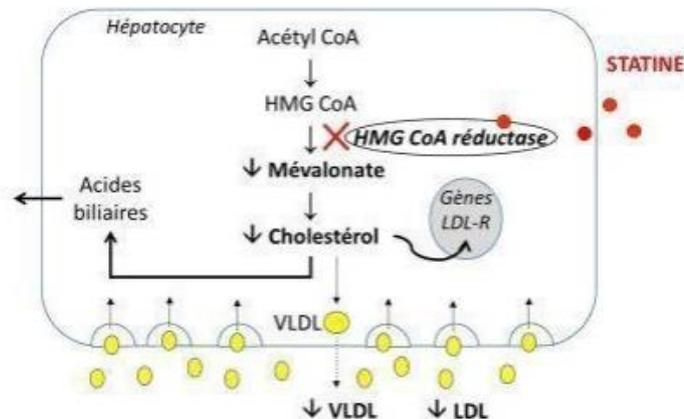


Figure 9 : Synthèse simplifiée du cholestérol illustrant le rôle des statines dans la voie du mévalonate(16)

Les statines inhibent l'HMG-CoA réductase dans les hépatocytes, réduisant ainsi la synthèse du cholestérol. Elles empêchent la formation de l'acide mévalonique en modifiant la conformation de l'enzyme lorsqu'elles se lient à son site actif. Cela empêche la HMG-CoA réductase d'atteindre une structure fonctionnelle.

Cette inhibition réduit le cholestérol intracellulaire et active une protéase qui augmente les récepteurs LDL hépatiques. Cela a pour conséquence de diminuer le LDL circulant et ses précurseurs (IDL, VLDL). Les statines réduisent le cholestérol LDL de manière dose-dépendante. L'efficacité sur la réduction des triglycérides est quant à elle parallèle à la réduction du cholestérol LDL(26).

Plusieurs effets directs de l'inhibition de la HMG-CoA réductase sont visibles. D'abord, les statines inhibent la synthèse hépatique de l'apolipoprotéine B100. Cela provoque une réduction de la synthèse et de la sécrétion de lipoprotéines riches en triglycérides et une augmentation de la production de récepteurs pour les apolipoprotéines B/E. Cette surexpression du récepteur LDL (B/E) à la surface des hépatocytes accroît la capture des LDL. En fin de compte, le foie décompose les LDL en molécules élémentaires telles que le

cholestérol, les acides gras et les acides aminés. Le cholestérol est ensuite éliminé par voie biliaire(26).

En favorisant la clairance hépatique des LDL, les statines réduisent la durée de vie de ces lipoprotéines dans le plasma. Ce qui se traduit par une diminution de la concentration de LDL-cholestérol (17)(19). Au niveau biologique, les statines diminuent le cholestérol total, les LDL-c de 20 à 50%, les triglycérides, les VLDL et augmentent légèrement le HDL-c de 5 à 10%(20). La figure 10 illustre ces processus.

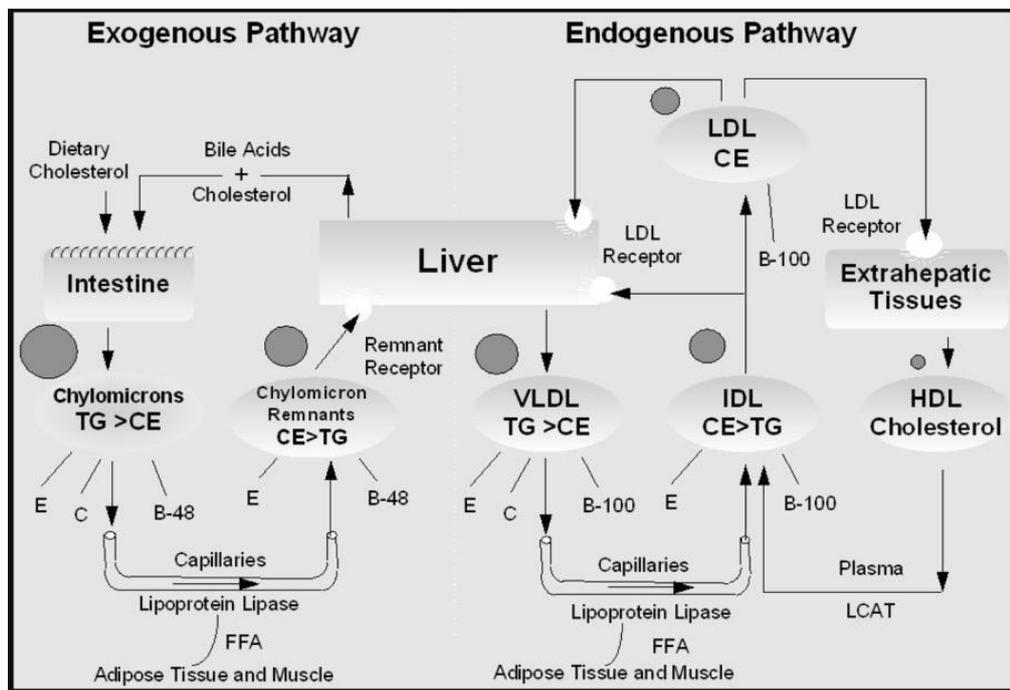


Figure 10 : Métabolisme exogène et endogène des lipoprotéines (d'après Brown et Goldstein, 1990), Papyrus Université de Montréal(30)

Mécanismes intracellulaires

Les statines interfèrent avec la voie mévalonate, essentielle pour la synthèse des isoprénoïdes et des glycoprotéines. Cette interférence perturbe les cascades de signalisation intracellulaires, affectant diverses fonctions cellulaires. Par exemple, les statines réduisent la susceptibilité des LDL à l'oxydation, protégeant ainsi les lipoprotéines contre le stress oxydatif et l'athérosclérose (27).

d. Propriétés pléiotropes

Le terme "pléiotropes" fait référence à des effets qui se manifestent indépendamment du mécanisme d'action principal. Dans le cas des statines, ces effets sont distincts de la réduction du LDL-cholestérol et résultent du mode d'action moléculaire des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase(31).

Plusieurs de ces effets, qualifiés de "pléiotropes", ont des répercussions bénéfiques, notamment sur le plan cardiovasculaire. La figure 11 illustre les différents effets pléiotropes des statines dont les principaux sont les suivants :

- **Effet anti-inflammatoire**

Les statines réduisent l'inflammation systémique, ce qui est bénéfique pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Elles diminuent les niveaux de protéines C-réactive (CRP) et d'autres marqueurs inflammatoires, contribuant à réduire les risques de rupture de plaque d'athérome.

- **Effet antioxydant**

Les statines réduisent la production de radicaux libres en inhibant l'oxydase NADPH, protégeant ainsi les lipides, protéines et l'ADN des dommages oxydatifs. Elles diminuent le stress oxydatif via plusieurs mécanismes, y compris l'inhibition de la production de ROS, l'amélioration des défenses antioxydantes, la protection des cellules endothéliales et les effets anti-inflammatoires. Les métabolites de l'atorvastatine inhibent l'oxydation des particules LDL, HDL et VLDL, contribuant à la prévention de l'athérosclérose indépendamment de la réduction du LDL. L'atorvastatine et la fluvastatine montrent une capacité antioxydante significative, aidant à protéger contre l'athérosclérose(25)(32).

- **Effet immunomodulateur**

Les statines modulent l'activité du système immunitaire, en particulier en diminuant l'activité des lymphocytes T et en réduisant les niveaux de certaines cytokines pro-inflammatoires. Cela peut avoir des effets bénéfiques dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires(25) (32).

- **Effet antithrombotique**

Les statines inhibent l'agrégation plaquettaire et réduisent la production de thromboxane, une substance qui favorise la coagulation sanguine. Cela diminue le risque de formation de caillots sanguins, réduisant ainsi les risques d'accidents vasculaires cérébraux et d'infarctus du myocarde.

- **Amélioration de la fonction endothéliale**

Les statines augmentent la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), une molécule essentielle pour la vasodilatation et la santé vasculaire. Cette amélioration de la fonction endothéliale aide à prévenir l'athérosclérose et à maintenir la santé des vaisseaux sanguins.

- **Stabilité de la plaque d'athérome**

Les statines inhibent la prolifération des cellules musculaires lisses dans les parois artérielles, un processus impliqué dans la formation des plaques d'athérome. En freinant cette prolifération, elles contribuent à stabiliser les plaques et à prévenir leur croissance. Combinées à l'effet anti-inflammatoire, les statines aident à stabiliser les plaques, réduisant ainsi le risque de rupture et de formation de caillots.

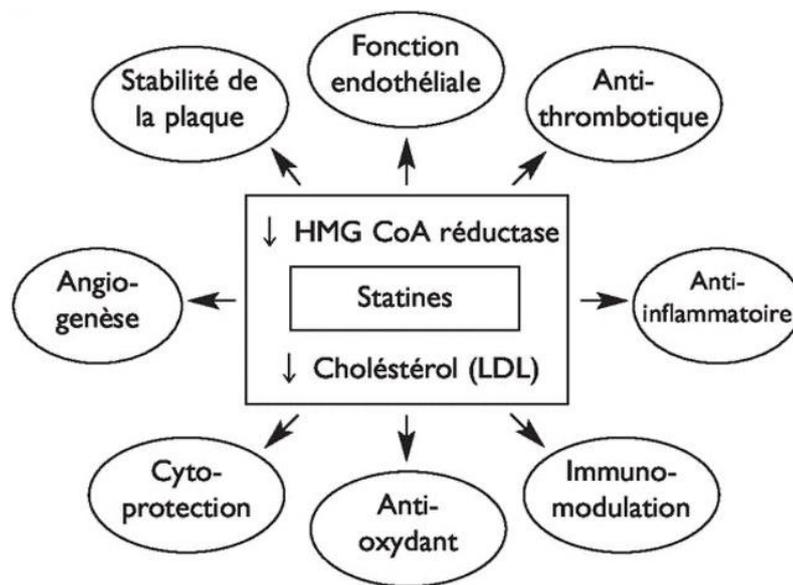


Figure 11 : Propriétés pléiotropes des statines, Revue Médicale Suisse(33)

e. Les statines en parodontie

Ces effets pléiotropes des statines en font une option thérapeutique polyvalente, non seulement pour la gestion du cholestérol, mais aussi pour la prévention et/ou le traitement de diverses conditions pathologiques.

Comme on le voit sur la figure 13, les propriétés biologiques des statines peuvent être exploitées dans le traitement des maladies parodontales notamment en s'appuyant sur leur action sur la réponse immuno-inflammatoire croisée, le métabolisme osseux et la clairance bactérienne.

Ainsi, de nombreux effets des statines sur la parodontite ont été décrits lorsqu'elles sont délivrées en systémique comme c'est le cas pour la revue publiée par Hattori(34), ou alors en local comme décrit par Estanislau (35), Ambrosio(36), Grover(32), khatiwada(25)... Il existe également d'autres références telles que les études de Maeda et de son équipe. Dans lesquelles ils étudient les effets des statines en laboratoire, en les injectant in vitro sur des lignées cellulaires préostéoblastiques clonales de souris(37). En local elles ont d'abord été utilisées pour leurs propriétés sur le métabolisme osseux, donc sur l'ostéogenèse(38).

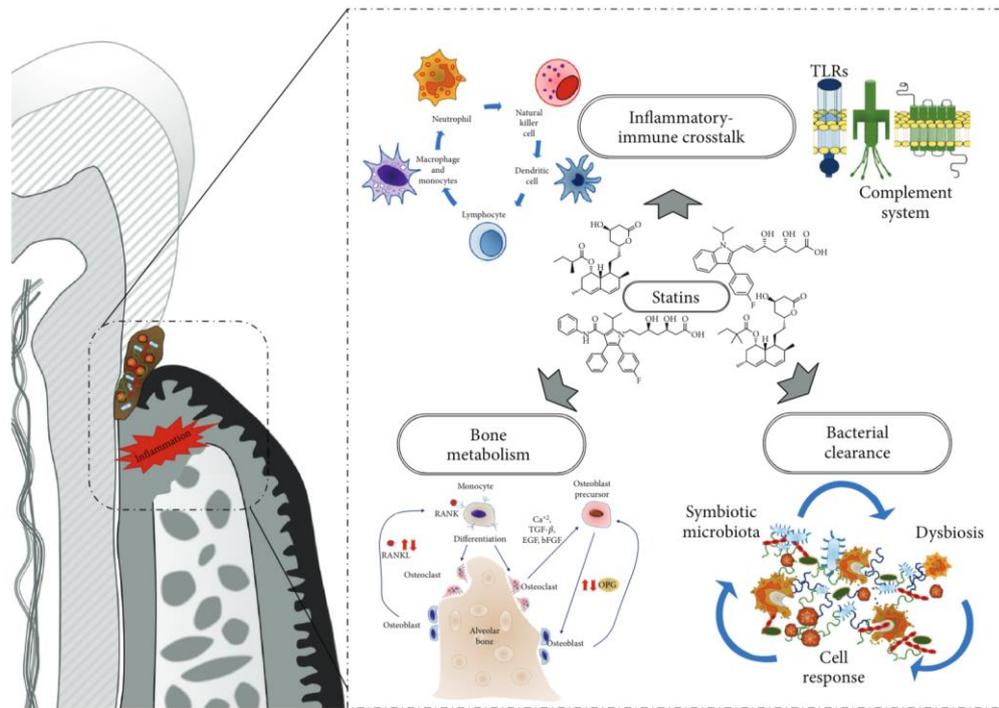


Figure 12 : Effets pléiotropes des statines illustrés dans un contexte de maladie parodontale(1)

Effets anti-inflammatoires des statines

Les statines, bien connues pour leur rôle dans la réduction du cholestérol, ont également des effets anti-inflammatoires significatifs en parodontie, ce qui les rend intéressantes pour le traitement des maladies parodontales.

Les statines en usage systémique réduisent significativement les niveaux de CRP, un marqueur systémique de l'inflammation souvent élevé chez les patients atteints de parodontite. Cette réduction est liée à une diminution de l'inflammation systémique et parodontale. L'étude de Ridker en 2005 a montré que les patients traités avec des statines présentaient une baisse significative des niveaux de CRP(39). Ce qui indique une réduction de l'inflammation systémique. Une autre étude datant de 2023 a montré que les patients traités

avec des statines présentait des niveaux réduits de CRP, ce qui corrélait avec une amélioration de l'état parodontal(40).

Les interleukines 6 (IL-6) et 8 (IL-8) sont des cytokines pro-inflammatoires qui jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire et l'inflammation des tissus parodontaux. **Les statines en usage local comme systémique diminuent les niveaux de ces cytokines**, réduisant ainsi l'inflammation dans les tissus parodontaux. Jain a démontré en 2023 que les patients atteints de parodontite et traités avec des statines présentaient des niveaux réduits d'IL-6 et d'IL-8. Il souligne que cela correspond à une diminution de l'inflammation parodontale(41). Une étude de 2023 a démontré que l'administration locale de statines dans le traitement de la parodontite chronique a réduit les niveaux de ces cytokines. Cela indique une diminution de l'infiltration des cellules inflammatoires et une amélioration des paramètres cliniques parodontaux(42).

Les statines augmentent également les niveaux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4 et l'IL-10, favorisant une réponse immunitaire plus équilibrée. Ces cytokines jouent un rôle crucial dans la limitation des dommages tissulaires causés par l'inflammation. L'étude de Saraiva en 2020 a montré que les statines en systémique augmentent les niveaux d'IL-4 et d'IL-10(43). Ce qui contribue à la réduction de l'inflammation et à l'amélioration de la santé parodontale.

Elles influencent également d'autres médiateurs inflammatoires, tels que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et les molécules d'adhésion cellulaire. Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire majeure qui contribue à la destruction des tissus parodontaux. Sakoda a montré en 2006 que les statines en usage systémique réduisent les niveaux de TNF- α , ce qui protège les tissus parodontaux. De plus, les statines diminuent l'expression des molécules d'adhésion cellulaire, réduisant l'infiltration des leucocytes et atténuant ainsi l'inflammation(44).

Les effets anti-inflammatoires des statines en parodontie sont bien documentés et soutenus par des études récentes. En réduisant les niveaux de CRP, IL-6, IL-8 et TNF- α , et en augmentant les niveaux d'IL-4 et d'IL-10, les statines contribuent à une diminution significative de l'inflammation parodontale. Ces actions combinées permettent de ralentir la progression de la maladie parodontale et d'améliorer la santé bucco-dentaire. Ce qui fait des statines une approche thérapeutique complémentaire prometteuse dans la gestion des maladies parodontales.

Effets des statines sur le métabolisme osseux

La perte de l'os alvéolaire est une des caractéristiques des maladies parodontales. Réduire voire stopper ce phénomène est un objectif du traitement parodontal.

Comme nous le présente la revue systémique par Estanislaou et son équipe, les statines augmentent l'expression de BMP-2 (protéine morphogénétique osseuse-2) et de VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire). Ce qui stimule à son tour la régénération osseuse(45)(36)(35). Le mécanisme d'action des statines sur le métabolisme osseux est illustré sur la figure 13.

Les statines vont jouer un rôle dans l'activation de la protéine morphogénétique osseuse (BMP-2), responsable de la potentialité ostéoinductive des os et de la différenciation des cellules souches de la moelle osseuse ostéoblastique. Elles modulent la production de RANKL et d'ostéoprotégérine par les fibroblastes gingivaux humains, favorisant le catabolisme osseux dans des conditions non inflammatoires (32). En prévenant l'apoptose des ostéoblastes, elles favorisent également la croissance osseuse. Par conséquent, les statines sont connues pour avoir un effet négatif sur les cellules ostéoclastiques pendant le remodelage osseux. Ce qui réduira le taux de résorption osseuse. Par conséquent, l'os se reconstruit continuellement(46).

Tout cela est repris de manière synthétique dans la figure 12 :

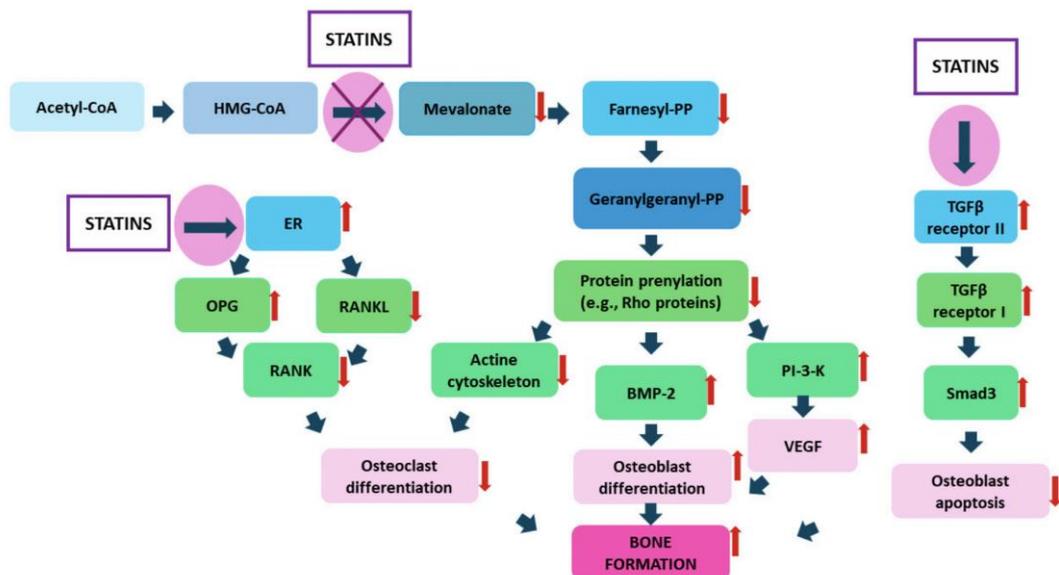


Figure 13 : Mécanisme d'action des statines sur le métabolisme osseux(15)

Effet des statines sur la clairance bactérienne

La clairance bactérienne est la capacité du système immunitaire à éliminer les bactéries du corps. Cela implique généralement l'action des cellules immunitaires, telles que les

macrophages et les neutrophiles, ainsi que d'autres mécanismes de défense de l'organisme, tels que la production d'anticorps et la réponse inflammatoire, pour éliminer les bactéries et empêcher leur prolifération. En d'autres termes, c'est la mesure de la rapidité avec laquelle les bactéries sont éliminées du corps par les mécanismes de défense de l'hôte.

Les statines augmentent la clairance bactérienne en perturbant la membrane des bactéries, notamment celles de *Porphyromonas gingivalis* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Elles inhibent la voie de biosynthèse de l'isoprénoïde essentielle à la stabilité membranaire. Cela conduit à une réduction de la croissance bactérienne et à une déstabilisation de leur membrane. En réduisant la quantité de cholestérol disponible pour les bactéries, les statines les rendent plus vulnérables à la destruction. Elles inhibent également la croissance bactérienne en perturbant la formation des biofilms, structures protectrices des bactéries. Les statines modulent la production de lipoxine A4 (LXA4), un médiateur lipidique pro-résolution qui améliore la clairance bactérienne et réduit la sévérité de la maladie parodontale. De plus, elles influencent la signalisation de la cible mécanique de la rapamycine (mTOR), principalement régulée par les récepteurs Toll-like (TLR) via des voies dépendantes de NF- κ B et PI3-Akt, ce qui joue un rôle crucial dans l'amélioration de la clairance bactérienne. Ces mécanismes combinés permettent de prévenir l'exacerbation des infections et de favoriser la guérison des tissus parodontaux, ce qui améliore les résultats du traitement parodontal(1).

4. Utilisation des statines dans le traitement de la maladie parodontale : synthèse de la littérature

Dans ce travail de thèse, nous avons cherché à rassembler et à synthétiser les différentes données de la littérature afin d'évaluer l'efficacité de l'administration locale de statines en complément du traitement parodontal initial non chirurgical.

L'utilisation des statines en local dans les poches parodontales ou sur les sites implantaire est assez récente, le premier essai clinique contrôlé randomisé sur ce sujet a été publié en 2010 par Pradeep et Thorat et s'intéressait aux effets cliniques observés chez des patients atteints de parodontite chronique et chez qui on administrait de la simvastatine en sous-gingival(47).

Mais depuis, de nombreuses publications ont vu le jour. L'objectif de ce travail de thèse est de faire une synthèse de la littérature avec des données actualisées. Nous avons utilisé le plan IMRAD pour cette partie de la rédaction afin que cela soit plus clair et aisément compréhensible.

a. Matériel et méthodes

Sources de données et stratégie de recherche

La recherche documentaire a été effectuée à l'aide de bases de données courantes Pubmed-Medline, Wiley library, Science Direct.

La sélection a été limitée aux articles de 2017 à 2023 pour les plus récents afin de n'utiliser que les données les plus actuelles.

Plusieurs équations ont été utilisées pour la recherche avancée :

- Statins AND periodontitis
- Statins AND oral wound

Les équivalents ont été recherchés également (Periodontal OR periodontitis OR periodontics et statins OR simvastatin OR atorvastatin OR rosuvastatin).

Critères d'inclusion

Nous avons défini un certain nombre de critères auxquels les publications devaient répondre afin d'être incluses dans notre synthèse :

- Les articles publiés entre 2017 et 2024.
- Les articles publiés en anglais et/ou en français.

- Les articles offrant le niveau de preuve le plus haut (uniquement revues systématiques, et méta-analyses).
- Les articles disponibles en intégralité avec l'abonnement de l'université de Lille.
- Les publications dans lesquelles les statines sont utilisées en complément d'un traitement parodontal initial chez l'homme.
- Les publications dans lesquelles les statines sont utilisées en première approche (traitement initial en association avec une instrumentation mécanique) ou dans les poches parodontales persistantes.
- Les publications dans lesquelles les statines sont utilisées en application locale sous forme de gel de concentration 1,2% à 2%.

Nous avons décidé de ne pas inclure dans cette thèse les publications abordant les thèmes suivants :

- L'utilisation des statines dans le traitement parodontal chirurgical et implantaire.

Après sélection manuelle et exclusion des articles dont le texte complet n'était pas disponible ou dont le contenu ne nous intéressait pas :

- Infections endodontiques
- PRF
- Utilisation des statines uniquement en systémique
- Oncologie et maladies parodontales
- Généralités sur les statines et/ou sur l'inflammation
- Chirurgie parodontale
- Implantologie
- Lien entre parodontie et orthodontie

Nous avons donc consulté ces 3 bases de données (Pubmed, Wiley Library et Science Direct) en appliquant les filtres disponibles. Concernant Pubmed, la sélection est facilitée par le module de recherches avancées très complet. Pour Wiley et Science direct un tri manuel a été réalisé en plus de l'application des filtres. Les équations de recherches précédemment définies nous donnent un total de 368 articles. Nous avons ensuite ajusté les filtres et évalué la pertinence des articles par la lecture des titres et des résumés avant de supprimer les doublons. Après lecture intégrale, nous avons retenu 18 publications dont le niveau de preuve était suffisant concernant le traitement de la parodontite.

La figure suivante reprend le déroulement de la recherche en s'inspirant non strictement du diagramme PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

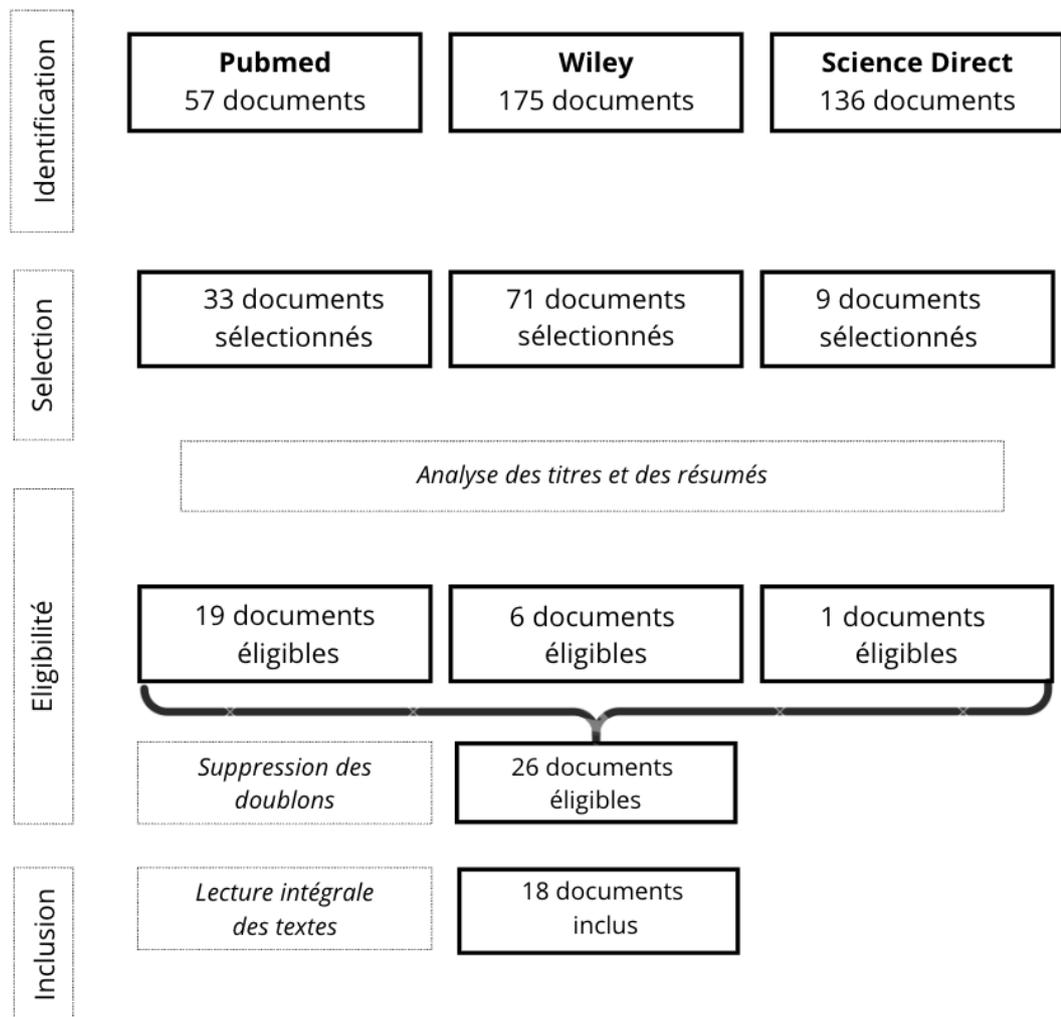


Figure 14 : Diagramme de flux

Extraction des données

La gestion des références bibliographiques et des sources a été réalisée à l'aide du logiciel Zotero.

Paramètres étudiés

Il semble judicieux, pour la bonne compréhension de la réflexion menée ici, d'établir une liste et de définir les paramètres étudiés dans les articles sélectionnés :

- L'indice de saignement au sondage POB ou l'indice modifié de saignement sulculaire mSBI
- L'indice de plaque PI
- L'indice gingival GI
- Le niveau d'attache clinique CAL
- La profondeur de poche PD

- Le niveau d'attachement horizontal relatif RHAL
- Le niveau d'attachement vertical relatif RVAL ou RVCAL
- Le niveau radiographique du défaut intraosseux IBD

Hormis quelques exceptions, ces paramètres sont quasi-systématiquement étudiés dans les articles de notre sélection, nous permettant ainsi d'avoir une solide base de données à comparer.

Seulement, dans un souci d'homogénéité et de fiabilité des résultats, l'analyse de ces paramètres ne suffit pas. Les critères d'inclusions étaient donc rigoureusement définis pour les patients participants à ces études. Chaque auteur ayant pris le soin de les définir précisément, les critères d'inclusions systématiquement retrouvés sont les suivants :

- Diagnostic et classification de la sévérité de la maladie parodontale.
- Pas de pathologie systémique autre que le diabète (48).
- Pas de traitement, ni de prise de substance pouvant influencer l'inflammation parodontale et le turnover osseux.
- Pas de traitement parodontal ni de prise d'antibiotique dans les 6 derniers mois
- Pas de fumeur sauf si justifié par les critères de l'étude.
- Pas de femme enceinte ou allaitante (dans la majorité des études).

Les objectifs de cette synthèse sont d'évaluer les effets cliniques des gels de statines en complément du SRP sur la réduction de la profondeur de poche, le gain d'attache et l'indice de saignement au sondage. Secondairement, il est d'examiner les effets radiographiques sur la régénération osseuse et la réduction des défauts osseux.

Focus sur l'ECCR de Pradeep et Thorat, 2010

Comme rapidement évoqué au-dessus, cet essai est le premier d'une longue série jusqu'à aujourd'hui. Cet article nous permet d'avoir une référence pour la forme et la méthode d'administration des statines, essentielles si l'on veut être en mesure de comparer les résultats des différentes études. Les conclusions de cet essai sont reprises dans les tables 7 et 8 :

Group	Visits	PD (mm)	CAL (mm)	Gingival Index (mSBI)
1	Baseline	6.87 ± 1.61 (5 to 11)	6.20 ± 1.65 (4 to 9)	2.92 ± 0.75 (1.5 to 4.0)
	1 month	5.13 ± 1.87 (3 to 10)	4.73 ± 2.75 (0 to 9)	1.62 ± 1.07 (0.0 to 3.5)
	2 months	5.20 ± 2.06 (2 to 11)	4.43 ± 2.85 (0 to 8)	1.85 ± 1.20 (0.0 to 4.0)
	4 months	5.20 ± 2.16 (2 to 11)	4.47 ± 2.89 (0 to 8)	2.22 ± 1.18 (0.0 to 4.0)
	6 months	5.67 ± 2.14 (3 to 11)	4.57 ± 2.98 (0 to 9)	2.42 ± 1.15 (0.2 to 4.0)
2	Baseline	7.43 ± 1.59 (5 to 10)	6.23 ± 1.45 (4 to 9)	3.12 ± 0.68 (1.7 to 4.0)
	1 month	4.40 ± 1.79 (2 to 9)	3.50 ± 2.46 (0 to 9)	1.16 ± 0.99 (0.0 to 3.2)
	2 months	3.63 ± 1.38 (2 to 8)	2.80 ± 2.06 (0 to 7)	0.90 ± 0.82 (0.0 to 2.5)
	4 months	3.20 ± 1.47 (2 to 8)	2.27 ± 1.96 (0 to 7)	0.77 ± 0.71 (0.0 to 2.5)
	6 months	3.17 ± 1.58 (2 to 9)	1.87 ± 2.13 (0 to 8)	0.79 ± 0.69 (0.0 to 2.7)

Table 7 : PD, CAL et mSBI dans le groupe placebo (Groupe 1) et dans le groupe Smv + SRP (Groupe 2) à 0, 1, 2, 4 et 6 mois extrait de l'étude de Pradeep et Thorat, 2010(47)

Parameter	Visit	Group 1	Group 2	P Value
PD (mm)	1 month	1.73 ± 1.11*	3.03 ± 0.99*	0.001*
	2 month	1.66 ± 1.02*	3.80 ± 1.09*	0.001*
	4 month	1.66 ± 1.24*	4.23 ± 1.33*	0.001*
	6 month	1.20 ± 1.24*	4.26 ± 1.59*	0.001*
CAL gain (mm)	1 month	1.46 ± 1.73*	2.73 ± 1.70*	0.004*
	2 month	1.76 ± 1.90*	3.43 ± 1.71*	0.001*
	4 month	1.73 ± 1.98*	3.96 ± 1.75*	0.001*
	6 month	1.63 ± 1.99*	4.36 ± 1.92*	0.001*
Gingival index (mSBI)	1 month	1.30 ± 0.64*	1.95 ± 0.85*	0.001*
	2 month	1.07 ± 0.80*	2.21 ± 0.76*	0.001*
	4 month	0.70 ± 0.82*	2.35 ± 0.68*	0.001*
	6 month	0.50 ± 0.68*	2.32 ± 0.80*	0.001*

* Statistically significant at 5% level of significance ($P < 0.05$).

Table 8 : diminution de PD, CAL et mSBI dans le groupe placebo (Groupe 1) et dans le groupe Smv + SRP (Groupe 2) de T0 à 1, 2, 4 et 6 mois extrait de l'étude de Pradeep et Thorat, 2010(47)

D'après Pradeep, l'utilisation de la simvastatine en local sous forme de gel directement administré dans le défaut parodontal en complément d'un assainissement mécanique permet d'avoir des résultats post-traitement parodontal supérieurs à une instrumentation mécanique seule. Ces conclusions sont présentées dans la table 9. Concernant la profondeur de poche on note une diminution moyenne à 6mois de 4,26mm pour le groupe ayant reçu le gel de simvastatine contre seulement 1,20mm pour le groupe 1 n'ayant reçu qu'une instrumentation mécanique. Il en va de même pour le gain d'attache clinique, 4,36mm pour le groupe 2 à 6 mois contre 1,63mm pour le groupe 1.

On peut observer un déséquilibre notable entre les deux groupes et cela dès le 1^{er} mois de traitement : Diminution de la profondeur de poche de 3,03mm en moyenne et gain d'attache de 2,73mm pour le groupe 2 contre une diminution de la profondeur de poche de 1,73mm en moyenne et un gain d'attache de 1,46mm pour le groupe placebo.

Cependant il est important de pointer plusieurs limites. Tout d'abord il ne s'intéresse qu'à la simvastatine, on peut donc naturellement se demander ce qu'il en est des autres molécules. Et pour cela nous pouvons compter sur d'autres études plus récentes dont on parlera plus tard.

De plus les 60 patients du panel souffraient de parodontite chronique définie par les auteurs comme « ayant des poches parodontales modérées (PD= 5 à 6 mm ou CAL=4 à 6 mm soit n = 24) ou profondes (PD ≥7 mm ou CAL=6 à 9 mm ; soit n= 36) et une alvéolyse verticale au moins égale à 3mm, ce qui exclue les parodontites agressives (classification d'Armitage encore d'actualité lors de la réalisation de l'essai) et des parodontites de stade 1 selon la nouvelle classification de Chicago.

Enfin les seuls critères étudiés sont la profondeur de poche, la perte d'attache, l'indice de plaque et l'indice modifié de saignement sulculaire, d'autres critères auraient pu être étudiés pour avoir une information plus complète(47).

Forme d'administration

De plus, il nous faut revenir sur la forme d'administration des statines. Comme abordé précédemment, nous nous penchons sur l'application locale des différentes statines par injection dans le défaut osseux, dans la poche parodontale et non en systémique.

Afin d'expliquer ce choix, nous pouvons nous appuyer sur les données de la littérature. En effet, il est admis que l'administration systémique par voie orale de statines réduit l'inflammation parodontale. Cependant la faible dose résultante disponible pour les tissus après le premier passage hépatique les rend moins efficaces. (49)D'autre part, l'augmentation de la dose visant à décupler l'efficacité entraînerait des effets secondaires systémiques tels que la myopathie induite par les statines, l'hépatotoxicité, la néphrotoxicité, les manifestations pulmonaires, les manifestations ophtalmologiques, le risque d'hémorragie gastro-intestinale, et les manifestations buccales (sécheresse, démangeaisons, amertume et toux). Par conséquent, pour éviter ces effets secondaires, diverses stratégies d'application locale ont été testées. Cela permet une administration spécifique au site, réduisant ainsi la dose requise et la fréquence d'application, tout en améliorant la compliance du patient. Le développement et la sélection d'un support d'administration optimal pour les statines sont cruciaux car cela améliore la rétention des statines sur le site et agit comme un échafaudage pour la croissance et la différenciation cellulaire. Par conséquent, il doit être capable de résister à l'environnement oral, aux échanges continus de fluide à l'intérieur de la poche et à l'afflux salivaire. Plusieurs études montrent que les propriétés anti-inflammatoires des statines varient en fonction du type et de la dose de statine utilisée (50)(51) (52)(25)(20)(15).

L'application locale semble donc être la plus efficace, c'est Pradeep qui en 2010 propose la galénique d'un gel à base de méthylcellulose et de 1,2% de statine (47)

Periodontal bone effects of human RCT using local statins.

Study	N	Drug	Duration (months)	Outcome
Pradeep and Thorat [112]	60	Simvastatin	6	↑ Periodontal bone
Pradeep et al. [113]	72	Simvastatin	6	↑ Periodontal bone
Pradeep et al. [114]	38	Simvastatin	9	↑ Periodontal bone (type 2 diabetes)
Pradeep et al. [115]	60	Atorvastatin	9	↑ Periodontal bone

RCT, randomized controlled trials; N, number of subjects.

Table 9 : Effets de l'administration locale de statines sur l'os parodontal dans différents ECCR menés par Pradeep(47)

C'est au Government College of Pharmacy de Bangalore que le gel de statine que l'on retrouve dans la plupart des études citées aujourd'hui a été mis au point. Selon le protocole décrit par Thylin(53) et Pradeep(47), ce gel in situ de méthylcellulose est préparé en ajoutant la quantité requise de solvant biocompatible à une quantité précise de méthylcellulose. On le chauffe jusqu'à 50 (ou 60) degrés puis il est agité mécaniquement jusqu'à homogénéisation avant d'y incorporer le principe actif (statine préalablement définie). Après une dernière étape d'homogénéisation on obtient une phase homogène de polymère, de solvant et de statine.

Dans la documentation actuelle, seule l'étude de Chen(54) menée en 2021 utilise une forme d'administration différente. Ce choix a été fait afin de surmonter les difficultés propres à la délivrance locale de simvastatine dans la poche parodontale. C'est-à-dire compenser la faible solubilité dans l'eau de la simvastatine. Ainsi que de favoriser le targetting des tissus osseux par la simvastatine qui ne présente naturellement pas d'affinité pour ces tissus (propriétés ostéotropiques limitées). Son équipe et lui ont donc développé un hydrogel injectable, thermoréactif et ostéotrope (affinité avec le tissu osseux) à base de pluronic phosphorylé PF127 chargé en simvastatine. La simvastatine est la seule statine qu'ils ont testée pour le moment. Cependant cette composition de gel n'est pas représentée ailleurs dans la littérature.

Le PF127, également connu sous le nom de Pluronic F127 ou Poloxamer 407, est un copolymère tribloc composé d'oxyde de polyéthylène (PEO) et d'oxyde de polypropylène (PPO). Il a plusieurs caractéristiques expliquant l'intérêt que lui porte chen :

- La Thermoréactivité : le PF127 est thermosensible, ce qui signifie qu'il peut se comporter différemment selon la température. À basse température, il est soluble dans l'eau et forme une solution, tandis qu'à des températures plus élevées, il forme un gel.
- La Biocompatibilité : Il est biocompatible, ce qui le rend adapté pour des applications médicales et pharmaceutiques.

- La Solubilité : Il peut solubiliser des médicaments hydrophobes, augmentant ainsi leur biodisponibilité.

C'est pourquoi il est indiqué pour des applications cutanées, ophtalmiques et nasales ou pour la délivrance contrôlée de médicaments, en particulier ceux qui sont hydrophobes. Ce qui est le cas pour la simvastatine.

Enfin l'intérêt de ce gel Thermoréactif est qu'il change de phase en fonction de la température. Il est indiqué pour des applications de libération de médicaments à température corporelle(55).

Les rats traités avec l'hydrogel chargé en SMV ont montré une préservation significative de l'os parodontal par rapport aux témoins. Une réduction notable de l'inflammation a été observée dans les groupes traités avec la SMV. Une réduction moyenne de la profondeur des poches de 1,5 mm et une amélioration des niveaux d'attache clinique de 1,2 mm ont été observées dans le groupe traité par SMV. Les analyses histologiques ont révélé une amélioration significative de la régénération osseuse et de la résolution de l'inflammation dans le groupe traité avec l'hydrogel de Simvastatine.

L'étude soutient l'application clinique potentielle de cette nouvelle formulation de gel de simvastatine pour une meilleure gestion de la parodontite.

En ce qui concerne la concentration, nous retrouvons en grande majorité la formulation à 1,2% soit 1,2g de principe actif pour 100g de méthylcellulose dans la littérature(56)(57)(58)(59)(60). C'est pourquoi nous avons choisis ce critère d'inclusion de manière arbitraire.

Cette concentration permettrait de garantir l'efficacité du traitement sans avoir d'effets secondaires notables.

Malgré les propriétés anti-inflammatoires documentées des statines, une application locale à haute dose de statines provoque une inflammation considérable des tissus mous. (53)En conséquence, des études ont déterminé que la réduction de la dose de simvastatine de 2,2 mg à 0,5 mg réduisait l'inflammation sans compromettre son potentiel de croissance osseuse(61) (62)(53). En ce qui concerne les statines appliquées localement, la plupart des études cliniques ont examiné la dose de 1,2 % (principalement de l'atorvastatine, de la simvastatine et de la rosuvastatine). Par conséquent, d'autres doses devraient être testées pour comparer l'efficacité. (1)

Méthode d'administration :

D'après Pradeep : « Pour la standardisation, 0,1 ml de gel SMV préparé (1,2 mg/0,1 ml) a été injecté dans les poches parodontales à l'aide d'une seringue avec une canule bout mousse et sortie latérale. Aucun pansement parodontal n'a été appliqué après l'administration du médicament, car la formulation préparée diminue en viscosité, ce qui entraîne un gonflement et une occlusion de la poche parodontale »(47).

Dans toutes les études sélectionnées, le gel de statine est amené dans le défaut osseux à l'aide d'une seringue à sortie latérale comme décrit par Pradeep et Thorat, le gel est laissé dans la poche sans autre intervention.

Toujours grâce aux recherches préliminaires de Pradeep, nous savons que le fluide crévicaire sert de réservoir aux statines. On note donc une certaine rémanence et comme le montre la table 10 ci-après, la concentration de statine dans le fluide crévicaire est détectable jusqu'à 30 jours après l'administration. Cela suggère une libération contrôlée du médicament jusqu'au jour 30 comme on le voit sur la table 10(47).

Time	Concentration of SMV ($\mu\text{g/ml}$)
Baseline	0.00 \pm 0.00
2 hours	11.43 \pm 0.027
4 hours	9.49 \pm 0.40
6 hours	6.52 \pm 0.30
Day 1	6.12 \pm 0.11
Day 2	4.28 \pm 0.37
Day 7	2.46 \pm 0.36
Day 14	1.19 \pm 0.36
Day 21	0.77 \pm 0.12
Day 30	0.22 \pm 0.19

Table 10 : concentration de simvastatine mesurée dans le fluide crévicaire après administration et à différents intervalles, extrait de l'étude de Pradeep et Thorat, 2010(47)

b.Résultats

Résultats des revues systématiques et méta-analyses :

Les résultats des études sont présentés dans le tableau ci-après :

Ici DMP ou (W)MD désigne la Différence Moyenne Pondérée” (Weighted Mean Difference en anglais), une mesure statistique utilisée dans les méta-analyses pour comparer les différences moyennes entre deux groupes d'étude.

Étude	Caractéristiques de l'étude	Points clés méthodologiques	Résultats
<p>The Effect of Locally Delivered Statins on Treating Periodontal Intra-bony Defects: A Systematic Review and Meta-Analysis(63)</p> <p>Khaled Sinjab, Nouf Zimmo, Guo-Hao Lin, Ming-Pang Chung, Lu jain Shaikh, and Hom-Lay Wang</p> <p>Journal of Periodontology, 2017</p>	<p>Objectif : évaluer l'efficacité des statines en administration locale dans le traitement des défauts intra-osseux parodontaux.</p> <p>Méthode de recherche : Revue systématique et méta-analyse. Recherche électronique dans trois bases de données (PubMed, Embase, CINAHL) de 1965 à mars 2016 et recherche manuelle de journaux évalués par des pairs. 10 études, 8 ECR et 2 études prospective sont inclus.</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PD), gain d'attache clinique (CAL), comblement du défaut</p>	<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Publications de la littérature nationale et internationale évaluée par des pairs • Articles rédigés en anglais • Essais cliniques contrôlés randomisés (ECR) et études prospectives chez l'homme • Suivi de ≥ 6 mois ; 5) • ≥ 10 patients participant à l'étude • Articles rapportant des données sur les changements de la profondeur des défauts, la réduction de la PS, et/ou le gain de NAC. <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études animales • Absence de définition des critères d'inclusion et/ou d'exclusion absence 	<p>Amélioration significative du comblement du défaut osseux, de la réduction de la profondeur de poche (PD) et du gain d'attache clinique (CAL). Ces effets sont plus prononcés avec les statines synthétiques telles que la rosuvastatine (RSV) et l'atorvastatine (ATV) par rapport à la simvastatine (SMV)</p> <p><u>Comblement des défauts osseux</u> :DMP de 1,37 mm (IC 95% = 0,96 à 1,77 ; P <0,0001)</p> <p>SMV : 1,07 mm (IC 95% = 0,81 à 1,33 ; P <0,0001)</p> <p>ATV : 1,39 mm (IC 95% = -0,25 à 3,02 ; P = 0,10)</p>

	<p>osseux (DF), indice de plaque (PI), indice de saignement modifié du sulcus (MSBI).</p> <p>Déroulement : Les participants ont été traités par des applications locales de statines au niveau des sites parodontaux affectés, en association localement à un détartrage et un surfaçage radiculaire mécaniques (SRP). Ils ont été suivis pendant au moins 6 mois pour mesurer les paramètres cliniques.</p>	<p>d'informations spécifiques sur l'administration du médicament</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informations insuffisantes sur la thérapie adjuvante pendant la période de traitement • Études rétrospectives transversales, séries de cas ou rapports de cas. 	<p>RSV : 2,26 mm (IC 95% = 1,29 à 3,23 ; P <0,0001)</p> <p><u>Réduction de la PD</u>: DMP de 1,76 mm (IC 95% = 1,04 à 2,47 ; P <0,0001)</p> <p>SMV : 2.09 mm (95% CI = 1.05 to 3.13; P <0.0001),</p> <p>ATV : 0.44 mm (95% CI =-0.40 to 1.28; P = 0.30),</p> <p>RSV : 2.15 mm (95% CI = 1.00 to 3.30; P <0.0001)</p> <p><u>Gain de NAC</u> : DMP de 1,58 mm (IC 95% = 0,89 à 2,28 ; P <0,0001)</p> <p>SMV : 1.71 mm (95% CI = 0.78 to 2.64; P = 0.0003)</p> <p>ATV : 1.71 mm (95% CI = 0.78 to 2.64; P = 0.0003)</p> <p>RSV : 2.16 mm (95% CI = 0.90 to 3.42; P = 0.0008)</p>
<p>The effect of local and systemic statin use as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy—A systematic review and meta-analysis(52)</p> <p>Kristina Bertl, Arlinda Parllaku, Nikolaos Pandis,</p>	<p>Objectif : Évaluer l'efficacité des statines en administration locale et/ou systémique en tant qu'adjuvant à la thérapie parodontale non chirurgicale et/ou chirurgicale.</p> <p>Méthode de recherche : Recherche documentaire selon les lignes directrices PRISMA dans PubMed, Embase, et la</p>	<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Langue anglaise ou allemande • Études cliniques randomisées et prospectives évaluant les statines comme adjuvants à la thérapie parodontale • Groupes témoins appropriés • Suivi d'au moins 6 mois 	<p>Amélioration significative des paramètres cliniques et radiographiques par rapport au SRP seul : profondeur de poche résiduelle (PD), gain du niveau d'attache clinique (CAL), réduction de la profondeur du défaut radiographique (RDD).</p>

<p>Kare Buhlin, Björn Klinge, Andreas Stavropoulos</p> <p>Journal of Dentistry, 2017</p>	<p>Cochrane Library jusqu'en décembre 2016. Revue systématique et méta-analyse. 19 études cliniques (13 locales, 2 systémiques, 4 intra-chirurgicales) incluses.</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PD), gain d'attache clinique (CAL), réduction du défaut radiculaire résiduel (RDD), indice de plaque (PI), indice de saignement modifié du sulcus (MSBI), paramètres inflammatoires (CRP, IL-6).</p> <p>Déroulement : Les patients ont reçu soit des statines localement, soit par voie systémique en complément de la thérapie parodontale conventionnelle, avec un suivi d'au moins 6 mois pour évaluer les résultats cliniques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Minimum de 10 participants par groupe <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études observationnelles • Méthodologies hétérogènes • Études non contrôlées • Insuffisance d'information sur la thérapie adjuvante. 	<p>Pas d'amélioration significative avec l'administration systémique de statines par rapport au SRP seul.</p> <p>La Rosuvastatine (RSV) apparaît comme la statine la plus efficace pour l'application locale.</p> <p>Améliorations significatives des paramètres cliniques et radiographiques avec l'administration intra-opératoire de statines dans les traitements chirurgicaux comparé aux greffes osseuses ou PRF seuls.</p> <p><u>Réduction de la PD :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A 3 mois : WMD = 0.76(0.47, 1.06) avec 95% IC, I-squared=73.9% et p=0.000 • A 6 mois : WMD = 1.51(1.04,1.97) avec 95% IC, I-squared=91.3% et p = 0.000 • A 9 mois : WMD : 2.21(2.03,2.39) avec 95% IC, I-squared=0.0% et p = 0.951 <p><u>Gain d'attache clinique (CAL) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A 3 mois : WMD = 1.17(0.98, 1.37) avec 95% IC, I-squared=70.7% et p=0.000 • A 6 mois : WMD = 1.84(1.37,2.31) avec 95% IC, I-squared=95.3% et p = 0.000
--	--	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> A 9 mois : WMD : 2.42(2.16,2.68) avec 95% IC, I-squared=34.3% et p = 0.179 <p>Profondeur de poche (PD) de la baseline à la fin de l'étude : de 2,3 et 5,0 mm avec statines contre 3,2 et 6,5 mm dans les sites contrôles</p> <p>Niveau d'attache clinique (CAL) de la baseline à la fin de l'étude : de 1,1 et 4,7 mm avec statines contre 0,7 et 2,3 mm dans les sites contrôles.</p>
<p>The effect of statins on periodontal treatment—a systematic review with meta-analyses and meta-regression(64)</p> <p>Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz & Keity Taminski & Juliano Cavagni & Roger Keller Celeste & Patrícia Weidlich & Cassiano Kuchenbecker Rösing</p> <p>Clinical Oral Investigations, 2018</p>	<p>Objectif : Évaluer l'efficacité de l'administration locale de statines en adjuvant à la thérapie parodontale mécanique par rapport à la thérapie parodontale mécanique seule ou avec placebo.</p> <p>Méthode de recherche : Revue systématique de trois bases de données (PubMed, Embase, et Cochrane Library jusqu'à janvier 2018) pour les essais cliniques contrôlés utilisant des statines livrées localement ou systémiquement comme thérapie adjuvante unique au traitement parodontal mécanique. Méta-analyse des différences moyennes pondérées entre le début et 6 mois après le traitement parodontal pour CAL, PPD et</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> RCTs évaluant les statines administrées localement ou systématiquement en complément du traitement parodontal. Suivi d'au moins 6 mois. Minimum de 10 participants par groupe. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Études in vitro et animales. Suivi inférieur à 6 mois. Insuffisance d'information sur la thérapie adjuvante. 	<p>Amélioration significative de la profondeur de poche (PPD) avec simvastatine, rosuvastatine, et atorvastatine par rapport au SRP seul.</p> <p>Amélioration significative des défauts infraosseux (IBD) avec simvastatine et rosuvastatine. Gain de niveau d'attache clinique (CAL) significatif avec simvastatine.</p> <p>Pas de différence significative entre les statines pour PPD et IBD.</p> <p><u>Modifications de la Profondeur de Poche Parodontale (PPD)</u></p> <p>PPD à 6 mois : SMV : 2.90 ± 0.35, ATV : 3.06 ± 0.71, RSV : 3.90 ± 0.77</p> <p>WMD = 1,93 mm</p>

	<p>IBD. 12 essais contrôlés randomisés ont été inclus (RCT).</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PD), gain d'attache clinique (CAL), réduction du défaut osseux (DF), indice de plaque (PI), indice de saignement modifié du sulcus (MSBI).</p> <p>Déroulement de l'étude : Les participants ont été traités par des applications locales de statines ou par voie systémique en complément de la thérapie parodontale, avec un suivi allant jusqu'à 12 mois pour mesurer les paramètres cliniques.</p>		<p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 1,44; 2,41, P-value (test Q) : < 0,001 et I² (hétérogénéité) : 93,9%</p> <p><u>Modifications des Défauts Intra-osseux (IBD)</u></p> <p>IBD à 6 mois : SMV : 0.89 ± 0.35 , ATV : 1.37 ± 0.71, RSV : 1.93 ± 0.77</p> <p>WMD = 1,54 mm</p> <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 1,24; 1,84, P-value (test Q) : < 0,001 et I² (hétérogénéité) : 96,5%</p> <p>Rosuvastatine et simvastatine ont montré une résolution de l'IBD significativement plus importante comparé au groupe sans statine (p = 0,047 et p = 0,044, respectivement), mais pas de différences significatives entre les types de statines.</p> <p><u>Modifications du Niveau d'Attache Clinique (CAL)</u></p> <p>CAL à 6 mois : SMV : 2.02 ± 0.79, ATV : 2.56 ± 1.57, RSV : 3.01 ± 1.71</p> <p>WMD = 1,82 mm</p> <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 1,24; 2,41, P-value (test Q) : < 0,001 et I² (hétérogénéité) : 96,5%</p> <p>La Simvastatine a montré un gain de CAL significatif comparé aux groupes sans statine, ajusté pour l'année de</p>
--	--	--	---

			publication (p = 0,043), mais pas de différences significatives entre les types de statines.
<p>Locally applied statins as adjuvants to non-surgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis(65)</p> <p>Jonathan Meza-Mauricio & David Soto-Peñaloza & David Peñarrocha-Oltra & Jose Maria Montiel-Company & Daiane Cristina Peruzzo</p> <p>Clinical Oral Investigations, 2018</p>	<p>Objectif : Évaluer l'efficacité de l'administration locale de statines comme adjuvants au SRP, comparés au SRP seul ou avec placebo chez des patients atteints de parodontite chronique.</p> <p>Méthode de recherche : Revue systématique et méta-analyse. Recherche dans PubMed, Embase, et la Cochrane Library jusqu'à avril 2018. 15 articles ont été inclus dans la revue systématique dont 13 dans la méta-analyse</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine</p> <p>Paramètres étudiés : Gain d'attache clinique (CAL), Réduction de la profondeur de poche(PPD), Indice de saignement sulculaire modifié (mSBI), Profondeur du défaut intra-osseux (IBD).</p> <p>Déroulement de l'étude : Les participants ont été traités par des applications locales de statines en complément du détartrage et surfaçage radiculaire (SRP), avec un</p>	<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais contrôlés randomisés (ECR) et études croisées chez l'homme (≥ 18 ans). • Études ayant évalué l'utilisation locale des statines comme adjuvants au traitement non chirurgical par SRP (SRP + statines) chez les patients atteints de parodontite chronique (PC). • Patients témoins ayant reçu le même traitement non chirurgical par SRP soit seul, soit avec un placebo (SRP + placebo). • Études ayant rapporté quantitativement des paramètres parodontaux cliniques tels que le niveau d'attache clinique (CAL), la profondeur de poche parodontale (PPD), l'indice de saignement marginal simplifié (mSBI) et l'indice de défauts intra-buccaux (IBD), avec un suivi d'au moins 6 mois après la randomisation. • Études ayant inclus des individus atteints de maladies systémiques ou présentant des facteurs de risque (par exemple, diabète ou tabagisme). 	<p>Amélioration significative du CAL, réduction de PPD, amélioration de mSBI une diminution de l'IBD.</p> <p><u>Gain d'Attache Clinique (CAL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • À 3 mois : Gain CAL : MD = 1,09 mm <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 0,86 – 1,33, P-value (test Q) : < 0,000 et I² (hétérogénéité) : 98,6%</p> <ul style="list-style-type: none"> • À 6 mois : Gain CAL : MD = 1,84 mm <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 1,45 – 2,23, P-value (test Q) : < 0,000 et I² (hétérogénéité) : 99,4%</p> <p>Analyse par sous-groupes :</p> <p>3 et 6 mois : Pas de différences significatives détectées, avec I² > 90%</p> <p><u>Réduction de la Profondeur de Poche Parodontale (PPD)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • À 3 mois : Réduction PPD : MD = 0,95 mm <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 0,78 – 1,12, P-value (test Q) : < 0,000 et I² (hétérogénéité) : 94,1%</p>

	<p>suivi allant jusqu'à 6 mois pour mesurer les paramètres cliniques.</p>	<p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais cliniques contrôlés prospectifs sans randomisation. • Études de cas-témoins, séries de cas transversales et études de cas. Revues de littérature ou revues narratives. • Études sur animaux et in vitro. • Études incluant des patients atteints de parodontite agressive, ou dans lesquelles un adjuvant a été administré plus d'une semaine après le SRP. 	<ul style="list-style-type: none"> • À 6 mois : Réduction PPD : MD = 1,69 mm <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 1,37 – 2,04, P-value (test Q) : < 0,000 et I² (hétérogénéité) : 98,4%</p> <p>Analyse par sous-groupes :</p> <p>3 et 6 mois : Pas de différences significatives détectées, avec I² > 90%</p> <p><u>Indice Modifié de Saignement Sulculaire (mSBI)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • À 3 mois : Réduction mSBI : MD = 0,41 <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 0,28 – 0,54, P-value (test Q) : < 0,000 et I² (hétérogénéité) : 98,1%</p> <ul style="list-style-type: none"> • À 6 mois : Réduction mSBI : MD = 0,70 <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 0,57 – 0,84, P-value (test Q) : < 0,000 et I² (hétérogénéité) : 99,2%</p> <p>Analyse par type de statine :</p> <p>RSV (rosuvastatine) : Effet plus significatif comparé à ATV (atorvastatine) et SMV (simvastatine). Hétérogénéité : I² > 90%</p>
--	---	--	--

			<p><u>Réduction de la Profondeur des Défauts Intra-osseux (IBD)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> À 6 mois : Réduction IBD : MD = 1,48 mm <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 1,30 – 1,67, P-value (test Q) : < 0,000 et I² (hétérogénéité) : 99,0%</p> <p>Analyse par type de statine :</p> <p>RSV (rosuvastatine) : Effet légèrement plus grand détecté. Hétérogénéité : I² > 95%</p>
<p>Statins in Nonsurgical and Surgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis (66)</p> <p>K. Bertl, I. Steiner, N. Pandis, K. Buhlin⁶, Klinge, A. Stavropoulos</p> <p>Journal of Periodontal Research, 2018</p>	<p>Objectif : Évaluer l'effet des statines dans la thérapie parodontale non chirurgicale et chirurgicale.</p> <p>Méthode : Revue systématique et méta-analyse. Recherche électronique dans PubMed, Embase, et la Cochrane Library jusqu'à juin 2017. 15 études (RCT et études prospectives).</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PD), gain d'attache clinique (CAL), paramètres inflammatoires (CRP, IL-6), indice de plaque (PI), indice de saignement modifié du sulcus (MSBI).</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Études cliniques randomisées et prospectives évaluant les statines en thérapie parodontale. Groupes témoins appropriés. Suivi d'au moins 6 mois. Minimum de 10 participants par groupe. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Études in vitro et animales Études non contrôlées. Insuffisance d'information sur la thérapie adjuvante. Suivi inférieur à 6 mois. 	<p>Amélioration significative du niveau/quantité d'os alvéolaire, du niveau d'attache parodontale avec les statines et sans effets indésirables graves.</p> <p>Supériorité de l'Atorvastatine par rapport aux autres molécules.</p> <p><u>Réduction de la Profondeur de poche</u></p> <p>Administration locale : MD = 4,03mm</p> <p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 2,30 - 5,76, P-value : < 0,001, Hétérogénéité : I² = 87,5%, P < 0,001</p> <p>Administration systémique : MD = 2,17</p>

	<p>Déroulement de l'étude : Les patients ont été traités soit par des statines administrées localement, soit par voie systémique en complément de la thérapie parodontale conventionnelle, avec un suivi d'au moins 6 mois pour évaluer les résultats cliniques.</p>		<p>Avec Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 1,41 - 2,90, P-value : < 0,001, Hétérogénéité : I² = 78,9%, P < 0,001</p> <p><u>Gain d'attache clinique</u></p> <p>Application locale : MD = 3,67</p> <p>Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 2,33 - 5,00, P-value : < 0,001 , Hétérogénéité : I² = 65,5%, P = 0,013</p> <p>Administration systémique : MD = 2,94</p> <p>Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 1,98 - 3,90, P-value : < 0,001, Hétérogénéité : I² = 51,4%, P = 0,103</p>
<p>Does the adjunctive use of statins provide additional benefits to nonsurgical periodontal treatment? A systematic review and meta-analysis (36)</p> <p>L. M. B. Ambrósio, E. S. Rovai, D. I. Sendyk, M. Holzhausen, C. M. Pannuti</p> <p>Journal of Periodontal Research, 2018</p>	<p>Objectif : Évaluer si l'utilisation adjuvante des statines apporte des bénéfices au traitement parodontal non chirurgical.</p> <p>Méthode : Revue systématique et méta-analyse. Recherche dans Medline et la Cochrane Library jusqu'à novembre 2016. 10 essais contrôlés randomisés (RCT).</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PD), gain d'attache clinique (CAL).</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs évaluant les statines administrées localement en complément du SRP. • Suivi d'au moins 6 mois. • Minimum de 10 participants par groupe. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études in vitro et animales. • Suivi inférieur à 6 mois. • Insuffisance d'information sur la thérapie adjuvante. 	<p>Amélioration significative de la profondeur de poche (PD), du niveau d'attache clinique (CAL). Ces résultats sont retrouvés chez les patients en bonne santé générale, les patients fumeurs et les patients diabétiques.</p> <p><u>Réduction de la Profondeur de Poche</u></p> <p>WMD = 2,42 mm</p> <p>Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 2,17 - 2,66, P-value : 0,0009, Hétérogénéité : I² = 68%</p> <p>Sous-groupes : Indépendamment du sous-type de statine (atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine), une</p>

	<p>Déroulement de l'étude : Les participants ont reçu des applications locales de statines en complément du détartrage et surfaçage radiculaire (SRP), avec un suivi allant jusqu'à 9 mois pour mesurer les paramètres cliniques.</p>		<p>réduction significative de la profondeur de poche a été observée :</p> <p>WMD = 2,39 mm</p> <p>Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 2,11 - 2,67, P-value : < 0,00001, Hétérogénéité : I² = 79%</p> <p><u>Gain d'Attache Clinique</u></p> <p>WMD = 2,44 mm</p> <p>Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 2,15 - 2,73, P-value : < 0,00001 , Hétérogénéité : I² = 77%</p> <p>Sous-groupes : Indépendamment du sous-type de statine, un gain d'attache clinique significatif a été observé :</p> <p>WMD = 2,39 mm</p> <p>Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 2,09 - 2,69, P-value : < 0,00001, Hétérogénéité : I² = 83%</p> <p><u>Comparaison entre Atorvastatine et Rosuvastatine :</u></p> <p>La rosuvastatine offre une plus grande réduction de la profondeur de poche et du gain d'attache clinique.</p>
<p>Efficacy of statin delivery as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic</p>	<p>Objectif : Évaluer l'efficacité des statines administrées localement en complément du détartrage et surfaçage radiculaire (SRP) dans le traitement de la parodontite chronique.</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs évaluant les statines administrées localement en complément du SRP. • Suivi d'au moins 6 mois. 	<p>Amélioration significative de la profondeur de sondage (PD), du gain d'attache clinique (CAL) et du comblement des défauts osseux (BD) avec l'administration locale de</p>

<p>periodontitis: A meta-analysis (67)</p> <p>Zohaib Akram, Fahim Vohra, Fawad Javed</p> <p>Journal of Investigative and Clinical Dentistry, 2018</p>	<p>Méthode : Revue systématique et méta-analyse. Recherche dans PubMed, Embase, et la Cochrane Library jusqu'à janvier 2018. 10 essais contrôlés randomisés (RCT).</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PD), gain d'attache clinique (CAL), indice de plaque (PI), indice de saignement modifié du sulcus (MSBI).</p> <p>Déroulement de l'étude : Les participants ont été traités par des applications locales de statines en complément du SRP, avec un suivi allant jusqu'à 9 mois pour mesurer les paramètres cliniques.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Minimum de 10 participants par groupe. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études in vitro et animales • Suivi inférieur à 6 mois. • Insuffisance d'information sur la thérapie adjuvante. 	<p>statines combinée au SRP par rapport au SRP seul. Cela pour les 3 statines testées. La méta-régression a révélé que le type de statine avait un effet significatif en faveur de l'atorvastatine (P = 0,014)</p> <p>Atorvastatine (ATV)</p> <p><u>Réduction de PD</u> : WMD = -1,84, 95% CI : -2,56 à -1,12, P < 0,001</p> <p>Q-value = 39,3, P < 0,0001, I² = 87,28%</p> <p><u>Gain de CAL</u> : WMD = -2,31, 95% CI : -3,58 à -1,03, P < 0,001</p> <p>Q-value = 102,8, P < 0,0001, I² = 95,14%</p> <p><u>Comblement du défaut osseux</u> : WMD = -2,66, 95% CI : -3,92 à -1,39, P < 0,001</p> <p>Q-value = 93,1, P < 0,0001, I² = 94,63%</p> <p>Simvastatine (SMV)</p> <p><u>Réduction de PD</u> : WMD = -1,91, 95% CI : -2,27 à -1,55, P < 0,001</p> <p><u>Gain de CAL</u> : WMD = -1,91, 95% CI : -2,27 à -1,55, P = 0,001</p> <p>Q-value = 37,68, P < 0,0001, I² = 92,04%</p>
---	---	--	---

			<p><u>Comblement du défaut osseux</u> : WMD = -1,52, 95% CI : -2,20 à -0,85, P < 0,001` Q-value = 11,21, P = 0,01, I² = 73,25%</p> <p>Rosuvastatine (RSV)</p> <p><u>Réduction de PD</u> : WMD = -0,94, 95% CI : -1,32 à -0,55, P < 0,001 Q-value = 128,7, P < 0,0001, I² = 98,45%</p> <p><u>Gain de CAL</u> : WMD = -1,00, 95% CI : -1,41 à -0,60, P < 0,001 Q-value = 149,2, P < 0,0001, I² = 97,66%</p> <p><u>Comblement du défaut osseux</u> : WMD = -1,30, 95% CI : -1,80 à -0,79, P < 0,001 Q-value = 149,2, P < 0,0001, I² = 97,66%</p>
<p>The Application of Statins in the Regeneration of Bone Defects. Systematic Review and Meta-Analysis (68)</p> <p>Elisabet Roca-Millan , Beatriz González-Navarro , Keila Izquierdo-Gómez,</p>	<p>Objectif : Evaluer l'effet de l'application locale de statines dans la régénération des défauts osseux.</p> <p>Méthode : Revue systématique et méta-analyse. Recherche dans PubMed, Embase, Cochrane Library et Scielo</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études in vivo chez l'animal. • Analyse de l'effet des statines sur les défauts osseux non parodontaux. • Suivi d'au moins 4 semaines. • Minimum de 15 sujets par étude. <p>Critères d'exclusion :</p>	<p>Augmentation significative de la néo-formation osseuse, de la densité osseuse, de la cicatrisation osseuse et de l'expression de protéines morphogénétiques osseuses avec application locale de statines par rapport aux groupes placebo.</p> <p><u>Régénération Osseuse</u></p>

<p>Antonio Marí-Roig, Enric Jané-Salas, José López-López and Eugenio Velasco-Ortega</p> <p>Materials, 2019</p>	<p>jusqu'en février 2019. 15 études in vivo chez l'animal.</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Lovastatine, Rosuvastatine.</p> <p>Paramètres étudiés : Formation osseuse, densité osseuse, protéine morphogénétique osseuse 2 (BMP-2), facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), cellules endothéliales progénitrices (EPC), ostéocalcine.</p> <p>Déroulement de l'étude : Les études ont analysé l'effet de l'application locale de statines sur des modèles animaux avec des suivis variant entre 4 et 12 semaines pour évaluer les paramètres de régénération osseuse.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Études in vitro. • Suivi inférieur à 4 semaines. • Utilisation de greffes osseuses ou de substituts osseux autres que les statines. • Administration systémique de statines. 	<p>Simvastatine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • À 4-6 semaines après l'intervention : <p>Différence moyenne du pourcentage de régénération osseuse : 39,5%</p> <p>Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 22,2 à 56,9, P-value : < 0,001, Hétérogénéité : I² = 98,4%, P < 0,001.</p> <ul style="list-style-type: none"> • À 12 semaines après l'intervention : <p>Différence moyenne du pourcentage de régénération osseuse : 43,3%</p> <p>Intervalle de Confiance (IC) : 95% CI 33,6 à 52,9, P-value : < 0,001, Hétérogénéité : I² = 97,7%, P < 0,001</p> <p>Lovastatine :</p> <p>Formation osseuse : Différence moyenne = 35.4% (IC 95% = 24.1 à 46.7, p < 0.001).</p> <p>Densité osseuse : Augmentation significative par rapport aux groupes témoins).</p> <p>Rosuvastatine :</p>
--	---	---	--

			<p>Formation osseuse : Différence moyenne = 42.1% (IC 95% = 31.4 à 52.8, p < 0.001).</p> <p>Densité osseuse : Augmentation significative par rapport aux groupes témoins).</p>
<p>Contribution of Statins towards Periodontal Treatment: A Review (1)</p> <p>Catherine Petit, Fareeha Batool, Isaac Maximiliano Bugueno, Pascale Schwinté, Nadia Benkirane-Jessel, and Olivier Huck</p> <p>Mediators of Inflammation, 2019</p>	<p>Objectif : Évaluer les effets des statines en complément de la thérapie parodontale.</p> <p>Méthode : Revue systématique. Recherche dans PubMed, ScienceDirect, et recherches manuelles jusqu'à septembre 2018.</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PD), gain d'attache clinique (CAL), réduction de l'inflammation, augmentation de la densité osseuse.</p> <p>Déroulement de l'étude : Examens cliniques et précliniques évaluant l'effet des statines sur les résultats parodontaux.</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études cliniques randomisées et contrôlées, études de cohorte, et études longitudinales. • Patients diagnostiqués avec une parodontite chronique ou agressive. • Administration systémique ou locale de statines avec traitement parodontal non chirurgical ou chirurgical • Au moins un paramètre parodontal évalué (PD, CAL, perte osseuse, ou perte de dents). <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas de suivi. • Pas de traitement parodontal. • Revues, lettres et rapports de cas. 	<p>L'administration locale de statines, notamment l'atorvastatine et la simvastatine, en complément du détartrage et du surfaçage radiculaire, améliore significativement la réduction de la profondeur de poche (PD), le gain d'attache clinique (CAL) et le comblement des défauts intra-osseux (IBD) chez les patients sains.</p> <p>Pour l'administration systémique, certaines études montrant des améliorations significatives des paramètres parodontaux tandis que d'autres n'ont observé aucune différence notable par rapport aux groupes de contrôle.</p> <p>Simvastatine :</p> <p><u>Réduction de PD</u> : -1.23 mm (IC 95% = -1.57 à -0.89, p < 0.001).</p> <p><u>Gain de CAL</u> : 1.09 mm (IC 95% = 0.75 à 1.43, p < 0.001).</p> <p><u>Réduction de l'inflammation</u> :</p>

			<p>Baisse significative des niveaux de IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, et CRP</p> <p><u>Augmentation de la densité osseuse :</u></p> <p>Augmentation significative de BMP-2, VEGF, EPC, et ostéocalcine.</p> <p>Atorvastatine :</p> <p><u>Réduction de PD</u> : -1.28 mm (IC 95% = -1.62 à -0.94, p < 0.001).</p> <p><u>Gain de CAL</u> : 1.13 mm (IC 95% = 0.79 à 1.47, p < 0.001).</p> <p><u>Réduction de l'inflammation :</u></p> <p>Baisse significative des niveaux de IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, et CRP.</p> <p><u>Augmentation de la densité osseuse :</u></p> <p>Augmentation significative de BMP-2, VEGF, EPC, et ostéocalcine.</p> <p>Rosuvastatine :</p> <p><u>Réduction de PD</u> : -1.35 mm (IC 95% = -1.69 à -1.01, p < 0.001).</p> <p><u>Gain de CAL</u> : 1.20 mm (IC 95% = 0.86 à 1.54, p < 0.001)</p> <p><u>Réduction de l'inflammation :</u></p> <p>Baisse significative des niveaux de IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, et CRP.</p> <p><u>Augmentation de la densité osseuse :</u></p>
--	--	--	--

			Augmentation significative de BMP-2, VEGF, EPC, et ostéocalcine.
<p>The impact of simvastatin intervention on the healing of bone, soft tissue, and TMJ cartilage in dentistry: a systematic review and meta-analysis (69)</p> <p>Swati Gupta, Massimo Del Fabbro and Jia Chang,</p> <p>International Journal of Implant Dentistry, 2019</p>	<p>Objectif : Évaluer l'impact d'une thérapie à base de simvastatine sur la cicatrisation osseuse, des tissus mous et du cartilage de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM)</p> <p>Méthode : Revue systématique et méta-analyse. Recherche dans MEDLINE, Scopus, et Cochrane CENTRAL jusqu'en décembre 2017. 16 études (10 études animales et 6 études cliniques humaines).</p> <p>Molécule testée : Simvastatine.</p> <p>Paramètres étudiés : Probing Depth (PD), Clinical Attachment Level (CAL), densité osseuse, comblement osseux, réduction de l'inflammation.</p> <p>Déroulement de l'étude : Examens cliniques et radiographiques pour évaluer l'effet de la simvastatine administrée localement ou systématiquement dans diverses procédures dentaires, y compris les défauts intraosseux parodontaux, la régénération osseuse alvéolaire et la guérison des tissus mous.</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études contrôlées randomisées animales et humaines, ainsi que des études comparatives prospectives. • Études dans lesquelles la simvastatine est utilisée de manière complémentaire à un traitement parodontal non chirurgical conventionnel. • Suivi d'au moins 6 mois pour les études humaines. • Minimum de 10 participants pour les études humaines. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études ne traitant pas de cas cliniques originaux (revues, rapports techniques) 	<p>L'administration de simvastatine améliore les résultats thérapeutiques dans divers traitements oraux, y compris la régénération osseuse et des tissus mous, ainsi que la réduction de l'inflammation et la réparation du cartilage de l'ATM. Les mécanismes impliquent la stimulation de la formation osseuse, la promotion de la guérison des tissus mous, et l'augmentation de l'épaisseur du cartilage articulaire et condyalaire.</p> <p><u>Niveau d'Attache Clinique (CAL)</u></p> <p>Différence Moyenne = 1,50 mm (IC 95% : 1,19 à 1,82)</p> <p>Hétérogénéité : Tau² = 0,03 ; Chi² = 3,49, (P = 0,17) ; I² = 43%</p> <p><u>Réduction de la Profondeur de Poche (PD)</u></p> <p>Différence Moyenne = 2,01 mm (IC 95% : 1,41 à 2,61)</p> <p>Hétérogénéité : Tau² = 0,24 ; Chi² = 15,72, (P = 0,0004) ; I² = 87%</p> <p><u>Densité osseuse</u> : Augmentation significative de la densité osseuse observée dans les études animales et humaines, mesurée par densitométrie</p>

			<p>en niveaux de gris ou par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA) et représentée en mg/cm².</p> <p><u>Comblement osseux :</u></p> <p>Différence Moyenne = 1,40 mm (IC 95% : 0,99 à 1,81)</p> <p>Hétérogénéité : Tau² = 0,09 ; Chi² = 6,76, (P = 0,03) ; I² = 70%</p> <p>Les méthodes de quantification incluent des mesures histologiques et radiographiques de la hauteur et de la largeur de l'os nouvellement formé.</p> <p><u>Réduction de l'inflammation :</u></p> <p>Réduction significative des marqueurs inflammatoires tels que IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, et CRP.</p>
<p>The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies (70)</p> <p>Nikolaos Donos, Elena Calciolari, Nele Brussaers, Matteo Goldoni, Nagihan</p>	<p>Objectif : Évaluer l'efficacité de l'administration locale de diverses molécules combinée à la thérapie parodontale non chirurgicale (NSPT) dans la réduction de la profondeur de poche de sondage (PPD) chez les patients atteints de parodontite.</p> <p>Méthode : Revue systématique et méta-analyse. Recherche dans MEDLINE via OVID, EMBASE, Web of Science et The Cochrane Database jusqu'en février 2019.</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Essais contrôlés randomisés avec un suivi d'au moins 6 mois. • Adultes (≥18 ans) systématiquement sains diagnostiqués avec une parodontite. • Utilisation de modulateurs de l'hôte (inflammation, prébiotiques, probiotiques, antioxydants) en combinaison avec NSPT. <p>Critères d'exclusion :</p>	<p>Amélioration significative de la réduction de la profondeur de poche parodontale (PPD) dans les défauts infra-osseux après 6 mois d'administration locale de gels de statines à 1,2 %.</p> <p>Statines efficaces, particulièrement la rosuvastatine. Meilleures performances par rapport à certaines autres molécules (metformine)</p> <p><u>Statines</u></p>

<p>Bostanci, Georgios N. Belibasakis</p> <p>Journal of Clinical Periodontology, 2020</p>	<p>58 études.</p> <p>Molécules testées : Statines, doxycycline à faible dose sub-antimicrobienne (SDD), bisphosphonates, probiotiques, omega-3 acides gras polyinsaturés (PUFA), AINS.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche de sondage (PPD), gain d'attache clinique (CAL), indices de saignement, indices de plaque, modifications des défauts osseux radiographiques, volume et marqueurs du fluide gingival crévulaire (GCF), résultats rapportés par les patients.</p> <p>Déroulement de l'étude : Les études ont inclus des patients traités par NSPT combinée à des modulateurs de l'hôte administrés localement ou systématiquement avec des suivis d'au moins 6 mois.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Études non randomisées ou sans groupe placebo. • Suivi < 6 mois. • Moins de 10 patients par groupe pour les modulateurs systémiques ou moins de 10 sites par groupe pour les modulateurs locaux. • Débridement supra-gingival seulement ou instructions d'hygiène orale seulement. 	<p><u>Réduction de la profondeur de poche (PD) :</u></p> <p>6 mois : Différence moyenne = 1,83 mm (IC 95% : 1,31-2,36 mm), P < 0,001</p> <p>9 mois : Différence moyenne = 2,25 mm (IC 95% : 1,88-2,61 mm), P < 0,001</p> <p>Hétérogénéité : I² = 95,1% à 6 mois, I² = 65,4% à 9 mois</p> <p><u>Gain d'attache clinique (CAL) :</u></p> <p>Différence moyenne = 1,44 mm (IC 95% : 1,15-1,73 mm), P < 0,001, Hétérogénéité : I² = 43% (P = 0,17)</p> <p><u>Comblement du défaut osseux (BDD) :</u></p> <p>Différence moyenne = 1,40 mm (IC 95% : 1,17-1,63 mm), P < 0,001, Hétérogénéité : I² = 0% (P = 1,00)</p> <p><u>Comparaison des différentes statines :</u></p> <p><u>Profondeur de Poche (PD)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rosuvastatine 1,2% : Réduction de 3,03 ± 0,43 mm (à 6 mois) • Atorvastatine 1,2% : Réduction de 2,33 ± 0,48 mm (à 6 mois)
--	---	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> • Simvastatine 1,2% : Réduction de 4,26 ± 1,59 mm (à 6 mois) <p>Hétérogénéité : I² = 95,1% (6 mois), I² = 65,4% (9 mois), P-value : < 0,001</p> <p><u>Gain d'Attache Clinique (CAL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rosuvastatine 1,2% : Gain de 4,33 ± 0,54 mm (à 9 mois) • Atorvastatine 1,2% : Gain de 3,10 ± 0,75 mm (à 9 mois) • Simvastatine 1,2% : Gain de 4,36 ± 1,92 mm (à 6 mois) <p>Hétérogénéité : I² = 43% (6 mois), P-value : < 0,001</p> <p><u>Comparaison avec d'autres molécules testées</u></p> <p>Alendronate</p> <p>Profondeur de Poche (PD) : Réduction de 3,00 ± 0,57 mm (à 6 mois), Réduction de 4,10 ± 0,56 mm (à 12 mois)</p> <p>Gain d'Attache Clinique (CAL) : Gain de 2,50 ± 0,10 mm (à 6 mois), Gain de 3,77 ± 0,29 mm (à 12 mois)</p> <p>Metformine</p> <p>Profondeur de Poche (PD) : Réduction de 3,96 ± 0,66 mm (à 6 mois)</p>
--	--	--	---

			<p>Gain d'Attache Clinique (CAL) : Gain de $4,06 \pm 0,86$ mm (à 6 mois)</p> <p>Alendronate vs. Atorvastatine : Comparable réduction de PD</p> <p>Rosuvastatine vs. Metformine : Meilleurs résultats avec la rosuvastatine</p>
<p>Efficacy of locally delivered statins as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis (71)</p> <p>G. CECORO, A. PICCIRILLO, G. MARTUSCELLI, M. DEL FABBRO, M. ANNUNZIATA, L. GUIDA</p> <p>European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2021</p>	<p>Objectif : Évaluer l'efficacité des statines administrées localement en complément du détartrage et du surfaçage radiculaire (SRP) par rapport au SRP seul.</p> <p>Méthode : Revue systématique et méta-analyse. Recherche électronique et manuelle jusqu'en avril 2020.</p> <p>20 essais contrôlés randomisés (RCTs) inclus avec 1212 patients et 1289 défauts parodontaux au total.</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine.</p> <p>Paramètres étudiés : Gain d'attache clinique (CAL), réduction de la profondeur de poche de sondage (PD), réduction de l'indice de saignement sulculaire modifié (mSBI), réduction des défauts intra-osseux (IBD).</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs avec suivi d'au moins 3 mois. • Patients atteints de parodontite chronique ou agressive. • Utilisation de statines en complément du SRP. • Mesure des paramètres parodontaux tels que PD, CAL. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études non randomisées. • Utilisation systémique des statines. • Études utilisant les statines avec d'autres médicaments ou biomatériaux. • Suivi < 3 mois. 	<p>Améliorations significatives du gain d'attache clinique (CAL) et de la réduction de la profondeur de sondage (PD) avec administration locale de statines notamment l'atorvastatine et la rosuvastatine, par rapport au SRP seul.</p> <p><u>Réduction de la profondeur de poche de sondage (PD) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatine : 0.96 mm (IC 95% = 0.34 à 1.57, p = 0.002). • Atorvastatine : 1.28 mm (IC 95% = 0.88 à 1.68, p < 0.001). • Rosuvastatine : 1.48 mm (IC 95% = 0.98 à 1.98, p < 0.001). <p><u>Gain d'attache clinique (CAL) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatine : 0.85 mm (IC 95% = 0.42 à 1.28, p < 0.001). • Atorvastatine : 1.10 mm (IC 95% = 0.60 à 1.60, p < 0.001).

	<p>Déroulement de l'étude : Études randomisées avec SRP seul ou en combinaison avec des statines administrées localement. Les résultats ont été évalués à différents points de suivi, principalement à 6 mois.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Rosuvastatine : 1.27 mm (IC 95% = 0.77 à 1.77, p < 0.001). <p><u>Réduction de l'indice de saignement sulculaire modifié (mSBI) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatine : 0.40 mm (IC 95% = 0.10 à 0.70, p = 0.01). • Atorvastatine : 0.55 mm (IC 95% = 0.20 à 0.90, p = 0.003). • Rosuvastatine : 0.70 mm (IC 95% = 0.30 à 1.10, p < 0.001). <p><u>Réduction des défauts intra-osseux (IBD) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatine : 0.30 mm (IC 95% = 0.05 à 0.55, p = 0.02). • Atorvastatine : 0.45 mm (IC 95% = 0.15 à 0.75, p = 0.004). • Rosuvastatine : 0.60 mm (IC 95% = 0.25 à 0.95, p < 0.001).
<p>Statins with potential to control periodontitis: From biological mechanisms to clinical studies (72)</p> <p>Rafaela Durrer Parolina de Carvalho, Renato Correa Viana Casarin , Patricia Oliveira de Lima ,Karina Cogo-Müller</p>	<p>Objectif : Évaluer les effets et les mécanismes biologiques liés à l'administration locale de statines sur les cellules et tissus oraux.</p> <p>Méthode : Revue systématique. 20 essais contrôlés randomisés (RCTs) avec 1212 patients et 1289 défauts inclus.</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Rosuvastatine.</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs avec suivi d'au moins 3 mois. • Patients atteints de parodontite chronique ou agressive. • Utilisation de statines en complément du SRP. • Mesure des paramètres parodontaux tels que PD, CAL. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études non randomisées. • Utilisation systémique des statines 	<p>Amélioration significative de la profondeur de sondage et du niveau d'attache. ATV et RSV présentent des résultats supérieurs à SMV. Bénéfices observés sur les cellules osseuses et les tissus parodontaux, en modifiant les voies de signalisation et en réduisant l'activité des ostéoclastes et les marqueurs inflammatoires.</p> <p><u>Profondeur de poche (PD)</u></p>

<p>Journal of Oral Biosciences, 2021</p>	<p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche de sondage (PD), gain d'attache clinique (CAL), réduction de l'indice de saignement sulculaire modifié (mSBI), réduction des défauts intra-osseux (IBD).</p> <p>Déroulement de l'étude : Les patients ont reçu des statines administrées localement en complément du détartrage et surfaçage radiculaire (SRP).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Études utilisant les statines avec d'autres médicaments ou biomatériaux. • Suivi < 3 mois. 	<p>Réduction de 4 mm avec SMV 1.2% gel après 6 mois.</p> <p>Réduction supérieure avec ATV 1.2% gel après 9 mois.</p> <p><u>Niveau d'attache clinique (CAL)</u></p> <p>Gain significatif avec ATV 1.2% gel après 9 mois. Gain supérieur avec RSV comparé à ATV, même avec des défauts de furcation de classe II.</p> <p><u>Indice de saignement sulculaire modifié (mSBI)</u></p> <p>Réduction de l'indice de saignement gingival avec SMV 1.2% gel après 6 mois.</p> <p><u>Niveau d'Os Radiographique</u></p> <p>Comblement osseux de 32% avec les statines, comparé à 4% avec le placebo. Gain osseux alvéolaire significatif avec SRP+ATV, comparé au placebo.</p> <p>Réduction des niveaux d'interleukine-6 après 3 mois avec SMV 1.2% gel.</p> <p>Réduction de la mobilité dentaire et de la distance entre la crête osseuse</p>
--	---	--	--

			alvéolaire et la jonction ciment-émail avec SRP+ATV. Réduction significative des niveaux de TNFa et IL-6 avec ATV.
<p>Periodontal and Peri-Implant Diseases and Systemically Administered Statins: A Systematic Review(73)</p> <p>Federica Di Spirito, Luigi Schiavo, Vincenzo Pilone, Antonio Lanza, Ludovico Sbordone and Francesco D'Ambrosio</p> <p>Dentistry Journal, 2021</p> <p>Cette étude permet d'avoir un élément de comparaison entre l'administration locale et systémique</p>	<p>Objectif détaillé : Évaluer l'effet des statines administrées systématiquement sur les paramètres parodontaux autour des dents naturelles et des implants chez des sujets atteints de parodontite et de maladies péri-implantaires.</p> <p>Méthode de recherche : Revue systématique d'essais contrôlés randomisés. 7 études incluses.</p> <p>Paramètres étudiés : PPD, CAL, BOP, GI, PI, IL-1, IL-10, MPO, IL-6, perte osseuse.</p> <p>Déroulement de l'étude : Les patients ont reçu des statines administrées systématiquement en complément des traitements parodontaux standards.</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Sujets atteints de parodontite non traitée et de maladies péri-implantaires. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> Patients avec comorbidités, sous traitement antibiotique ou corticostéroïde, ou ayant subi un traitement parodontal récent. 	<p>Les statines administrées systématiquement peuvent améliorer la santé parodontale en réduisant l'inflammation et en favorisant l'ostéo-intégration. Les utilisateurs de statines présentaient généralement des valeurs de perte d'attache clinique (CAL) et de profondeur de sondage parodontal (PPD) plus faibles, ainsi que des indices de plaque (PI) et gingivaux (GI) réduits.</p> <p><u>CAL</u> : Parfois significativement inférieur chez les utilisateurs de statines</p> <p><u>PPD</u> : Généralement inférieur chez les utilisateurs de statines</p> <p><u>BoP</u> : Généralement inférieur chez les utilisateurs de statines</p> <p><u>GI, PI</u> : Parfois inférieurs chez les utilisateurs de statines</p> <p><u>IL-1B</u> : Généralement inférieur chez les utilisateurs de statines</p> <p><u>IL-10, MPO</u> : Plus élevé chez les utilisateurs de statines</p>

			<p>Effets bénéfiques : Réduction de l'inflammation parodontale et amélioration des paramètres parodontaux chez les utilisateurs de statines.</p> <p>Résultats discordants : Besoin de plus d'études, en particulier sur les tissus péri-implantaires et la perte osseuse alvéolaire.</p>
<p>New tendencies in non-surgical periodontal therapy (31)</p> <p>Alex Nogueira HAAS, Flavia FURLANETO, Eduardo José GAIO, Sabrina Carvalho GOMES, Daniela Bazan PALIOTO, Rogerio Moraes CASTILHO, Mariano SANZ, Michel Reis MESSORA</p> <p>Brazilian Oral Research, 2021</p>	<p>Objectif : Mettre à jour les preuves des nouvelles approches en thérapie parodontale non chirurgicale (NSPT) pour le traitement de la parodontite.</p> <p>Méthode : Revue systématique des études précliniques et cliniques.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PPD), gain d'attache clinique (CAL), indices de saignement (BOP), indices de plaque (PI), modifications des défauts osseux radiographiques, marqueurs inflammatoires.</p> <p>Déroulement de l'étude : Les études incluses ont évalué différentes approches thérapeutiques adjointes à la NSPT, telles que les statines, les probiotiques, les prébiotiques, les acides gras oméga-3 et -</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études cliniques et précliniques sur les nouvelles approches en NSPT. • Évaluation des paramètres parodontaux tels que PPD, CAL. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études sans groupe contrôle. • Suivi < 3 mois. 	<p>Les approches novatrices comme la thérapie photodynamique antimicrobienne (aPDT), les probiotiques, les statines, et les médiateurs pro-résolvants offrent des bénéfices supplémentaires limités par rapport au débridement sous-gingival seul. Amélioration significative de la profondeur des poches parodontales et du niveau d'attache clinique avec l'administration locale de statines combinée au SRP. Elles diminuent également la résorption osseuse et les marqueurs pro-inflammatoires tout en augmentant les médiateurs anti-inflammatoires.</p> <p>Statines :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction moyenne de 2,25 mm en profondeur de poche de sondage (PPD).

	<p>6, la thérapie à l’ozone, et la thérapie épigénétique.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Gain moyen de 2,19 mm en niveau d’attache clinique (CAL) à 9 mois. • Réductions plus importantes des LIO et LIR que le placebo à 6 mois. <p>Mais hétérogénéité très élevée, efficacité et prévisibilité des statines en tant qu’adjuvants au SRP mises en question</p> <p>Antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) : Aucun bénéfice clinique supplémentaire significatif par rapport au débridement sous-gingival seul.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction du saignement : jusqu’à 63% des sites. • Poches fermées : 74% (profondeur de poche de sondage (PPD) ≤ 4mm et pas de saignement au sondage (BOP)). <p>Probiotiques : Effets bénéfiques sur l’inflammation des tissus parodontaux.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réductions significatives de PPD à 3 et 12 mois avec utilisation de probiotiques comme adjuvants au traitement NSPT.
--	---	--	--

			<ul style="list-style-type: none"> • Réductions de PPD et gains de CAL lorsque les valeurs moyennes de PPD de base étaient ≥ 5 mm. <p>Pas de différence significative dans les niveaux de pathogènes parodontaux entre les groupes à 3 mois</p> <p>Prébiotiques/Probiotiques : En cours d'évaluation, potentiel pour équilibrer le microbiome oral et améliorer la santé parodontale.</p> <p>Études précliniques montrant des réductions de la destruction parodontale et des niveaux de TNF-α et IL-1β, augmentation de TGF-β.</p> <p>Omega-6 et Omega-3 :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction de la progression de la maladie parodontale. • Amélioration des résultats du traitement NSPT avec supplémentation en Omega-3 (réduction de la profondeur de poche et gain de niveau d'attache clinique (CAL)). • Association entre les concentrations plasmatiques élevées d'EPA et de DHA et des gains de CAL, moins de
--	--	--	---

			sévérité de la parodontite et un plus grand nombre de dents.
<p>Local drug delivery in the treatment of furcation defects: A systematic review and meta-analysis (74)</p> <p>Clinical Oral Investigations, 2023</p> <p>Georgios S. Chatzopoulos, Vasiliki P. Koidou, Lazaros Tsalikis</p>	<p>Objectif : Évaluer l'efficacité des traitements locaux administrés pour le traitement des lésions inter-radicaux.</p> <p>Méthode de recherche : Revue systématique et méta-analyse de RCTs.</p> <p>15 essais cliniques randomisés inclus</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Doxycycline, Chlorhexidine.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PPD), gain d'attache clinique (CAL), indices de saignement (BOP), indices de plaque (PI).</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs avec au moins 3 mois de suivi. • Patients avec des défauts de furcation. • Utilisation de traitements locaux en complément du SRP. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études non randomisées. • Études avec moins de 3 mois de suivi. 	<p>L'utilisation de l'alendronate, de la rosuvastatine, de l'acide borique et de la simvastatine en complément du détartrage et du surfaçage radiculaire (SRP) améliore significativement les résultats cliniques et radiographiques par rapport au SRP seul ou combiné avec un placebo. Réduction significative de la profondeur des poches parodontales (PPD), amélioration des niveaux d'attachement clinique vertical et horizontal et diminution de la profondeur des défauts osseux avec l'application locale de statines combinée au SRP par rapport au SRP seul.</p> <p><u>Indice de plaque</u> : Pas de différence significative entre les groupes test et contrôle.</p> <p><u>Indice de saignement</u> : Alendronate, rosuvastatine, acide borique, simvastatine, tétracycline (3 mois) mieux que SRP seul ou SRP + placebo.</p> <p><u>PPD (Probing Pocket Depth)</u> :</p>

			<p>Amélioration avec alendronate, rosuvastatine, acide borique, simvastatine, tétracycline (3 mois) comparé à SRP seul ou placebo.</p> <p><u>RVAL et RHAL (Relative Vertical and Horizontal Clinical Attachment Level):</u></p> <p>Bénéfice significatif avec alendronate, rosuvastatine, acide borique, simvastatine comparé à SRP seul ou placebo.</p> <p>Amélioration avec doxycycline dans les LIR de grade I (3 mois).</p> <p><u>Données radiographiques :</u></p> <p><u>Radiographic bone defect depth et defect depth reduction :</u></p> <p>Amélioration significative avec alendronate, rosuvastatine, acide borique, simvastatine comparé à SRP seul ou SRP + placebo.</p>
<p>Gels as adjuvant to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis(75)</p> <p>Pierre-Yves Gegout, Celine Stutz, Olivier Huck</p>	<p>Objectif : Évaluer l'efficacité des gels administrés localement comme adjuvants au détartrage et surfaçage radiculaire (SRP) en termes de réduction de la profondeur des poches parodontales (PPD) et du gain d'attache clinique (CAL).</p> <p>Méthode de recherche : Recherche systématique : PubMed/MEDLINE, Cochrane, Embase</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCTs avec au moins 3 mois de suivi. • Utilisation de gels chargés de médicaments en complément du SRP. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études non randomisées. 	<p>Améliorations cliniques significatives en termes de réduction de la profondeur des poches parodontales (PPD) après 3 mois de traitement pour les gels chargés de tétracyclines, macrolides, statines, metformine et hyaluronane</p> <p>Pas de bénéfices significatifs pour les gels chargés de chlorhexidine, métronidazole et bisphosphonates.</p>

<p>Heliyon, 2023</p>	<p>Critères : ECR, patients atteints de parodontite, comparaison SRP + gel adjuvant vs SRP seul/placebo, résultats en termes de PPD et CAL après au moins 3 mois. 77 articles inclus, 40 pour méta-analyse</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, Atorvastatine, Chlorhexidine, Metronidazole, Tétracycline.</p> <p>Paramètres étudiés : Réduction de la profondeur de poche (PPD), gain d'attache clinique (CAL), indices de saignement (BOP), indices de plaque (PI).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Études avec moins de 3 mois de suivi. 	<p><u>PPD Réduction à 3 mois</u></p> <p>Statines : -0.84 [-0.98, -0.70], p < 0.001</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatine : -0.75 [-0.87, -0.63], p < 0.001 • Simvastatine : -0.92 [-1.15, -0.70], p < 0.001 <p>Tétracyclines : -0.46 [-0.63, -0.29], p < 0.001</p> <p>Macrolides : -0.73 [-1.00, -0.45], p < 0.001</p> <p>Metformine : -1.47 [-1.71, -1.24], p < 0.001</p> <p>Hyaluronane : -1.61 [-2.31, -0.90], p < 0.001</p> <p>Chlorhexidine : -0.49 [-1.13, 0.14], p = 0.05 (non significatif)</p> <p>Métronidazole : -0.17 [-0.46, 0.12], p = 0.25 (non significatif)</p> <p>Bisphosphonates : -0.32 [-1.39, 0.75], p = 0.56 (non significatif)</p> <p><u>CAL Gain</u></p> <p>Statines : significatif</p> <p>Tétracyclines : significatif</p> <p>Macrolides : significatif</p> <p>Metformine : significatif</p> <p>Hyaluronane : significatif</p>
----------------------	---	---	---

			<p>Chlorhexidine : significatif dans certaines études</p> <p>Métronidazole : significatif dans certaines études</p> <p>Bisphosphonates : significatif dans certaines études</p> <p><u>Indice de plaque (PI)</u> : amélioration avec macrolides, statines</p> <p><u>Indice gingival (GI)</u> : amélioration avec macrolides, statines</p> <p><u>Saignement au sondage (BOP)</u> : amélioration avec macrolides, statines</p>
--	--	--	---

<p>Exploring the Synergistic Effect of Simvastatin in Oral Health Applications: A Literature Review (46)</p> <p>Sakshi Kabra , Nilima R. Thosar , Nishi S. Malviya</p> <p>Cureus, 2023</p>	<p>Objectif : Évaluer l'effet des statines sur la santé bucco-dentaire.</p> <p>Méthode de recherche : Revue de la littérature. Bases de données utilisées : Web of Science, SCOPUS, Google Scholar. Période de recherche : 1999-2020.</p> <p>Molécules testées : Simvastatine, utilisée en différentes concentrations et formulations pour évaluer ses effets sur la santé buccodentaire.</p> <p>Gel PLGA : 1 mg/ml (Wu et al.), Gel de Chitosane : 2.5% (Sherif et al.), Combinée avec Alendronate-Cyclodextrine : 0.5 mg (Killeen et al.), Beta-TCP Granules : 0.1 mg par 14 mg de beta-TCP (Gouda et al.)</p> <p>Paramètres étudiés : Régénération de la pulpe et de la dentine, formation osseuse, cicatrisation, densité osseuse alvéolaire, mouvement orthodontique, fonction des glandes salivaires, ostéointégration des implants.</p>	<p>Critères d'inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études effectuées sur des sujets animaux ou humains. • Articles publiés en anglais. <p>Critères d'exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Études moléculaires in vitro • Applications de simvastatine autres que pour la santé buccodentaire. 	<p>La simvastatine favorise la régénération de la dentine et de la pulpe, améliore la formation osseuse, accélère la cicatrisation muqueuse, réduit la résorption de l'os alvéolaire post-extraction, prévient les mouvements dentaires orthodontiques, améliore la fonction des glandes salivaires et facilite l'ostéointégration des implants.</p> <p><u>Régénération de la Dentine et des Cellules Souches de la Pulpe</u></p> <p>Mécanisme : BMP-2, angiogenèse, neurogenèse. Effet : Différenciation odontogénique, synthèse de dentine réparatrice.</p> <p><u>Formation Osseuse</u></p> <p>Mécanisme : BMP-2, inhibition de l'apoptose des ostéoblastes.</p> <p><u>Cicatrisation muqueuse</u></p> <p>Effets : Anti-inflammatoire, anti-bactérien, stimulation angiogénèse.</p> <p><u>Formation Osseuse Alvéolaire</u></p> <p>Régénération osseuse alvéolaire, augmentation de 46% de la hauteur alvéolaire (modèle de rat).</p> <p><u>Mouvement Dentaire Orthodontique</u></p> <p>Effets : Prévention de la résorption osseuse, réduction de la réouverture de l'espace orthodontique.</p> <p><u>Fonction des Glandes Salivaires</u></p> <p>Effet : Propriétés radioprotectrices, amélioration de la fonction salivaire après irradiation.</p>
--	--	---	---

			<u>Ostéo-intégration des Implants</u> Effet : Dépôt de nouvel os autour des implants, augmentation de la densité minérale osseuse.
--	--	--	---

Table 11 : Synthèse des méta-analyses abordant les effets cliniques du traitement par administration locale
De statine sur la cicatrisation parodontale

Résultats des études cliniques individuelles :

Maintenant que nous avons fait un tour d'horizon de la littérature concernant l'intérêt de la prescription des statines en local en tant qu'adjuvant au traitement parodontal non chirurgical, intéressons-nous à certains cas particuliers. Les résultats des études sont présentés dans le tableau ci-après :

Étude	Caractéristiques de l'étude	Points clés méthodologiques	Résultats
<p>1.2% Rosuvastatin and 1.2% Atorvastatin Gel Local Drug Delivery and Redelivery in the Treatment of Class II Furcation Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial(76)</p> <p>Shruti Garg and A.R. Pradeep</p> <p>Journal of Periodontology, 2017</p>	<p><u>Objectif</u> : évaluer l'efficacité des gels à 1,2 % de RSV et à 1,2 % d'ATV en administration et réadministration locale, en complément du détartrage et du surfaçage radiculaire (SRP) pour le traitement des défauts de furcation de classe II.</p> <p>Essai clinique contrôlé randomisé, étude longitudinale triple-aveugle de 9 mois.</p> <p><u>Durée</u> : de juin 2015 à mars 2016.</p>	<p><u>Population</u> : 90 patients (choisis parmi les patients ambulatoires du département de parodontologie du Government Dental College and Research Institute de Bangalore) présentant des défauts de furcation de classe II mandibulaire, une profondeur de sondage (PD) de ≥ 5 mm et une PD horizontale de ≥ 3 mm, et n'ayant pas d'antécédents de traitement antibiotique ou parodontal au cours des 6 derniers mois, ont été inclus dans l'étude. Les patients atteints de toute maladie systémique connue, d'allergie aux statines, consommant de l'alcool ou du tabac, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes, ont été exclus de l'étude.</p> <p><u>Déroulement</u> : Ils ont été répartis aléatoirement en trois groupes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) SRP avec gel placebo (groupe 1) 2) SRP avec gel de RSV à 1,2 % (groupe 2) 3) SRP avec gel d'ATV à 1,2 % (groupe 3). <p>Les paramètres cliniques et radiographiques ont été enregistrés au départ et après 6 mois.</p>	<p>Amélioration significative de tous les paramètres cliniques et réduction significative de la profondeur du défaut (BDD), de la profondeur de poche (PD), amélioration significative du niveau d'attache clinique vertical et horizontal (CAL) dans le groupe RSV par rapport au groupe ATV dans le traitement des défauts de furcation mandibulaires. Le gel de RSV à 1,2% améliore de manière significative tous les paramètres cliniques par rapport au gel d'ATV lorsqu'il est utilisé en complément du SRP pour traiter les défauts de furcation mandibulaire de classe II.</p> <p><u>PI et mSBI</u> :</p> <p>Amélioration statistiquement significative dans le groupe RSV par rapport au groupe ATV à 6 et 9 mois ($P < 0,05$).</p> <p><u>Réduction de PD, RHCAL et RVCAL</u> :</p> <p>Réduction statistiquement significative observée dans les groupes 2 et 3 par rapport au groupe témoin.</p> <p>Différence significative par rapport à la baseline pour PD, RVCAL et RHCAL dans les groupes RSV et ATV.</p> <p><u>Profondeur du défaut osseux (BDD)</u> :</p> <p>Réduction plus grande à 6 (2,89mm) et 9 mois(2,43mm) dans le groupe RSV et dans le groupe ATV (1,06mm-0,43mm, 1,42mm-</p>

		<p>Les gels ont été réadministrés dans les sites respectifs lors d'un rendez-vous de suivi à 6 mois. Tous les paramètres cliniques et radiographiques ont été enregistrés à nouveau après 3 mois.</p> <p><u>Paramètres étudiés</u> : Indice de saignement sulculaire modifié (mSBI), indice de plaque totale (PI), Profondeur de sondage (PD), Niveau d'attache clinique vertical relatif (RVCAL), Niveau d'attache clinique horizontal relatif (RHCAL), réduction de la profondeur du défaut (DDR).</p>	<p>0,4mm) par rapport au groupe placebo (0,196mm-0,150mm, 0,213mm-0,16mm).</p> <p><u>Réduction du défaut osseux</u> :</p> <p>Significativement plus élevé dans le groupe RSV (30,80% ± 8,35%, 61,86% ± 6,76%) et le groupe ATV (25,54% ± 8,89%, 34%) par rapport au groupe placebo (4,85% ± 3,66%, 4,97% ± 3,62%) à 6 et 9 mois.</p>
<p>Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial(77)</p> <p>Avani R. Pradeep, Dharmendra</p>	<p><u>Objectif</u> : évaluer et comparer l'efficacité des gels à 1% d'ALN et à 1,2% d'ATV en administration locale, en complément du détartrage et du surfaçage radiculaire (SRP) pour le traitement des défauts infraosseux chez les patients atteints de parodontite chronique.</p>	<p><u>Population</u> : 99 patients (choisis parmi les patients ambulatoires du département de parodontologie du Government Dental College and Research Institute de Bangalore), présentant une parodontite chronique généralisée, avec des poches parodontales les plus profondes ≥ 5 mm ou des pertes d'attache clinique (CAL) ≥ 4 à 6 mm et une perte osseuse verticale ≥ 3 mm sur les radiographies périapicales intra-orales, sans antécédent de traitement parodontal ou d'utilisation d'antibiotiques au cours des 6 mois précédents, ont été inclus dans l'étude. Les patients atteints d'une maladie systémique connue, avec une allergie connue ou suspectée au groupe des bisphosphonates/ALN et au groupe des</p>	<p>Amélioration significative de la profondeur de sondage (PD), du gain d'attache clinique (CAL), et de la réduction du pourcentage de profondeur de défaut (DDR%) avec application locale de gels d'alendronate (ALN) à 1% et d'atorvastatine (ATV) à 1,2% par rapport au placebo. Le gel ALN a démontré une amélioration significativement plus importante de ces paramètres par rapport au gel ATV, en particulier aux intervalles de 6 et 9 mois.</p> <p><u>Indice de plaque totale (PI)</u> :</p> <p>Amélioration dans les trois groupes, mais aucune différence significative à 3, 6 et 9 mois.</p> <p><u>Indice de saignement sulculaire modifié (mSBI)</u> :</p> <p>Réduction significative à 6 et 9 mois pour 1% d'ALN par rapport au placebo (P < 0,05).</p>

<p>Kanoriya, Sandeep Singhal, Vibhuti Garg, Balaji Manohar & Anirban Chatterjee</p> <p>Journal of Investigative and Clinical Dentistry, 2017</p>	<p>Essai clinique contrôlé randomisé, étude interventionnelle longitudinale double aveugle, en groupes parallèles de 9 mois.</p> <p><u>Durée</u> : juillet 2014 à mars 2015.</p>	<p>statines/ATV, sous thérapie systémique aux bisphosphonates/ALN et aux statines/ATV, atteints de parodontite agressive, utilisant du tabac sous toute forme, alcooliques, patients immunodéprimés, et femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus. N=99 après exclusion.</p> <p><u>Déroulement</u> : Ils ont été répartis aléatoirement en trois groupes :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) SRP avec gel placebo (groupe 1) 2) SRP avec gel de ALN à 1% (groupe 2) 3) SRP avec gel d'ATV à 1,2 % (groupe 3). <p><u>Paramètres étudiés</u> : Les paramètres cliniques (indice de plaque, indice de saignement sulculaire modifié, profondeur de sondage (PD) et niveau d'attache clinique (CAL)) ont été enregistrés au départ, à 3, 6 et 9 mois. La profondeur du défaut infraosseux (IBD) et la réduction de la profondeur du défaut (DDR%) ont été calculées sur des radiographies standardisées à 6 et 9 mois.</p>	<p><u>Profondeur de sondage (PD) et gain d'attache clinique (CAL) :</u></p> <p>Réduction plus grande dans les groupes à 1,2% d'ATV et 1% d'ALN à 3, 6 et 9 mois par rapport au placebo (P < 0,05).</p> <p><u>Profondeur du défaut infraosseux (IBD) :</u></p> <p>Réduction plus grande à 6 et 9 mois dans les groupes à 1,2% d'ATV et 1% d'ALN par rapport au placebo (P < 0,05).</p> <p><u>ATV vs ALN :</u></p> <p>ALN montre une amélioration significative du PD et du CAL à 3 et 6 mois, avec un gain plus élevé à 6 et 9 mois (P < 0,05).</p>
<p>Subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in the treatment of chronic</p>	<p><u>Objectif</u> : évaluer l'efficacité de l'administration locale de 1,2 % d'atorvastatine (ATV)</p>	<p><u>Population</u> : 71 fumeurs atteints de parodontite chronique ont été sélectionnés dans la section des patients externes du Département de parodontologie du Government Dental College and Research</p>	<p>Réduction significativement plus importante de la profondeur de poche de sondage (PD), du gain d'attache clinique (CAL) et de la réduction de la profondeur des défauts osseux infraosseux dans le groupe traité avec l'ATV par rapport au groupe placebo à 3, 6 et 9 mois.</p>

<p>periodontitis among smokers: a randomized, controlled clinical trial(58)</p> <p>Minal Kumari, Santosh S. Martande & Avani R. Pradeep</p> <p>Journal of Investigative and Clinical Dentistry, 2017</p>	<p>en complément du détartrage et du surfaçage radiculaire (SRP) dans le traitement des défauts infraosseux chez les patients fumeurs atteints de parodontite chronique.</p> <p>Essai clinique contrôlé randomisé, étude interventionnelle longitudinale de 9 mois.</p> <p><u>Durée</u> : de mars 2012 à février 2013</p>	<p>Institute à Bangalore, en Inde. Les patients en bonne santé avec une parodontite chronique (profondeur de sondage (PD) \geq 5 mm ou un niveau d'attache clinique (CAL) \geq 4 mm et une perte osseuse verticale \geq 3 mm), sans antécédent de traitement parodontal ou d'utilisation d'antibiotiques au cours des 6 mois précédents, ont été inclus. Les antécédents tabagiques ont été obtenus à l'aide d'un questionnaire. Aucune tentative n'a été faite pour valider les antécédents tabagiques par des mesures telles que les taux de cotinine sérique. Un patient était classé comme fumeur actuel s'il fumait plus de 10 cigarettes par jour régulièrement depuis au moins 5 ans. Les anciens fumeurs, c'est-à-dire les patients qui avaient précédemment été fumeurs mais avaient arrêté cette habitude, ainsi que les non-fumeurs, ont été exclus. Les patients atteints de maladies systémiques connues, d'allergie connue ou suspectée à l'ATV, ceux sous thérapie systémique à l'ATV/statine, les patients atteints de parodontite agressive, utilisant du tabac sous toute forme autre que les cigarettes, les alcooliques, les patients immunodéprimés, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes, ont été exclus de l'étude.</p>	<p><u>Indice de Plaque (IP)</u></p> <p>Amélioration dans les deux groupes pour le site spécifique et l'ensemble de la bouche.</p> <p><u>Indice de Saignement Modifié (mSBI)</u></p> <p>Au début de l'étude : Aucune différence significative entre les groupes.</p> <p>À 3, 6 et 9 mois : Diminution significative dans le groupe ATV par rapport au placebo (P < 0,05).</p> <p><u>Paramètres Cliniques (PD et CAL)</u></p> <p>Au début de l'étude : Aucune différence significative entre les groupes.</p> <p>À 3, 6 et 9 mois : Réduction significative de la PD et gain de CAL dans le groupe ATV par rapport au placebo (P < 0,05).</p> <p><u>Paramètre Radiographique (IBD)</u></p> <p>À 6 et 9 mois : Réduction moyenne significative de l'IBD dans le groupe ATV par rapport au placebo.</p> <p><u>Réduction en Pourcentage de la Profondeur du Défaut Radiographique</u></p> <p>À 6 et 9 mois : Groupe ATV : 30,24% et 32,15%</p>
--	---	--	---

		<p><u>Déroulement</u> : Ils ont été répartis aléatoirement en trois groupes :</p> <p>1) SRP avec gel placebo (groupe 1)</p> <p>2) SRP avec gel de ATV à 1,2 % (groupe 2)</p> <p><u>Paramètres étudiés</u> : l'indice de saignement sulculaire modifié, la profondeur de sondage et le niveau d'attache clinique ont été enregistrés au départ avant le SRP, puis à 3, 6 et 9 mois. Le pourcentage de réduction de la profondeur du défaut radiographique a été déterminé à l'aide d'un logiciel assisté par ordinateur.</p>	<p>Groupe Placebo : 2,83% et 3,36%</p> <p>Cela suggère une amélioration significative de la santé gingivale et du support osseux parodontal dans le groupe ATV par rapport au placebo.</p>
<p>Comparative evaluation of subgingivally delivered 1.2% rosuvastatin and 1% metformin gel in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial(57)</p> <p>Dileep Pankaj Iphita Sahu Ida</p>	<p><u>Objectif</u> : explorer et comparer l'efficacité clinique de la rosuvastatine à 1,2 % (RSV) et du gel de metformine à 1 % (MF) administrées localement comme adjuvants au détartrage et surfaçage radiculaire (SRP) dans le traitement des défauts intra-osseux chez les patients atteints de</p>	<p><u>Population</u> : 90 patients atteints de parodontite chronique ont été recrutés volontairement dans la section des consultations externes du Département de Parodontologie du Government Dental College and Research Institute (GDCRI) à Bengaluru. Les critères d'inclusion pour cette étude sont les suivants : patients atteints de parodontite chronique avec des poches parodontales modérées à profondes (profondeur de sondage (PD) \geq 5 mm et perte d'attache clinique (CA) $>$ 3 mm) sans antécédents de traitement parodontal ou antibiotique au cours des 6 derniers mois. Les critères d'exclusion pour l'étude sont les patients avec des maladies systémiques, sous traitement systémique par Statines/MF,</p>	<p>Les gels de rosuvastatine (RSV) à 1,2% et de metformine (MF) à 1% administrés localement ont amélioré les indices cliniques (réduction de la profondeur des poches, gain d'attache clinique) et le comblement osseux par rapport au gel placebo.</p> <p>Résultats significativement meilleurs (réduction de la profondeur des poches et de gain d'attache clinique) avec le gel de RSV qu'avec avec le gel de MF. Aucun effet indésirable notable.</p> <p><u>Indice de Plaque (IP)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration observée dans tous les groupes. • Aucune différence statistiquement significative aux intervalles de 6 et 12 mois. <p><u>Indice de Saignement Modifié (mSBI)</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas de différence significative au départ.

<p>Grace Kurian A. R. Pradeep</p> <p>Journal of Periodontology, 2018</p>	<p>parodontite chronique.</p> <p>Essai clinique contrôlé randomisé, étude interventionnelle monocentrique, parallèle, randomisée et triple aveugle d'une durée de 12 mois.</p> <p><u>Durée</u> : de février 2016 à février 2017.</p>	<p>allergie connue ou suspectée aux Statines/MF, individus immunodéprimés, femmes allaitantes ou enceintes, individus utilisant toute forme de tabac, et les alcooliques.</p> <p><u>Déroulement</u> :</p> <p>Groupe 1 : SRP + Placebo N=30</p> <p>Groupe 2 : SRP + RSV N=30</p> <p>Groupe 3 : SRP + Metformine N=30</p> <p><u>Paramètres étudiés</u> : Les paramètres cliniques : indice modifié de saignement sulculaire (mSBI), indice de plaque (PI), profondeur de sondage (PD), niveau d'attache clinique (CAL), ont été enregistrés à trois étapes de l'évaluation clinique.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution significative dans les groupes RSV et MF par rapport au placebo à 6 et 12 mois ($P < 0,05$). <p><u>Paramètres Cliniques (PD et CAL) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas de différence significative au départ. • Diminution significative de la PD et du CAL dans les groupes RSV et MF par rapport au placebo à 6 et 12 mois. • Réduction significativement plus grande de la PD dans les groupes RSV et MF à 6 et 12 mois par rapport au placebo. <p><u>Paramètre Radiographique (IBD) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Réduction moyenne significative à 6 et 12 mois dans les groupes RSV et MF par rapport au placebo. <p><u>Réduction du Défaut Radiographique (DDR) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Groupes RSV et MF ont affiché un DDR% significativement plus élevé que le placebo. • Réduction significative des valeurs de PD et de CAL dans les groupes RSV et MF par rapport au placebo entre la baseline et les intervalles de 6 et 12 mois. <p><u>Comparaison RSV vs MF :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RSV a montré une amélioration significative de la PD et du CAL ($P < 0,05$) aux intervalles de 6 et 12 mois. • DDR significativement plus élevé dans le groupe RSV aux intervalles de 6 et 12 mois par rapport au MF.
--	--	--	---

<p>Effect of locally applied simvastatin on clinical attachment level and alveolar bone in periodontal maintenance patients: A randomized clinical trial(13)</p> <p>Amy C. Killeen Lauren E. Krell Mattie Bertels Mary M. Christiansen Laura Robin L. Anderson Robin L. Hattervig Kaeli K. Samson Dong Wang Richard A. Reinhardt</p> <p>Journal of Periodontology, 2022</p>	<p><u>Objectif</u> : Déterminer si l'application locale de simvastatine (SIM), combinée à un décollement minimal de la papille et au surfaçage radiculaire (SRP), est efficace pour améliorer le niveau d'attache clinique (CAL), réduire la profondeur de sondage (PD) et augmenter la hauteur de l'os interproximal (IBH) dans les poches parodontales persistantes de 6 à 9 mm chez les patients recevant une thérapie de maintenance parodontale.</p> <p>Étude interventionnelle, parallèle</p>	<p><u>Population</u> : 50 patients atteints de parodontite de stade III, grade B, présentant une profondeur de poche interproximale (PD) de 6 à 9 mm avec des antécédents de saignement au sondage (BOP) ont été inclus</p> <p>Les patients suivaient une thérapie de maintenance parodontale (PMT) au Centre dentaire de l'Université du Nebraska Medical Center (UNMC) à Lincoln, Nebraska, ou dans des cabinets privés à Grand Island et Lincoln, Nebraska.</p> <p>Les critères d'inclusion suivants ont été utilisés : Âge de 40 à 85 ans; Diagnostic de parodontite de stade III, grade B; un site présentant une profondeur de poche parodontale (PD) interproximale de 6 à 9 mm, une marge gingivale libre au niveau ou apicale à la jonction cémento-émail (CEJ) avec des antécédents de saignement au sondage (BOP) sans défaut osseux vertical $\geq 1,5$ mm ou poche circonférentielle ; Bonne santé systémique générale ; Antécédents de thérapie de maintenance parodontale (PMT). Consentement signé pour participer à cette étude de 12 mois.</p> <p>Les critères d'exclusion étaient : Maladies systémiques ayant un impact significatif sur l'inflammation parodontale et le remodelage</p>	<p>L'ajout de SIM a amélioré de manière significative le niveau d'attache clinique (CAL), réduit la profondeur de poche (PD), et diminué le saignement au sondage (BOP) comparé au traitement PR/RP seul. Les deux groupes ont présenté des améliorations cliniques, mais les améliorations étaient plus prononcées dans le groupe traité avec SIM/MCL. Il n'y a pas eu de différence significative dans la hauteur de l'os interproximal (IBH) entre les groupes.</p> <p>Les deux groupes PR/RP+SIM/MCL et PR/RP+MCL ont respectivement montré des améliorations des résultats cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • CAL : $-1,9 \pm 0,3$ mm, $p < 0,0001$; $-1,0 \pm 0,3$ mm, $p < 0,003$ • PD : $-2,3$ mm $\pm 0,3$, $p < 0,0001$; $-1,3$ mm $\pm 0,3$, $p < 0,0001$ • BOP : $-58,7$ % ; $-41,7$ %, $p < 0,05$) • stabilité de l'IBH ($-0,2 \pm 0,12$, $-0,4 \pm 0,2$, $p = 0,22$) du début de l'étude à 12 mois après la thérapie. <p>Le groupe PR/RP+SIM/MCL a montré une plus grande amélioration du CAL ($p = 0,03$), du PD ($p = 0,007$) et du BOP ($p = 0,047$).</p> <p>L'ajout de SIM/MCL à PR/RP a amélioré le CAL, le PD et le BOP par rapport à PR/RP seul chez les patients en maintenance parodontale.</p>
---	---	---	---

	<p>Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle, d'une durée de 12 mois.</p> <p>Durée : de Janvier 2019 à Septembre 2020.</p>	<p>osseux (par exemple, la polyarthrite rhumatoïde); Prise de médicaments ayant un impact significatif sur l'inflammation parodontale et le remodelage osseux (par exemple, usage chronique de stéroïdes ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [>325 mg/j], œstrogène, bisphosphonates, calcitonine, méthotrexate); Surfaçage radiculaire complet d'un quadrant ou chirurgie parodontale dans l'année écoulée ; Femmes enceintes ou allaitantes.</p> <p><u>Déroulement :</u></p> <p>Groupe test : PR/RP + SMV (substrat de méthylcellulose)</p> <p>Groupe contrôle : PR/RP + placebo (substrat de méthylcellulose)</p> <p>Les thérapies expérimentales [PR/RP+SIM/méthylcellulose (MCL) ; n = 27] et de contrôle (PR/RP+MCL; n = 23) ont été assignées de manière aléatoire. Les surfaces radiculaires ont été accessibles par réflexion des papilles interproximales, suivies de RP assisté par évaluation endoscopique, et application de SIM/MCL ou de MCL. Les niveaux d'attache clinique (CAL), les profondeurs de poche (PD), les saignements au sondage (BOP), la présence de plaque, et la hauteur de l'os interproximal (IBH) (à l'aide de radiographies verticales standardisées) ont</p>	
--	--	--	--

		<p>été évalués au départ et après 12 mois. Les mesures ont été comparées par groupe et par temps à l'aide du test du Chi carré, du test de Wilcoxon et des tests t.</p> <p><u>Paramètres étudiés</u> : CAL, PD, BOP, IBH : Hauteur osseuse interproximale évaluée radiographiquement.</p>	
<p>Sub-gingival delivery of simvastatin and rosuvastatin for treatment of chronic periodontitis with diabetes mellitus: A randomized controlled clinical-radiographic pilot study(48)</p> <p>Pallavi Sharma, Ayushi Singh , Siddharth Mallapragada</p> <p>Journal of Oral Biology and</p>	<p><u>Objectif</u> : Évaluer les effets du gel de simvastatine à 1,2 % et du gel de rosuvastatine à 1,2 % en administration locale, en complément du détartrage et du surfaçage radiculaire, sur les paramètres cliniques et radiographiques pour le traitement de la parodontite chronique chez les patients atteints de diabète de type 2.</p>	<p>Population : 30 patients ont été recrutés dans la section des patients externes du Département de parodontologie, École des sciences dentaires, Université Sharda, Greater Noida, ainsi que dans la section des patients externes du Département de médecine interne, Hôpital Sharda, Greater Noida.</p> <p>L'étude incluait des patients atteints de parodontite chronique modérée, définie comme deux sites interproximaux ou plus présentant une perte d'attache clinique (CAL) ≥ 4 mm (non sur les mêmes dents) ou deux sites interproximaux ou plus avec une profondeur de poche de sondage (PPD) ≥ 5 mm, également non sur les mêmes dents, selon les définitions de cas du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et de l'American Academy of Periodontology (AAP) pour la surveillance de la parodontite. Les patients présentant une perte osseuse interdentaire ≥ 3 mm sur une radiographie intra-orale périapicale, en plus d'un diabète</p>	<p>Amélioration significative des paramètres cliniques et radiographiques avec application locale de gels de simvastatine et de rosuvastatine par rapport au placebo. La rosuvastatine a montré une plus grande amélioration en termes de réduction de la profondeur des défauts infraosseux et de gain d'attache relatif par rapport à la simvastatine. Aucune réaction indésirable notable.</p> <p><u>Améliorations Statistiquement Significatives (P < 0,05) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Indice de plaque (PI). • Indice modifié de saignement marginal (mSBI). • Profondeur de poche de sondage (PPD). • Niveau d'attache relatif (RAL) à 3 et 6 mois. • Paramètre radiographique : Perte osseuse inter-dentaire (IBD) à 6 mois. <p>Comparaison Groupe Test (Simvastatine ou Rosuvastatine) vs Groupe Témoin (Placebo) :</p> <p>Améliorations significatives dans le groupe test :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PI et mSBI à 6 mois. • PPD à 3 et 6 mois. • Améliorations non significatives dans le groupe test.

<p>Craniofacial Research, 2023</p>		<p>de type 2 bien contrôlé (tel que diagnostiqué par un médecin - glycémie à jeun ≥ 126 mg/dL ou glycémie à 2 heures ≥ 200 mg/dL ou HbA1C $\geq 6,5$ %) avec HbA1C < 7 et ≥ 20 dents dans la cavité buccale, ont été inclus. Les patients atteints de toute maladie systémique identifiée, les individus immunodéprimés, les sujets atteints de parodontite agressive, les utilisateurs de tabac, les alcooliques, toute allergie connue ou suspectée aux statines, ceux ayant suivi une thérapie parodontale au cours des 6 mois précédents, ayant reçu un traitement antibiotique au cours des 6 derniers mois avant l'essai, suivant un régime hypolipidémiant ou présentant une hyperlipidémie, ou sous statines en systémique ou sous médicaments provoquant une hyperglycémie, ceux qui n'étaient pas disposés à donner leur consentement éclairé par écrit, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus de l'étude.</p> <p><u>Déroulement :</u></p> <p>Control group 1 : placebo + SRP</p> <p>Test group 1 : simvastatine à 1,2% + SRP</p> <p>Test group 2 : rosuvastatine à 1,2% + SRP</p> <p><u>Paramètres étudiés :</u> PI, mSBI, PPD, CAL/RAL (niveau d'attache relatif), IBD (intra-bony bone defect)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RAL et IBD à 3 et 6 mois. <p>Comparaison entre les groupes de test (Simvastatine vs Rosuvastatine) :</p> <p>Groupe Rosuvastatine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Améliorations significativement meilleures dans le RAL à 3 et 6 mois. • Améliorations dans l'IBD à 6 mois par rapport à la Simvastatine. <p>Gains avec la Rosuvastatine :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gain significatif du niveau d'attache relative (RAL) à 3 et 6 mois. • Réduction de la profondeur de la perte osseuse interdentaire (IBD) après 6 mois. <p>Limites de l'Étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Petite taille d'échantillon. • Absence d'évaluation de l'effet du traitement sur les niveaux d'HbA1c. • Aucune analyse du liquide gingival créviculaire (GCF) pour évaluer les paramètres moléculaires ou immunologiques. <p>Conclusion :</p> <p>L'administration locale de statine est bénéfique dans le traitement des défauts osseux intra-osseux chez les patients</p>
------------------------------------	--	---	--

			<p>atteints de parodontite chronique (CP) et de diabète de type 2 bien contrôlé.</p> <p>La rosuvastatine à 1,2% a montré des résultats supérieurs en termes de comblement de la perte osseuse inter-dentaire (IBD) et de gain de niveau d'attache relative (RAL) par rapport à la simvastatine à 1,2%.</p>
--	--	--	--

Table 12 : Synthèse des études abordant les effets cliniques du traitement par administration locale

De statine sur la cicatrisation parodontale

c. Analyse critique et discussion

Dans cette thèse, nous avons analysé les effets de l'utilisation locale des statines dans le traitement parodontal non chirurgical. Les résultats montrent une amélioration significative des paramètres cliniques. C'est-à-dire la réduction de la profondeur des poches parodontales, le gain d'attache clinique et la diminution de l'inflammation gingivale. Les études incluses confirment l'efficacité des statines administrées localement en complément du traitement parodontal initial.

Les méta-analyses et études cliniques présentées dans cette thèse démontrent l'efficacité des statines en administration locale et systémique comme adjuvants à la thérapie parodontale non chirurgicale et chirurgicale. Les résultats indiquent une amélioration significative de la profondeur de sondage, du niveau d'attache clinique et une réduction des marqueurs inflammatoires, confirmant ainsi le potentiel des statines à améliorer les résultats des traitements parodontaux.

Cas cliniques particuliers

Nous nous sommes intéressés aux résultats d'études plus spécifiques dans la table 12, nous allons maintenant en détailler certaines. Ces études méritent que l'on s'attarde sur elles puisqu'elles traitent de situations cliniques plus spécifiques.

Chez les patients diabétiques :

Étude pilote clinique et radiographique randomisée contrôlée de Sharma en 2023(48)

Dans la majorité des études présentées au-dessus les pathologies générales constituaient un critère d'exclusion. Cependant nous savons que le diabète est un facteur de risque des maladies parodontales et les relations bidirectionnelles entre ces deux pathologies ne sont plus à démontrer. Le diabète est un facteur de risque cardio-vasculaire et comme évoqué précédemment avec les recommandations de prescription des statines, il rentre en compte dans le cadre de la prévention primaire des MCV.

Le but de cette étude est d'évaluer et comparer l'efficacité des gels de simvastatine (SMV) et de rosuvastatine (RSV) en tant qu'adjuvants au détartrage et au surfaçage radiculaire dans la gestion des défauts intra-osseux chez les patients atteints de parodontite chronique et de diabète de type 2.

Dans le diabète de type 2, l'hyperglycémie déclenche le développement de produits de glycation avancée (AGEs) avec une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et du facteur de nécrose tumorale (TNF). Or on sait que les statines vont avoir pour effet de diminuer ces substances.

Les auteurs déclarent ne pas avoir connaissance d'une autre étude ayant comparé ces deux statines en application locale chez des patients diabétiques de type 2.

Résultats : L'administration sous gingivale de simvastatine et rosuvastatine a eu des effets bénéfiques sur les sites présentant des lésions infra-osseuses chez ces patients par rapport au groupe témoin.

L'indice de plaque (PI), l'indice de saignement marginal (mSBI), la profondeur de poche parodontale (PPD) et le niveau d'attache relatif (RAL) à 3 et 6 mois, ainsi que le paramètre radiographique (défauts intra-osseux (IBD) à 6 mois ($p < 0,05$) ont été améliorés dans les deux groupes avec statines par rapport au placebo. Les caractéristiques thérapeutiques des statines, telles que les effets ostéoblastiques, régénératifs, immunomodulateurs, antimicrobiens, cicatrisants, stabilisateurs de plaque, antioxydants, antithrombotiques, et anti-inflammatoires, sont mis en avant par Sharma et son équipe comme une explication à l'amélioration de ces paramètres dans les deux groupes tests.

De plus on peut noter que dans cette étude la RSV 1,2% semble plus efficace en ce qui concerne la cicatrisation de la LIO. Si on compare SMV et RSV, la rosuvastatine offre un gain d'attache relatif (RAL) significativement plus important à la fin des 3 mois et des 6 mois. Ainsi qu'une réduction plus importante de la profondeur des défauts intra-osseux (IBD) après 6 mois(48).

Chez les patients fumeurs :

EECR de Kumari en 2017(58)

Dans la majorité des études citées au-dessus, les patients fumeurs sont exclus. Cependant cette étude de Kumari et son équipe en 2017 nous propose d'évaluer l'efficacité d'une administration locale d'atorvastatine à 1,2%(ATV) en tant qu'adjuvant au détartrage et au surfaçage radiculaire (DSR) dans le traitement des défauts osseux intra-osseux chez les patients atteints de parodontite chronique et fumeurs. Cela nous permet de lever une des limites des études précédentes en étudiant une population jusque-là exclue des études.

Il semble intéressant d'étudier l'effet des statines chez les patients fumeurs. Le tabac est un des facteurs de risque des maladies parodontales, et majore le risque de développer des maladies parodontales.

Il a également été démontré que les patients fumeurs répondent moins bien aux thérapeutiques parodontales. En post traitement ils présentent une profondeur de poches et un saignement au sondage plus importants que les patients non-fumeurs ayant subi le même traitement. La régénération osseuse est moins efficace chez les patients fumeurs. La consommation de tabac altère la fonction endothéliale et la biodisponibilité de l'oxyde nitrique mais il a été constaté que l'atorvastatine (ATV) rétablit la vasodilatation dépendante de

l'endothélium chez les fumeurs normocholestérolémiques, indépendamment des modifications des lipides(58).

Le tabac exerce une influence sur la composition du microbiote buccal et donc parodontal en modifiant la population du biofilm sous gingival. Les agents parodonto-pathogènes sont favorisés, ce qui déséquilibre les interactions environnement-hôte-bactéries en défaveur du maintien d'une santé parodontale. Le tabac diminue l'efficacité des processus de cicatrisation notamment en favorisant la vasoconstriction. C'est pourquoi chez les patients fumeurs les signes d'inflammation sont plus discrets. Enfin on sait que le tabagisme a un effet délétère sur la réponse immuno-inflammatoire en agissant sur l'activité des PNN (perturbation de la phagocytose).

Le tabac a pour effet d'augmenter la concentration en IL-6, de favoriser la destruction osseuse par élévation du RANK-L, augmenter la formation d'espèces réactives à l'oxygène (ROS). Or comme expliqué plus tôt dans ce travail, les statines jouent un rôle dans la réduction de la CRP et donc de l'inflammation, elles inhibent la libération de certaines cytokines pro-inflammatoires comme IL-6. Elles vont également via leur mode d'action, favoriser la production d'OPG et donc la formation osseuse tout en limitant les processus de destruction. Il a été démontré qu'elles permettaient une diminution du stress oxydatif et aboutissent à une perturbation de la production de ROS(78). Ainsi il est tout à fait intéressant de mener cette étude avec cette population cible.

Dans cette étude, les patients sélectionnés sont traités pour des parodontites de stade 3 et 4 et de grade B et C (les patients sont considérés comme fumeurs à partir de 10 cigarettes par jour pendant au moins 5 ans). Aucune mesure n'a été réalisée pour valider la consommation tabagique (pas de niveau de nicotine), la validation des habitudes tabagiques du patient se fait via un questionnaire. Les résultats obtenus sont présentés dans la table 11.

Parameters	Visits	ATV group	Placebo group	P-value†
PD (mm)	Baseline	6.97 ± 1.44	7.03 ± 1.38	0.863
	3 months	5.42 ± 0.79	6.15 ± 1.09	0.002*
	6 months	4.30 ± 0.88	6.03 ± 0.91	<0.001*
	9 months	3.84 ± 0.83	6.12 ± 1.05	<0.001*
CAL (mm)	Baseline	6.90 ± 1.40	6.94 ± 1.41	0.908
	3 months	4.63 ± 1.17	5.45 ± 0.97	0.003*
	6 months	3.30 ± 1.01	5.03 ± 0.72	<0.001*
	9 months	2.84 ± 0.87	5.09 ± 0.72	<0.001*
IBD depth (mm)	Baseline	4.73 ± 0.54	4.71 ± 0.52	0.879
	6 months	3.30 ± 0.44	4.58 ± 0.51	<0.001*
	9 months	3.20 ± 0.39	4.56 ± 0.53	<0.001*

*Statistically significant at $P < 0.05$.

†Student's *t*-test.

Table 13 : mesures de PD, CAL, IBD dans le groupe ATV et dans le groupe témoins à différents moments de l'étude, extrait de l'ECCR de Kumari 2017(58)

D'après ce tableau de résultats extrait de l'étude de Kumari, les deux groupes présentent des améliorations en termes de profondeur de poche, de gain d'attache et de défaut osseux par rapport à la Baseline. Cependant on note tout de même une différence significative dans le groupe ATV par rapport au groupe témoin. A 9mois la PD est égale à 3,84mm en moyenne dans le groupe ATV contre 6,12mm dans le groupe témoin. Il en est de même pour la perte d'attache : 2,89mm pour le groupe ATV contre 5,09mm pour le groupe témoin à 9mois de traitement. Il ne faut cependant pas attendre 9 mois de traitement pour commencer à voir la différence se creuser. Même si ces chiffres ne sont que des moyennes on sait qu'un des critères à considérer pour déterminer la stabilisation d'une maladie parodontale est « pas de profondeur de sondage supérieur à 4mm » (santé parodontale sur parodonte traité d'après la classification de Chicago)(8)

Comme précisé plus tôt, cette étude est la première réalisée et la seule que j'ai trouvé traitant des effets de l'administration locale d'une statine chez des patients fumeurs. Plusieurs biais pourraient être relevés et d'autres études seraient nécessaires pour appuyer l'idée que les statines en adjuvants améliorent significativement les résultats lors qu'ils sont associés à un traitement conventionnel parodontal chez le fumeur.

Chez les patients en thérapeutique de soutien :

ECCR de Killeen(13) :

Le but de cette étude est de démontrer que l'application locale de simvastatine dans un gel de méthylcellulose après une réflexion des papilles, un détartrage et surfaçage radiculaire et une évaluation endoscopique est efficace pour améliorer les paramètres cliniques chez les patients en maintenance parodontale comme cela a été démontré pendant la thérapie initiale. Ces derniers sont le niveau d'attache clinique (CAL), la profondeur des poches (PD), le saignement au sondage (BOP) et le niveau osseux.

Les patients choisis sont traités pour une parodontite de stade 3 et de Grade B selon la classification de Chicago. Leur maladie parodontale n'est pas stabilisée (poches parodontales profondes persistantes 6 à 9mm, BOP supérieur à 10%).

Concernant le protocole de l'étude (présenté sur la figure 24), Killeen propose un accès au site par réflexion de la papille afin d'éviter une procédure chirurgicale invasive comme un open flap. Dans cette optique de meilleure élimination du tartre, il propose également de combiner l'accès chirurgical via un lambeau minimalement invasif avec l'utilisation d'un endoscope dans le but d'augmenter la minutie de l'instrumentation. L'étape suivante consiste en une instrumentation mécanique (DSR) suivi par un débridement biochimique à l'aide d'EDTA. L'endoscope est utilisé pour vérifier que la surface radiculaire est complètement dépourvue de tartre.

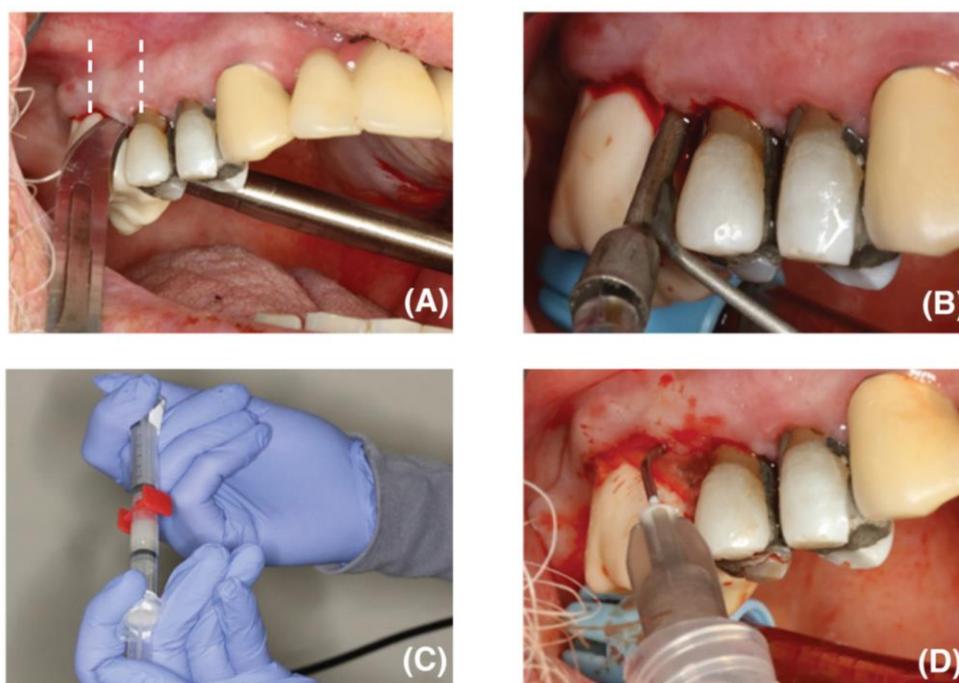


Figure 15 : protocole de Killeen, A) Incision initiale du mini-lambeau au niveau des angles de ligne, élévation de la papille (lignes blanches pointillées). (B) Surfaçage radiculaire complété

avec visualisation endoscopique. (C) Mélange de SIM et de MCL. (D) Application de SIM au site de test(13).

Les conclusions de cette étude sont les suivantes :

- Le détartrage et surfaçage radiculaire (SRP) avec réflexion des papilles (PR) dans les poches parodontales profondes, résiduelles et inflammées pendant le traitement de maintien parodontal, avec ou sans application de SIM, ont entraîné des améliorations de la profondeur des poches (PD), de la perte d'attache clinique (CAL) et du saignement au sondage (BOP), tout en maintenant la stabilité de la hauteur osseuse interproximale (IBH) après 12 mois de PMT.
- Après 12 mois de suivi, on remarque une différence significative en faveur du groupe SMV+SRP par rapport au groupe SRP même si les deux groupes montrent une amélioration en matière de PD, CAL, BOP par rapport à la baseline.
- Le temps au fauteuil est augmenté de moins de 30 minutes avec le protocole de Killeen.

Ces résultats sont encourageants et confirment les effets bénéfiques des statines sur l'amélioration des paramètres cliniques lorsqu'ils sont associés à une instrumentation mécanique. Cependant il faut se poser la question de la réalité clinique, ce protocole est-il envisageable en pratique quotidienne ?

En tout cas, Killeen nous propose ici une solution pour les sites ne réagissant pas à la thérapie initiale et qui sur des sites ponctuels pourraient offrir une solution relativement facile à mettre en place.

Administration systémique vs administration locale

Di Spirito a étudié les effets des statines systémiques sur les parodontites et péri-implantites non traitées, mais n'a pas trouvé d'impact significatif(73). D'autres études montrent des résultats divergents concernant l'attache clinique et le saignement au sondage chez les utilisateurs de statines systémiques. C'est le cas des résultats proposés par Poston et son équipe (79). Concernant la profondeur des poches parodontales, un consensus indique un impact bénéfique des statines en traitement général, mais les effets systémiques restent controversés.

A travers ce travail de synthèse, nous avons montré que les résultats des études récentes convergeaient vers un effet positif de l'administration locale de statine dans le cadre du traitement parodontal. Cependant certains auteurs émettent des réserves. « Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline” de Sanz publié en 2020 a pour objectif de proposer des Lignes Directrices pour la Pratique Clinique (LDP) de Niveau S3 pour le traitement de la parodontite des stades I à III(9). Ici, les auteurs ne recommandent pas l'utilisation des statines dans ce cadre. Pour eux les études comportent beaucoup de biais et l'implication des firmes pharmaceutiques fournissant les statines ne serait pas claire. De plus

ils pointent du doigt le caractère ponctuel des sites testés. En effet dans toutes les études recensées seul un site est testé par patient. Les sites testés concernent quasi exclusivement des LIO. Les résultats concernant les LIR sont donc difficilement exploitables car peu représentatifs(59)(76).Le coût additionnel d'un tel traitement est pour eux incompatible avec une prise en charge clinique et constitue donc un frein à une indication généralisée.

On peut quand même noter que depuis la parution de ces guidelines, d'autres articles ont vu le jour. En 2023 est parue une méta-analyse de Chatzopoulos concernant les LIR, ce qui pourrait offrir un complément des données que Sanz trouvait insuffisantes. Comme nous l'avons évoqué Chatzopoulos rapporte une amélioration significative en ce qui concerne l'indice de saignement (msbi), la profondeur de poche, le niveau d'attache clinique ainsi que le niveau osseux évalué radiographiquement(74).

Comparaison entre les différents types de statines

L'article d'Akram et al. offre une comparaison détaillée de l'efficacité des différentes statines, notamment l'atorvastatine, la simvastatine et la rosuvastatine, lorsqu'elles sont utilisées comme adjuvants au surfaçage radiculaire et au détartrage (SRP). L'analyse a révélé que toutes les statines étudiées ont montré des améliorations significatives des paramètres parodontaux par rapport au traitement SRP seul. Cependant, des différences ont été observées entre les types de statines(67).

Il est important de noter que l'étude de Fajardo, incluse dans la méta-analyse d'Akram, qui s'intéressait à l'effet de l'administration par voie orale de l'atorvastatine chez des sujets dyslipidémiques, a donné des résultats moins satisfaisants. Ceci suggère que le mode d'administration joue un rôle crucial dans l'efficacité des statines.

La simvastatine se distingue par l'absence d'hétérogénéité significative entre les groupes en ce qui concerne la profondeur de poche parodontale, la cicatrisation, et le gain d'attache clinique, montrant des résultats positifs cohérents. Quant à la rosuvastatine, ses résultats sont contradictoires, notamment en ce qui concerne le comblement des défauts osseux, rendant son efficacité plus difficile à évaluer par rapport aux autres statines.

D'autres études, comme celles de Garg et Pradeep, ont avancé la supériorité de la rosuvastatine sur l'atorvastatine en terme d'efficacité(56,76,77). Bien que Martande ait trouvé que la simvastatine offrait de meilleurs résultats que l'atorvastatine(60). Ces résultats, bien qu'intéressants, sont limités par le fait qu'ils ne comparent que deux statines à la fois.

Ces résultats suggèrent que, bien que toutes les statines soient efficaces, l'atorvastatine pourrait offrir des avantages légèrement supérieurs en termes de régénération parodontale et

de réduction de l'inflammation. Gegout et al. ont également rapporté que la libération locale contrôlée de ces statines permet d'optimiser leur efficacité(75). Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour déterminer les conditions idéales d'application et les comparaisons à long terme.

Comparaison avec d'autres produits en application locale

Plusieurs études ont cherché à déterminer si l'application locale d'autres agents améliorerait la cicatrisation des défauts parodontaux. Pour l'acide hyaluronique, Bertl a trouvé qu'en complément du SRP, il apportait une réduction de la profondeur des poches. Même si le gain d'attache reste limité. D'autres agents non antibiotiques, tels que la chlorhexidine, la povidone-iodée et les probiotiques, ont également montré des bénéfices cliniques(52).

Pankaj a constaté que les gels d'alendronate et d'atorvastatine étaient efficaces dans les défauts infra-osseux. Avec le gel de rosuvastatine montrant de meilleurs résultats que le gel de metformine. Les statines appliquées localement en complément du SRP ont montré des bénéfices significatifs, avec des résultats plus marqués que ceux obtenus avec d'autres agents non antibiotiques(57).

Bertl et son équipe tendent donc à prouver que dans le cadre de ces études, les statines ont été supérieures aux autres agents testés. Cependant, aucune étude histologique humaine n'a encore évalué la guérison après application de statines, et les études précliniques montrent une absence de régénération complète du support dentaire, notamment sans formation de nouveau ciment (52,66).

La méta-analyse de Gegout, bien plus récente car datant de 2023 nous offre une version actualisée de ces résultats. On peut y voir que l'utilisation des statines est toujours supérieure au traitement avec le SRP seul(75). L'article regroupe des données soutenant l'intérêt clinique de certains gels adjuvants pour réduire la profondeur des poches parodontales (PPD) trois mois après le traitement. Parmi les huit molécules examinées, la chlorhexidine, le métronidazole et les biphosphonates n'ont pas montré de bénéfices significatifs à cet égard. En revanche, les tétracyclines, les macrolides, les statines, la metformine et l'hyaluronane ont démontré une réduction notable de la PPD. Des tests de sensibilité ont été réalisés. Ils confirment la solidité des résultats même après avoir exclu les études de moindre qualité. Ces résultats corroborent ceux obtenus par Bertl et son équipe en 2017.

Les statines ne sont pas les seules molécules à susciter l'intérêt des scientifiques pour leurs propriétés. Comme on peut le voir dans les guidelines de Sanz qui répertorie certaines de ces molécules. D'après son article, certaines molécules peuvent être « recommandées » (antibiotiques, antiseptiques) et d'autres « ne semblent pas présenter d'avantage » (probiotiques, statines, biphosphonates, AINS, metformine. Il utilise d'autres paramètres que les effets cliniques comme le cout, la disponibilité du produit, le recul sur le produit,

l'implication des firmes pharmaceutiques... Ce qui peut expliquer les réserves émises sur les produits cités au-dessus(9).

Implications cliniques

L'utilisation locale des statines dans le traitement parodontal présente plusieurs avantages cliniques. Les statines offrent non seulement des effets hypolipémiants mais également des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices et ostéogéniques. Ces propriétés pléiotropes sont particulièrement utiles pour le traitement des maladies parodontales où l'inflammation et la destruction osseuse jouent un rôle crucial. L'administration locale permet de cibler spécifiquement les sites affectés, réduisant ainsi les effets secondaires systémiques. Il est également important de noter qu'il n'existe aujourd'hui pas de gel de statine commercialisé, donc les préparations utilisées dans les études ne sont pas standardisées pour une utilisation clinique régulière.

Limites

Bien que cette thèse mette en avant des résultats prometteurs, certaines limites doivent être prises en compte. La qualité des études incluses varie, avec des différences dans les méthodologies, les populations étudiées et les critères d'évaluation.

Certains biais peuvent apparaître malgré le haut niveau de preuves des études sélectionnées. D'abord, nous pouvons parler du biais de sélection. L'inclusion des études est définie selon des critères que j'ai moi-même choisis. L'inclusion de gels de statine de concentration de 1,2% peut également être un critère discriminatoire, cette concentration est choisie arbitrairement car la majorité des articles disponibles utilise cette concentration. De plus, une seule étude utilise une galénique différente, ce qui ne nous permet pas de comparer.

D'autres biais relatifs aux études sont à prendre en compte. Certaines conditions peuvent influencer négativement la fiabilité des résultats : les protocoles ne sont pas standardisés, les données recueillies sont administrateurs/évaluateurs dépendants, le double aveugle n'est pas correctement mis en place, les appareils de mesures ne sont pas tous calibrés/étalonnés de manière identique.

Toutes ces variabilités potentielles autant dans l'administration que dans l'évaluation ou le traitement des données peuvent introduire un biais.

Le biais de publication est important à noter ici. Les études montrant des résultats positifs sont plus susceptibles d'être publiées que celles montrant des résultats négatifs ou non concluants. C'est pourquoi il est intéressant d'avoir des diagrammes en entonnoir comme c'est le cas pour certaines des études sélectionnées. Ces funnel plots permettent de mettre en évidence ce biais, toutes les méta-analyses n'en fournissent malheureusement pas.

La taille de l'effet peut aussi être source de biais, de fait des études démontrant des effets importants peuvent être préférentiellement publiées par rapport à celles démontrant des effets modestes.

On peut aussi souligner que l'atorvastatine et la simvastatine sont les statines les plus documentées, dans bon nombre d'études citées dans cette thèse elles ressortent comme les statines les plus efficaces, cependant il faut garder en tête qu'elles sont les plus testées et donc statistiquement ça augmente artificiellement leur efficacité par rapport aux autres(1).

De plus, la majorité des études se concentrent sur des périodes de suivi relativement courtes, ne permettant pas d'évaluer les effets à long terme de l'utilisation locale des statines. Dans la même idée on peut parler d'un biais de suivi. Les études sélectionnées s'étalent sur une plus au moins longue période, en général 3 à 9 mois. Durant cette période certains patients peuvent ne pas se présenter aux séances ou ne pas avoir une bonne observance (ne pas respecter les recommandations post-opératoires par exemple). Dans ce cas ils quittent l'étude mais si un nombre significatif de participants abandonne l'étude avant la fin, cela peut biaiser les résultats. C'est surtout le cas si les raisons de l'abandon sont liées au traitement.

Akram et al. ont également noté que les comorbidités systémiques, telles que le diabète et l'hyperlipidémie, peuvent influencer les résultats, soulignant la nécessité de considérer ces facteurs dans les futures recherches(67).

Perspectives et recherches futures

Au cours de ce travail il a pu être mis en évidence qu'une telle approche pourrait être particulièrement utile dans les zones d'accès difficile. Par exemple, les poches parodontales profondes, les furcations et les zones d'accès difficile (malpositions, versions). Les études les plus anciennes ciblant plutôt une utilisation en 1^{ere} intention contrairement aux études plus récentes qui orientent vers une utilisation dans les cas cliniques précis. La question se pose de l'indication de cette thérapeutique. En effet le protocole d'administration allonge le temps au fauteuil et injecter localement un gel de statine dans chaque poche parodontale chez un patient atteint de parodontite généralisée semble exclu pour une pratique courante. En plus d'allonger considérablement la durée des séances, cela augmenterait les coûts pour le patient et le praticien. Certains auteurs comme Killeen ou Garg ont relevé cette limite et ont décidé de cibler les sites ou patients traités(13)(76). Dans ce travail, des articles publiés en 2023 ou en 2024 ont été utilisés. On voit donc un intérêt pour ce sujet dans le domaine scientifique et on peut espérer d'autres études venant consolider les conclusions apportées.

Il est nécessaire de réaliser davantage d'études cliniques à long terme pour confirmer les bénéfices des statines en parodontologie. De plus, des recherches sur l'optimisation des formulations et des modes d'administration pourraient améliorer l'efficacité et la commodité

de ces traitements. Enfin, explorer les effets des différentes statines et comparer leurs efficacités respectives pourrait fournir des recommandations plus précises pour la pratique clinique. Chatzopoulos a par exemple recommandé des essais cliniques à long terme pour évaluer l'efficacité et la sécurité de ces traitements dans les furcations parodontales.

5. Conclusion

En conclusion, l'utilisation locale des statines dans le traitement parodontal non chirurgical semble être une approche prometteuse pour améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints de parodontite. D'après les preuves apportées par la littérature actuelle nous pouvons dire que l'utilisation des statines par voie locale en association avec un traitement parodontal non chirurgical (avec gestion des facteurs locaux et généraux, OHM et DSR), entraîne des améliorations cliniques objectivables en termes de réduction de la profondeur de poche et de gain d'attache clinique. D'autres paramètres sont également impactés positivement comme le saignement au sondage, le contrôle de plaque et le niveau osseux évalué radiographiquement.

L'administration locale de statines pourrait être envisagée comme une alternative à d'autres agents complémentaires administrés localement.

Cependant, la grande hétérogénéité des données et le risque parfois élevé de biais observés dans les différentes études incluses dans notre réflexion nous poussent à être prudents. De plus, une formulation approuvée et standardisée n'est actuellement pas disponible, même si la galénique proposée par Pradeep est largement utilisée dans les études récentes.

Bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour valider ces résultats à long terme et optimiser les protocoles de traitement, les données actuelles suggèrent que les statines puissent jouer un rôle important dans la gestion des maladies parodontales. Donos et al. (2020) ont également souligné la nécessité de personnaliser les traitements en fonction des caractéristiques individuelles des patients et de mener des études à long terme pour valider ces approches.

6. Références bibliographiques

1. Petit C, Batoool F, Bugueno IM, Schwinté P, Benkirane-Jessel N, Huck O. Contribution of Statins towards Periodontal Treatment: A Review. *Mediators Inflamm.* 27 févr 2019;2019:1-33.
2. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primer.* 22 juin 2017;3(1):1-14.
3. Obesite-et-maladies-parodontales-Parodontiste-Paris.pdf [Internet]. [cité 15 janv 2024]. Disponible sur: <https://dr-berkani-tordjman-nefissa.chirurgiens-dentistes.fr/wp-content/uploads/Obesite-et-maladies-parodontales-Parodontiste-Paris.pdf>
4. Carra MC, Rangé H, Caligiuri G, Bouchard P. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: A critical appraisal. *Periodontol 2000* [Internet]. [cité 10 mars 2024];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/prd.12528>
5. Diabète [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
6. Wu Q, Zhang W, Lu Y, Li H, Yang Y, Geng F, et al. Association between periodontitis and inflammatory comorbidities: The common role of innate immune cells, underlying mechanisms and therapeutic targets. *Int Immunopharmacol.* 15 févr 2024;128:111558.
7. Simpson TC, Clarkson JE, Worthington HV, MacDonald L, Weldon JC, Needleman I, et al. Treatment of periodontitis for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2022 [cité 10 mars 2024];(4). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004714.pub4/full>
8. PlaqueGSK_NvllleCalssificationMalParo.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2024]. Disponible sur: https://www.sfpio.com/images/Articles/PlaqueGSK_NvllleCalssificationMalParo.pdf
9. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* juill 2020;47(Suppl 22):4-60.
10. Van der Weijden GA (Fridus), Dekkers GJ, Slot DE. Success of non-surgical periodontal therapy in adult periodontitis patients: A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg.* nov 2019;17(4):309-17.
11. Schoenmakers MGP, Willems EJS, Slot DE, Van der Weijden GA (Fridus). Success of supportive periodontal therapy in periodontitis patients — A retrospective analysis. *Int J Dent Hyg.* 2022;20(2):318-27.
12. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J Clin Periodontol.* mai 2002;29 Suppl 2:6-16.
13. Killeen AC, Krell LE, Bertels M, Christiansen MM, Anderson L, Hattervig RL, et al. Effect of locally applied simvastatin on clinical attachment level and alveolar bone in periodontal maintenance patients: A randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2022;93(11):1682-90.
14. Farnier M. Histoire des statines. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 oct 2013;7(5):407-12.
15. Granat MM, Eifler-Zydel J, Kolmas J. Statins—Their Role in Bone Tissue Metabolism and Local Applications with Different Carriers. *Int J Mol Sci.* 17 févr 2024;25(4):2378.
16. Statines [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/statines>
17. Fong CW. Statins in therapy: Understanding their hydrophilicity, lipophilicity, binding to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, ability to cross the blood brain barrier and metabolic stability based on electrostatic molecular orbital studies. *Eur J Med Chem.* 6 oct

2014;85:661-74.

18. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol*. 1 août 2001;57(5):357-64.

19. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 26 mai 2016;374(21):2021-31.

20. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 14 mars 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395573/>

21. Roth GA, Fihn SD, Mokdad AH, Aekplakorn W, Hasegawa T, Lim SS. High total serum cholesterol, medication coverage and therapeutic control: an analysis of national health examination survey data from eight countries. *Bull World Health Organ*. 1 févr 2011;89(2):92-101.

22. Lecoffre C. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 6 novembre 2018.

23. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 30 oct 2023]. Revue générale du métabolisme des lipides - Troubles endocriniens et métaboliques. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-endocriniens-et-m%C3%A9taboliques/dyslipid%C3%A9mies/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-du-m%C3%A9tabolisme-des-lipides>

24. VIDAL [Internet]. [cité 30 oct 2023]. QUESTRAN (colestyramine) : risque de rupture de stock et distribution contingentée. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/15007-questran-colestyramine-risque-de-rupture-de-stock-et-distribution-contingentee.html>

25. Lipoprotéines -Service d'endocrinologie, diabétologie, nutrition et éducation thérapeutique du patient - HUG [Internet]. [cité 30 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/endocrinologie-diabetologie-hypertension-nutrition/lipoproteines>

26. Khatiwada N, Hong Z. Potential Benefits and Risks Associated with the Use of Statins. *Pharmaceutics*. 1 févr 2024;16(2):214.

27. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001;5(4):378-87.

28. VIDAL [Internet]. [cité 16 mars 2024]. ézetimibe : substance active à effet thérapeutique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ezetimibe-22496.html>

29. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 1 août 2021;37(8):1129-50.

30. Recommandations statines HAS 2009 [Internet]. [cité 16 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/statine_-_fiche_bum.pdf

31. Mahdavi A, Bagherniya M, Fakheran O, Reiner Ž, Xu S, Sahebkar A. Medicinal plants and bioactive natural compounds as inhibitors of HMG-CoA reductase: A literature review. *BioFactors*. 2020;46(6):906-26.

32. Wang J, Liu C, Hu R, Wu L, Li C. Statin therapy: a potential adjuvant to immunotherapies in hepatocellular carcinoma. *Front Pharmacol*. 1 févr 2024;15:1324140.

33. Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. *J Controlled Release*. 10 oct 2015;215:12-24.

34. Haas AN, Furlaneto F, Gaio EJ, Gomes SC, Palioto DB, Castilho RM, et al. New tendencies in non-surgical periodontal therapy. *Braz Oral Res.* 2021;35(Supp 2):e095.
35. Scheen AJ, Sadzot B. Quelles indications pour les statines hormis le traitement de l'hypercholestérolémie ? *Rev Med Suisse.* 24 août 2005;030:1954-9.
36. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med.* 6 janv 2005;352(1):20-8.
37. Seidman LM, Aichelmann-Reidy MB, Bashirelahi N. What every dentist should know about statins. *Gen Dent.* 2017;
38. Jain N, Corken A, Arthur JM, Ware J, Arulprakash N, Dai J, et al. Ticagrelor inhibits platelet aggregation and reduces inflammatory burden more than clopidogrel in patients with stages 4 or 5 chronic kidney disease. *Vascul Pharmacol.* févr 2023;148:107143.
39. Singh R, Singh GB, Gupta S, Agrawal A. Effects of statins as local drug delivery agents in treating chronic periodontitis and their antimicrobial effects using polymerase chain reaction. *J Glob Oral Health.* 19 nov 2020;3(2):82-8.
40. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 6 janv 2020;217(1):e20190418.
41. Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, Liao JK, Node K, Izumi Y. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. *J Dent Res.* juin 2006;85(6):520-3.
42. Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology.* févr 2003;144(2):681-92.
43. Estanislau IMG, Terceiro IRC, Lisboa MRP, Teles P de B, Carvalho R de S, Martins RS, et al. Pleiotropic effects of statins on the treatment of chronic periodontitis – a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2015;79(6):877-85.
44. Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR. Statins and bone formation. *Curr Pharm Des.* mai 2001;7(8):715-36.
45. Ambrósio LMB, Rovai ES, Sendyk DI, Holzhausen M, Pannuti CM. Does the adjunctive use of statins provide additional benefits to nonsurgical periodontal treatment? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontal Res.* 2018;53(1):12-21.
46. Grover HS, Luthra S, Maroo S, Maroo N. The pleiotropic role of statins: Could it be the imminent host modulation agent in periodontics? *Dent Res J.* mars 2013;10(2):143-8.
47. Kabra S, Thosar NR, Malviya NS. Exploring the Synergistic Effect of Simvastatin in Oral Health Applications: A Literature Review. *Curēus Palo Alto CA.* 2023;15(8):e44411-e44411.
48. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, Okumura M, Naruse H, Kan S, et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Cardiovasc Imaging.* févr 2012;5(2):169-77.
49. Pradeep AR, Thorat MS. Clinical Effect of Subgingivally Delivered Simvastatin in the Treatment of Patients With Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. *J Periodontol.* 2010;81(2):214-22.
50. Sharma P, Singh A, Mallapragada S. Sub-gingival delivery of simvastatin and rosuvastatin for treatment of chronic periodontitis with diabetes mellitus: A randomized controlled clinical-radiographic pilot study. *J Oral Biol Craniofacial Res Amst.* 2023;13(2):315-20.
51. Statins, bone metabolism and treatment of bone catabolic diseases - ScienceDirect [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/science/article/pii/S104366181300282X?via%3Dihub>
52. Da Rocha HAJ, Silva CF, Santiago FL, Martins LG, Dias PC, De Magalhães D. Local Drug

Delivery Systems in the Treatment of Periodontitis: A Literature Review. *J Int Acad Periodontol.* juill 2015;17(3):82-90.

53. Full article: Advanced drug delivery approaches against periodontitis [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.tandfonline-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.3109/10717544.2014.935531>

54. Bertl K, Parllaku A, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. The effect of local and systemic statin use as an adjunct to non-surgical and surgical periodontal therapy-A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* déc 2017;67:18-28.

55. Thylin MR, McConnell JC, Schmid MJ, Reckling RR, Ojha J, Bhattacharyya I, et al. Effects of Simvastatin Gels on Murine Calvarial Bone. *J Periodontol.* 2002;73(10):1141-8.

56. Chen N, Ren R, Wei X, Mukundan R, Li G, Xu X, et al. Thermoresponsive Hydrogel-Based Local Delivery of Simvastatin for the Treatment of Periodontitis. *Mol Pharm.* 2021;18(5):1992-2003.

57. Sharun K, Nair SS, Banu SA, Manjusha KM, Jayakumar V, Saini S, et al. In vitro Antimicrobial Properties of Pluronic F-127 Injectable Thermoresponsive Hydrogel. *J Pure Appl Microbiol.* 1 juin 2023;17(2):1231-7.

58. Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. 1.2% Rosuvastatin Versus 1.2% Atorvastatin Gel Local Drug Delivery and Redelivery in Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* juill 2016;87(7):756-62.

59. Pankaj D, Sahu I, Kurian IG, Pradeep AR. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1.2% rosuvastatin and 1% metformin gel in treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2018;89(11):1318-25.

60. Kumari M, Martande SS, Pradeep AR. Subgingivally delivered 1.2% atorvastatin in the treatment of chronic periodontitis among smokers: a randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* mai 2017;8(2).

61. Pradeep AR, Priyanka N, Kalra N, Naik SB, Singh SP, Martande S. Clinical efficacy of subgingivally delivered 1.2-mg simvastatin in the treatment of individuals with Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* déc 2012;83(12):1472-9.

62. S Martande S, Kumari M, Pradeep AR, Pal Singh S, Kumar Suke D. Comparative evaluation of efficacy of subgingivally delivered 1.2% Atorvastatin and 1.2% Simvastatin in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2017;11(1):18-25.

63. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, Killpack B, Genrich MA, Narayana N, et al. Local Simvastatin Effects on Mandibular Bone Growth and Inflammation. *J Periodontol.* 2005;76(11):1861-70.

64. Wang JW, Xu SW, Yang DS, Lv RK. Locally applied simvastatin promotes fracture healing in ovariectomized rat. *Osteoporos Int.* 1 déc 2007;18(12):1641-50.

65. Garg S, Pradeep AR. 1.2% Rosuvastatin and 1.2% Atorvastatin Gel Local Drug Delivery and Redelivery in the Treatment of Class II Furcation Defects: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* mars 2017;88(3):259-65.

66. Pradeep AR, Kanoriya D, Singhal S, Garg V, Manohar B, Chatterjee A. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* août 2017;8(3).

67. Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *Am J Prev Med.* 1 juin 2018;54(6):831-41.
68. Cecoro G, Piccirillo A, Martuscelli G, Del Fabbro M, Annunziata M, Guida L. Efficacy of locally delivered statins as an adjunct to scaling and root planning in the treatment of periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* sept 2021;25(18):5737-54.
69. Akram Z, Vohra F, Javed F. Efficacy of statin delivery as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A meta-analysis. *J Investig Clin Dent.* 2018;9(2):e12304.
70. Di Spirito F, Schiavo L, Pilone V, Lanza A, Sbordone L, D'Ambrosio F. Periodontal and Peri-Implant Diseases and Systemically Administered Statins: A Systematic Review. *Dent J.* 4 sept 2021;9(9):100.
71. Poston C, Pierce T, Li Y, Brinson C, Lu Z, Lauer A, et al. Statin intake is associated with MMP-1 level in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Oral Dis.* 2016;22(5):438-44.
72. Chatzopoulos GS, Koidou VP, Tsalikis L. Local drug delivery in the treatment of furcation defects in periodontitis: a systematic review. *Clin Oral Investig.* mars 2023;27(3):955-70.
73. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanrtover MD, Aykac Y, et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *South Med J.* juill 2007;100(7):686-91.
74. Arabacı T, Kose O, Albayrak M, Cicek Y, Kizildag A. Advantages of Autologous Platelet-Rich Fibrin Membrane on Gingival Crevicular Fluid Growth Factor Levels and Periodontal Healing: A Randomized Split-Mouth Clinical Study. *J Periodontol.* 2017;88(8):771-7.
75. Bertl K, Steiner I, Pandis N, Buhlin K, Klinge B, Stavropoulos A. Statins in nonsurgical and surgical periodontal therapy. A systematic review and meta-analysis of preclinical in vivo trials. *J Periodontal Res.* juin 2018;53(3):267-87.
76. Gegout PY, Stutz C, Huck O. Gels as adjuvant to non-surgical periodontal therapy: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* juill 2023;9(7):e17789.
77. Donos N, Calciolari E, Brusselaers N, Goldoni M, Bostanci N, Belibasakis GN. The adjunctive use of host modulators in non-surgical periodontal therapy. A systematic review of randomized, placebo-controlled clinical studies. *J Clin Periodontol.* juill 2020;47 Suppl 22:199-238.
78. Meza-Mauricio J, Soto-Peñaloza D, Peñarrocha-Oltra D, Montiel-Company JM, Peruzzo DC. Locally applied statins as adjuvants to non-surgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* sept 2018;22(7):2413-30.

7. Annexes

Index des figures

Figure 1 : Modèle étiopathogénique de Socransky 1992, document personnel.....	p14
Figure 2 : Associations entre maladie parodontale et pathologies systémiques ou facteurs de risque, document personnel.....	p14
Figure 3 : Étapes du traitement parodontal, document personnel.....	p18
Figure 4 : Historique des statines(14).....	p21
Figure 5 : Comparaison de la structure moléculaire de la compactine avec celle de l'HMG-CoA(19).....	p23
Figure 6 : Structure chimique des statines(15).....	p23
Figure 7: Utilisation des statines en prévention primaire, 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults(29).....	p28
Figure 8 : Calcul du niveau de risque cardio-vasculaire d'après les recommandations de la HAS(29).....	p29
Figure 9 : Synthèse simplifiée du cholestérol illustrant le rôle des statines dans la voie du mévalonate(16).....	p30
Figure 10 : Métabolisme exogène et endogène des lipoprotéines (d'après Brown et Goldstein, 1990), Papyrus Université de Montréal(30).....	p31
Figure 11 : Propriétés pléiotropes des statines, Revue Médicale Suisse(33).....	p33
Figure 12 : Effets pléiotropes des statines illustrés dans un contexte de maladie parodontale(1).....	p34
Figure 13 : Mécanisme d'action des statines sur le métabolisme osseux(15).....	p36
Figure 14 : Diagramme de Flux, document personnel.....	p40
Figure 15 : protocole de Killeen, A) Incision initiale du mini-lambeau au niveau des angles de ligne, élévation de la papille (lignes blanches pointillées). (B) Surfaçage radiculaire complété avec visualisation endoscopique. (C) Mélange de SIM et de MCL. (D) Application de SIM au site de test(13).....	p94

Index des Tables

Table 1 : succès du traitement parodontal d'après l'étude de Van der Weijden(10) et Schoenmakers(11).....	p19
Table 1b : succès du traitement parodontal d'après l'étude de Van der Weijden(10) et Schoenmakers(11).....	p20
Table 2 : Statines commercialisées en France(16).....	p22
Table 3: Propriétés physiques des différents types de statines(1).....	p24
Table 4 : Données pharmacocinétiques des statines commercialisées en France(16).....	p25
Table 5 : Indications des statines commercialisées en France(16).....	p26
Table 6 : Classification de frederickson des hyperlipidémies(24).....	p26
Table 7 : PD, CAL et mSBI dans le groupe placebo (Groupe 1) et dans le groupe Smv + SRP (Groupe 2) à 0, 1, 2, 4 et 6 mois extrait de l'étude de Pradeep et Thorat, 2010(47).....	p42
Table 8 : diminution de PD, CAL et mSBI dans le groupe placebo (Groupe 1) et dans le groupe Smv + SRP (Groupe 2) de T0 à 1, 2, 4 et 6 mois extrait de l'étude de Pradeep et Thorat, 2010(47).....	p42
Table 9 : Effets de l'administration locale de statines sur l'os parodontal dans différents ECCR menés par Pradeep(47).....	p44
Table 10 : concentration de simvastatine mesurée dans le fluide crévicaire après administration et à différents intervalles, extrait de l'étude de Pradeep et Thorat, 2010(47).....	p46
Table 11 : Synthèse des méta-analyses abordant les effets cliniques du traitement par administration locale de statine sur la cicatrisation parodontale, document personnel.....	p47
Table 12 : Synthèse des études abordant les effets cliniques du traitement par administration locale de statine sur la cicatrisation parodontale, document personnel.....	p79
Table 13 : mesures de PD, CAL, IBD dans le groupe ATV et dans le groupe témoins à différents moments de l'étude, extrait de l'ECCR de Kumari 2017(66).....	p93

Thèse d'exercice : Chir. Dent. : Lille : Année 2024 – N°

Apport de l'administration locale de statines dans le traitement parodontal initial non chirurgical / **Camille EL MASRI**. - p. (109) : ill. (29) ; réf. (78).

Domaines : Parodontologie

Mots clés Libres : Administration locale de statines, Traitement parodontal non chirurgical, Maladies parodontales

Résumé de la thèse en français

Les statines, bien connues pour leurs effets hypolipémiants, possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires et ostéoinductrices qui montrent des applications intéressantes en parodontie. Cette thèse dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité des statines appliquées localement comme adjuvants au traitement parodontal non chirurgical propose une synthèse de la littérature actuelle.

L'analyse de diverses études cliniques et méta-analyses révèle une amélioration significative des paramètres parodontaux, tels que la réduction de la profondeur des poches parodontales, le gain d'attache clinique et la diminution de l'inflammation gingivale.

Ces résultats prometteurs sont particulièrement pertinents pour les patients ne répondant pas de manière adéquate à la thérapeutique parodontale initiale. De plus, en administrant localement les statines, nous ciblons spécifiquement les sites affectés, réduisant ainsi les effets secondaires systémiques.

Bien que les résultats soient encourageants, ce travail souligne la nécessité de recherches supplémentaires pour standardiser les protocoles d'application et confirmer les bénéfices à long terme.

En conclusion, l'administration locale de statines représente une approche prometteuse pour la gestion des maladies parodontales, offrant des avantages cliniques significatifs tout en minimisant les effets secondaires systémiques.

JURY :

Président : Monsieur le professeur Thomas COLARD

Assesseurs : Madame le Docteur Alessandra BLAIZOT

Madame le Docteur Cécile OLEJNIK

Monsieur le Docteur Christopher HUON

Adresse de l'auteur :