

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2019

N° 31

THESE

Présentée pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

le 3 juin 2019

par

ROTH Edouard

né le 27 octobre 1989 à COLMAR

INTERET DES STATINES EN PARODONTOLOGIE

Président : Professeur HUCK Olivier

Asseseurs : Professeur CLAUSS François
Docteur BOUKARI Abdessamad
Docteur PETIT Catherine

CHAPITRE E : UTILISATION DES STATINES EN CHIRURGIE PARODONTALE ET IMPLANTOLOGIE.....	88
E.1 Applications en chirurgie parodontale.....	89
E.2 Utilisation pour régénération osseuse ou chirurgie implantaire	93
DISCUSSION ET CONCLUSION	103
LISTE DES ABREVIATIONS	108
LISTE DES FIGURES.....	112
LISTE DES TABLEAUX	117
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	121

INTRODUCTION

Les maladies parodontales sont des pathologies inflammatoires d'origine bactérienne affectant le parodonte superficiel et profond. Elles se caractérisent par leur sévérité, leur mode de progression, leur forme localisée ou généralisée. La prise en charge du patient consiste à cibler et corriger les facteurs de risques et d'aggravation de la pathologie, notamment par la compréhension par le patient de l'origine de sa parodontite, d'un renforcement rigoureux de son hygiène bucco-dentaire et de la gestion des facteurs de risque locaux et systémiques.

Dans tous les cas, la thérapeutique initiale non-chirurgicale (TNC) s'effectue en premier lieu. Elle consiste en un débridement mécanique supra et sous-gingival associé à la mise en place de mesures d'hygiène adaptées. La TNC est le gold standard en parodontologie, permettant de désorganiser le biofilm causal et de permettre la cicatrisation de la poche ainsi qu'une nouvelle attache conjonctive, ce qui en finalité permet le maintien et la fonction de la dent sur l'arcade.

Ces dernières années, des travaux de recherche ont été menés sur des adjuvants pharmacologiques, pouvant être utilisés en même temps que les thérapeutiques conventionnelles. Leur but est d'améliorer la guérison du parodonte qui s'évalue par la réduction de la profondeur de poche, le gain d'attache et le gain osseux mesuré radiographiquement. Citons à titre d'exemple les antiseptiques ou les antibiotiques injectables *in situ*, ou bien plus récemment la photodynamie nécessitant l'application d'un chromophore dans la poche.

Récemment, des équipes de chercheurs ont spécifiquement concentré leurs travaux sur l'usage des statines, ou « inhibiteurs de la HMG-CoA réductase ». Il s'agit de la classe pharmaceutique la plus commercialisée au monde, dotée d'une efficacité pour réduire le taux de LDL-cholestérol chez les patients dyslipidémiques ou à haut risque cardiovasculaire, prévenant ainsi la progression de l'athérosclérose et ses possibles conséquences. Outre cet effet inhibiteur, ces molécules dites « pléiotropes » ont une multitude d'effets pharmacologiques bénéfiques sur le patient coronarien. Il semblerait que ces effets soient également en faveur d'une meilleure guérison parodontale, notamment par la promotion d'un gain osseux et d'une action anti-inflammatoire au niveau des sites atteints. Les résultats des études, pouvant présenter certaines limites, semblent toutefois prometteurs, au point que les

propriétés régénératives des statines aient dernièrement été testées en implantologie.

Il nous semble pertinent de rappeler dans un premier temps des éléments essentiels sur les dyslipidémies et la prescription d'inhibiteurs de HMG-CoA réductase, ainsi que sur la maladie parodontale. Nous décrivons ensuite les associations entre parodontite et plusieurs maladies systémiques, qui ont été le fer de lance des études sur l'utilisation des statines en parodontologie. Nous présenterons enfin des résultats de la littérature qui devraient encourager la poursuite des efforts des équipes de recherche, afin d'attribuer aux statines une place à part entière dans l'arsenal du chirurgien-dentiste.

CHAPITRE A

DYSLIPIDEMIES ET TRAITEMENT PAR LES STATINES

A.1 Cholestérol, lipoprotéines et dyslipidémies

- Le cholestérol

Le cholestérol est un lipide appartenant à la famille des stérols. Il est indispensable à notre organisme. Particulièrement présent dans les œufs, viandes, abats et certains poissons, la majeure partie est néanmoins synthétisée par le foie [1].

Composant majeur des membranes cellulaires, il s'intercale entre les phospholipides, limitant leurs mouvements et permettant à la membrane de se rigidifier. Associé aux sphingolipides, il forme des radeaux lipidiques qui contribuent à l'ancrage de protéines fonctionnelles.

Il est enfin précurseur de nombreuses molécules fonctionnelles indispensables telles les hormones stéroïdes (cortisol), l'hème, certaines enzymes comme le Coenzyme Q10 intervenant dans la respiration cellulaire, et fait partie de la constitution des sels biliaires.

Outre l'alimentation, le cholestérol est aussi synthétisé de façon endogène. Cette biosynthèse, illustrée ci-dessous (Figure 1) se produit au niveau hépatique (et minoritairement au niveau des entérocytes).

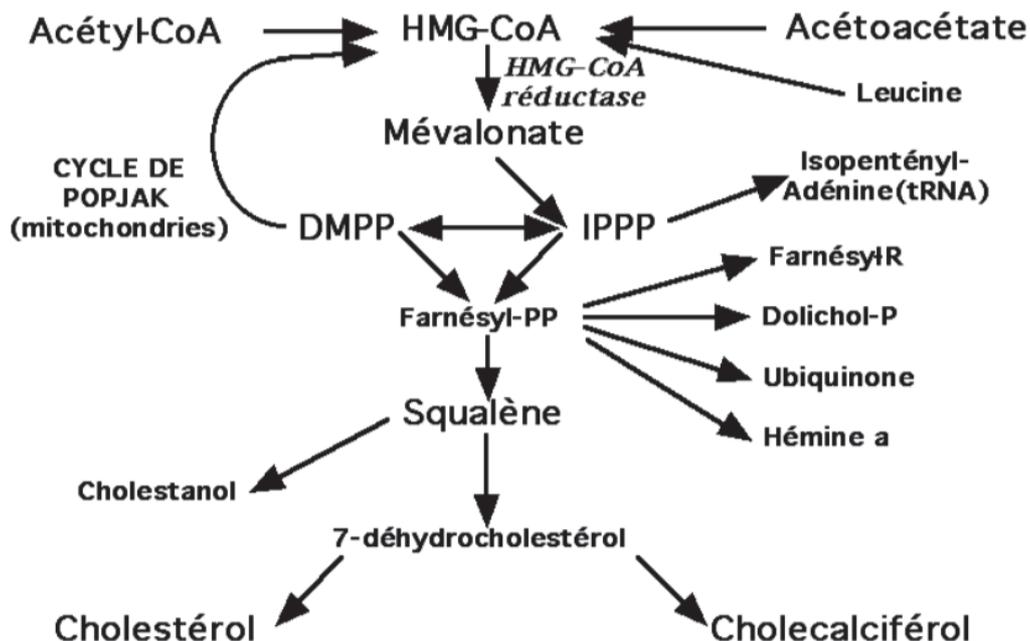


Figure 1 : Schéma de la biosynthèse endogène du cholestérol par la voie du mévalonate [1]

Cette voie de synthèse est sous l'influence du taux de cholestérol qui entraîne son activation lorsqu'il est abaissé. Cela s'effectue par le biais d'une enzyme clef, l'HMG-CoA synthétase, dont l'expression dépend du taux intracellulaire de cholestérol.

Le produit de départ, l'acétyl-CoA, provient de la beta-oxydation hépatique à partir des acides gras. Il subit trois condensations successives grâce à l'HMG-CoA synthétase pour donner l'HMG-CoA appelée aussi beta-hydroxy-beta-glutaryl-Coenzyme A.

Une autre enzyme clef, l'HMG-CoA réductase, va permettre sa réduction en mévalonate, qui va ensuite subir deux phosphorylations et une décarboxylation afin de former de l'isopropyl phenyl diphenyl phosphate (IPPP) en équilibre avec le 3,4-dimethylpyrazole phosphate (DMPP).

Une condensation de ces deux intermédiaires donne le geranyl pyrophosphate (GPP) qui après d'autres transformations donnera le squalène, premier précurseur de stérols tels le cholestérol et le cholécalciférol (vitamine D).

- Classification des lipoprotéines

Il s'agit de protéines permettant le transport sanguin des lipides qui sont hydrophobes donc insolubles dans le sang [2]. Elles regroupent le cholestérol, les phospholipides et triglycérides en proportions variables illustrées dans la figure 2.

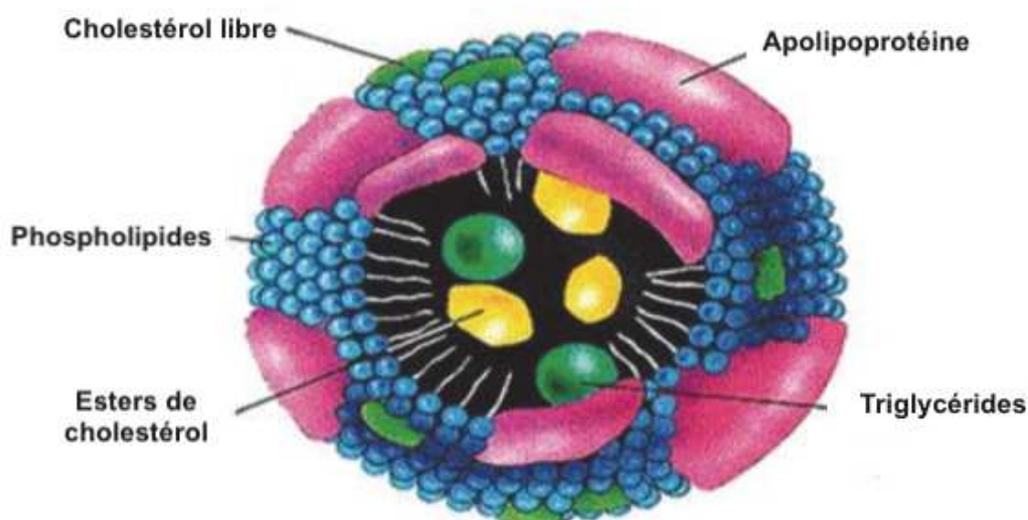


Figure 2 : composition d'une lipoprotéine [2]

Elles sont toutes composées d'un noyau hydrophobe à base de triglycérides et de cholestérol sous forme estérifiée. Cette partie hydrophobe est entourée d'une couche de phospholipides, d'apolipoprotéines et de cholestérol sous forme libre. Leur classification repose sur leur différence de densité corrélée aux proportions lipides/apolipoprotéines spécifiques :

-Chylomicrons : Grosses particules très riches en triglycérides formées au cours de la digestion dans l'intestin. Ils transportent les triglycérides et autres lipides provenant de l'alimentation vers les tissus adipeux. Au cours de l'absorption, les lipides alimentaires pénètrent par diffusion simple dans les entérocytes dans lesquels se forment les triglycérides à partir d'acides gras et de glycérol. Des protéines membranaires du réticulum endoplasmique viennent envelopper les triglycérides, formant les chylomicrons. Ne pouvant passer par les capillaires sanguins de par leur taille importante, ils empruntent ainsi la voie lymphatique pour rejoindre la circulation sanguine via la veine cave thoracique. Par échanges protéiques avec les HDL (High Density Lipoproteins), ils sont captés par les tissus adipeux et musculaires et dégradés par une lipase, donnant ainsi des résidus dégradables par le foie dont le LDL.

-VLDL (Very Low-Density Lipoproteins): le foie est l'organe de synthèse des VLDL qui contiennent principalement des triglycérides. Leur rôle est de les transporter vers les tissus périphériques et adipeux.

-IDL (Intermediate-Density Lipoproteins): il s'agit de résidus de VLDL qui présentent beaucoup moins de triglycérides. Une partie retourne au foie par l'intermédiaire des récepteurs des LDL, l'autre deviendra des LDL par perte de l'apoE.

-LDL (Low-Density Lipoproteins): de taille moyenne, elles sont fortement constituées de cholestérol. Elles en assurent le transport vers les tissus périphériques où il sera utilisé pour la synthèse des membranes. Les cellules endocytent les LDL grâce aux récepteurs des apolipoprotéines B et E, et le

cholestérol est libéré par les lysosomes. Une modification du taux circulant de LDL, associée à d'autres facteurs peut avoir comme conséquence l'apparition d'une hypercholestérolémie pouvant engendrer athérosclérose et pathologies cardiovasculaires. En effet, les LDL en excès dans le sang sont sujettes à l'oxydation qui va empêcher leur reconnaissance par les récepteurs hépatiques. Elles entreprennent alors la voie « scavenger » par endocytose des macrophages qui deviennent des cellules spumeuses s'accumulant sur la paroi artérielle et induisant divers phénomènes inflammatoires et la formation de la plaque d'athérome. L'athérosclérose, consécutive d'une hypercholestérolémie, est à la base des complications cardiovasculaires survenant avec sa progression.

-Lipoprotéine (a) : structurellement proche du LDL, possédant une protéine supplémentaire : l'apo(a). On lui impute une facilitation de formation d'athérome sur la paroi artérielle, ce qui explique une augmentation du risque d'accident cardiovasculaire chez les patients avec prédispositions génétiques dont le taux est augmenté.

-HDL (High-Density Lipoproteins) : de haute densité et de petite taille, leur teneur en lipides est faible lors de leur libération par le foie. Elles permettent également l'apport nécessaire en cholestérol aux cellules pour, par exemple, la synthèse de diverses molécules. Cependant, leur rôle majeur est d'assurer le retour vers le foie de l'excès de cholestérol sanguin qui va être éliminé dans la bile.

- Classification des dyslipidémies de Fredrickson (1972)

Les dyslipidémies se traduisent par une concentration sanguine de lipides (donc de lipoprotéines) anormalement élevée ou diminuée. En pratique, il s'agit plus souvent d'une augmentation, les diminutions étant des formes beaucoup plus rares. Leurs principales caractéristiques sont résumées par Fredrickson, dont la classification a été adoptée comme standard par l'Organisation Mondiale de la Santé [3]. Les différentes dyslipidémies et leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 1 :

Type	Appellation	Lipoprotéines augmentées	Concentration en cholestérol	Concentration en triglycérides	Effet athérogène	Fréquence relative
I	Hypertriglycéridémie exogène	Chylomicrons	Normale / ↑	↑↑↑	faible	<1%
IIa	Hypercholestérolémie essentielle	LDL > 4,5 mmol/L +/- diminution des HDL	↑↑	normale	+++	10%
IIb	Hypercholestérolémie mixte/ combinée à une hypertriglycéridémie	VLDL, LDL	↑↑	↑↑	+++	40%
III	Dysbeta-Lipoprotéinémie familiale	IDL	↑↑	↑↑↑	+++	<1%
IV	Hyperlipémie familiale	VLDL	Normale / ↑	↑↑	inférieur	45%
V	Hypertriglycéridémie endogène	Chylomicrons, VLDL	↑ / ↑↑	↑↑↑	faible	5%

Tableau 1 : présentation des caractéristiques des différentes dyslipidémies selon la classification de Fredrickson [3]

A.2 Hypercholestérolémie et athérosclérose

a. Etiologies et physiopathologie

Les hypercholestérolémies IIa et IIb sont les formes les plus fréquentes des dyslipidémies avec en moyenne un adulte sur trois concerné. En France, elles concerneraient 29,7 % des adultes entre 18 et 74 ans, soit environ 20 millions d'individus [4]. Elles sont responsables de la formation progressive de plaques d'athéromes sur les parois artérielles, qui sont le point de départ d'événements cardiovasculaires comme les infarctus du myocarde ou les accidents vasculaires cérébraux.

Elles sont souvent d'origine génétique, avec de nombreux gènes impliqués, par exemples une mutation au niveau du récepteur des LDL ou de l'apolipoprotéine B associée [1]. Elles peuvent parfois être secondaires à la présence d'une autre maladie, à la prise d'un traitement médicamenteux ou à des risques comportementaux. L'hypercholestérolémie familiale homozygote, forme très rare (1/1000000), avec une absence totale des récepteurs B/E et un taux de cholestérol total compris entre 7 et 12 g/l, engendrant une athérosclérose précoce sévère.

La pathologie athéromateuse est responsable de complications cardiovasculaires comme l'infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Lorsque l'excès de LDL plasmatiques est modifié par oxydation par des radicaux libres, elles ne sont plus reconnues par les récepteurs B/E hépatiques [5]. Elles peuvent aussi être modifiées par la présence d'un diabète avec glycémie augmentée, où se produit une glycosylation sur la partie N-terminale des acides gras estérifiés de l'apolipoprotéine B, empêchant également la reconnaissance du récepteur hépatique. Ces deux mécanismes donnent accès à la voie scavenger des monocytes-macrophages décrite précédemment, et l'accumulation de cellules spumeuses sur la paroi artérielle [6].

En premier lieu se forment des stries lipidiques, observables dès l'âge de 15 ans, premier stade encore réversible de la formation de la plaque d'athérome. Elles sont constituées de cellules musculaires lisses et de cellules spumeuses, et entretiennent une inflammation endothéliale avec sécrétion de métalloprotéases qui dégradent la matrice extracellulaire. Les cellules musculaires lisses peuvent alors migrer vers l'intima, et leur pouvoir sécrétoire de matrice extracellulaire et de collagène permet la formation d'une chape fibreuse remodelant ainsi l'endothélium.

La plaque athéromateuse avancée possède un noyau central nécrotique avec pourtour lipidique et spumeux, entourés d'une enveloppe fibreuse (illustrés dans la figure 3). Leurs localisations préférentielles sont les zones artérielles à bifurcations, ou sujettes à de fortes contraintes mécaniques comme les artères coronaires lors de la systole. A un stade encore plus avancé, des fissures ou ulcérations se créent au niveau de la plaque compliquée avec formation d'un thrombus entraînant la diminution partielle ou totale de la lumière des coronaires, générant ischémie et foyers nécrotiques menant à l'infarctus du myocarde.

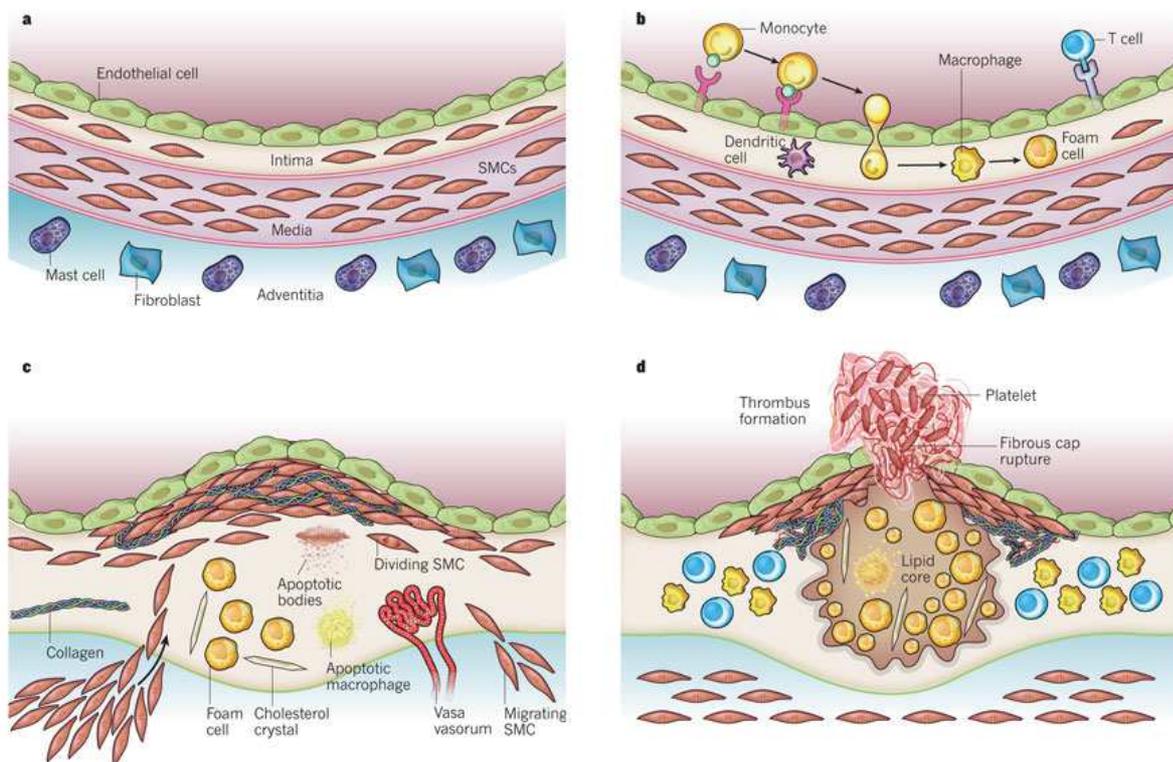


Figure 3 : illustration de la progression d'une plaque d'athérome.

Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/nature10146>

b. Dépistage, diagnostic et prise en charge du patient atteint d'hypercholestérolémie

On dénombre en France entre 130 et 145000 infarctus du myocarde par an dus à l'athérosclérose dont 40000 décès [7]. L'hypercholestérolémie est le premier facteur pris en considération, mais il est important d'identifier les autres facteurs de risque cardiovasculaire.

Le dépistage par EAL (exploration d'une anomalie lipidique) consiste à doser les lipides sériques, après 12 heures de jeûne pour déterminer les concentrations du cholestérol total, des triglycérides et du HDL-C, pour permettre le calcul du LDL-C grâce à la formule de Friedewald pour une triglycéridémie inférieure à 4 g/l (auquel cas il convient de procéder à un dosage direct du LDL-C) [8,9] :

$$[\text{LDL}] \text{ (g/l)} = [\text{CT}] - ([\text{HDL}] + [\text{TG}]/5)$$

ou

$$[\text{LDL}] \text{ (mmol/l)} = [\text{CT}] - ([\text{HDL}] + [\text{TG}]/2,2)$$

Un bilan lipidique normal est reconduit tous les cinq ans en l'absence d'apparition d'un facteur susceptible de le modifier, par exemple des changements comportementaux, l'instauration d'un nouveau traitement médicamenteux, une augmentation du poids. Après 80 ans, la HAS a estimé que l'EAL systématique et l'instauration d'un traitement hypolipémiant n'étaient plus justifiées.

Sont concernés pour le dépistage par EAL :

- Hommes à partir de 40 ans et femmes de plus de 50 ans ou ménopausées
- Contraception oestroprogestative
- Toute maladie cardio-vasculaire documentée
- Hypertension artérielle : l'HTA est un facteur de risque cérébro-vasculaire, mais également cardiovasculaire avec une dyslipidémie concomitante, par diminution accentuée de la lumière artérielle et augmentation du risque de formation du thrombus

- Diabète de type 2 : l'excès de glucose sanguin conduit à l'oxydation des LDL par glycation, augmentant le risque relatif d'incidence d'un événement cardiovasculaire
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans : véritable facteur de comorbidité, un tiers des infarctus du myocarde sont directement imputables au tabac. L'étude MRFIT a démontré qu'il y avait 37% de mortalité coronaire en moins chez un non-fumeur, et que le risque chez un fumeur redevient égal à celui d'un non-fumeur après un arrêt de trois ans.
- Obésité avec IMC ≥ 30 kg/m²
- Insuffisance rénale chronique modérée à sévère
- Antécédents de maladie cardiovasculaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite chez un parent masculin de moins de 55 ans ou féminin de moins de 65 ans, tous deux du 1^{er} degré
- Antécédents familiaux de dyslipidémie
- Maladie auto-immune ou maladie inflammatoire chronique

Depuis 2017, la stratégie de prise en charge thérapeutique selon la HAS est fonction de la concentration en LDL-C et du risque cardiovasculaire évalué selon l'outil SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) représenté dans le tableau 2.

Niveau de risque cardio-vasculaire	
Faible	SCORE < 1 %
Modéré	1 % \leq SCORE < 5 %
	Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
Élevé	5% \leq SCORE < 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 : < 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible ; \geq 40 ans sans facteur de RCV ni atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique modérée
	TA \geq 180/110 mmHg
Très élevé	SCORE \geq 10 %
	Diabète de type 1 ou 2 \geq 40 ans avec au moins un facteur de RCV ou atteinte d'organe cible
	Patient ayant une insuffisance rénale chronique sévère
	Maladie cardio-vasculaire documentée (prévention secondaire)

Tableau 2 : Outil SCORE pour la prise en charge du patient dyslipidémique [8]

La prise en charge initiale consiste toujours en l'instauration d'un mode de vie sain et de la suppression des facteurs de risque existants, avec si nécessaire l'instauration d'un hypolipémiant selon le risque cardio-vasculaire, comme le décrit le tableau 3. Une dyslipidémie secondaire, par exemple consécutive d'une hypothyroïdie, d'une insuffisance rénale, ou d'ordre iatrogène, n'indique pas la prescription d'un hypolipémiant sans le traitement de la maladie causale ou l'interruption du médicament responsable, sauf si impossibilité.

Niveau de risque cardio-vasculaire	Objectif de C-LDL	Intervention de première intention*	Intervention de deuxième intention
Faible	< 1,9 g/L (4,9 mmol/L)	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant
Modéré	< 1,3 g/L (3,4 mmol/L)		
Élevé	< 1,0 g/L (2,6 mmol/L)	Modification du mode de vie + Traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + Intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0,70 g/L (1,8 mmol/L)		

Tableau 3 : Prise en charge selon le risque cardio-vasculaire et les objectifs de réduction du LDL-C [8]

A.3 Les statines

a. Description et indications

Les inhibiteurs de la HMG-CoA Réductase sont les médicaments les plus utilisés pour traiter les dyslipidémies. Il s'agit de la classe pharmaceutique la plus commercialisée dans le monde, et celle de premier choix dans le traitement des hypercholestérolémies isolées. En 2004, 6 millions de français sont traités par une des 5 molécules disponibles sur le territoire, ce qui a représenté un coût annuel de 1,3 milliard d'euros pour l'Assurance Maladie [10]. En prévention primaire et secondaire, elles permettent la réduction de la morbidité toutes causes confondues de 10%, et de diminuer de 15 à 23% le risque d'événement cardiovasculaire. De plus, elles font preuve d'une bonne tolérance générale auprès des patients, malgré les reports fréquents de douleurs musculaires.

Leur efficacité est principalement due à l'inhibition de la HMG-CoA réductase, enzyme limitant de synthèse du cholestérol endogène. Cette baisse de production entraîne l'augmentation bénéfique de la synthèse des récepteurs hépatiques aux LDL (B/E), permettant la diminution dose-dépendante du LDL-C circulant.

Outre cet effet, les statines se caractérisent aussi par leur pléiotropie, dotées d'une diversité d'effets bénéfiques sur le plan cardiovasculaire, mais pas uniquement :

- action anti-inflammatoire réduisant l'oxydation des LDL-C
- activation de la NO synthase augmentant la production de monoxyde d'azote vasodilatateur, réduisant la dysfonction endothéliale
- diminution de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, diminuant ainsi le remodelage
- stabilisation de la plaque d'athérome en diminuant la prolifération des métalloprotéases matricielles (MMPs) qui dégradent la matrice extracellulaire
- action anti-inflammatoire par inhibition du facteur NFκB qui active les phagocytes

- diminution de l'agrégation plaquettaire et la viscosité sanguine, diminuant le risque de thrombus
- diminution de synthèse de VLDL au niveau hépatique, augmentant la diminution du taux de LDL-C
- augmentation du taux plasmatique de HDL-C
- promotion de l'angiogénèse par augmentation de l'expression du VEGF

Les statines ont démontré une réduction de la morbidité coronaire et du risque d'AVC chez un grand nombre de patients en prévention primaire et secondaire. Elles peuvent dans certains cas être indiquées en prévention des complications cardiovasculaires, avec ou sans cholestérol augmenté. Elles sont habituellement prises le soir au moment du repas ou au coucher, à cause du rythme circadien du métabolisme des lipides.

En France, les cinq statines commercialisées sont :

- la pravastatine ELISOR[®]
- la fluvastatine LESCOL[®] ou FRACTAL[®]
- la simvastatine ZOCOR[®]
- l'atorvastatine TAHOR[®]
- la rosuvastatine CRESTOR[®]

Des études attribuent un meilleur potentiel de réduction du LDL et d'augmentation des HDL à l'atorvastatine (ATV), la simvastatine (SMV) et la rosuvastatine (RSV), mais toutes restent dans l'ensemble comparables en termes d'efficacité et de tolérance [11]. Leur principale différence réside dans leur métabolisme pouvant différer selon leurs structures et degrés d'hydrophilie/hydrophobie. Une molécule hydrophobe aura une plus grande affinité pour l'HMG-CoA réductase, mais peut également être plus susceptible d'engendrer des atteintes rénales ou musculaires.

Fluvastatine, pravastatine et rosuvastatine ne sont indiquées qu'en cas d'intolérance du patient à l'atorvastatine et à la simvastatine. Atorvastatine, simvastatine, fluvastatine et rosuvastatine subissent une métabolisation hépatique, alors que la

pravastatine, hydrophile, est excrétée par les reins sous forme quasi-inchangée. Chez les sujets insuffisants rénaux, la simvastatine à caractère lipophile peut être préférée car elle subit une élimination uniquement biliaire.

En 2017, la HAS a statué sur les modalités de prescription des statines résumées dans le tableau 4 [8] :

Médicament	Posologie (mg.j ⁻¹)				
	5	10	20	40	80
Fluvastatine					
Pravastatine					
Simvastatine		✓	✓	✓	
Atorvastatine		✓	✓	✓	✓
Rosuvastatine					

Intensité basse (pourcentage de réduction du LDL-C : 20-29 %)

Intensité moyenne (pourcentage de réduction du LDL-C : 30-39 %)

Intensité forte (pourcentage de réduction du LDL-C : > 40 %)

Hors AMM/non recommandé

✓ : statines les plus efficaces.

L'atorvastatine et la rosuvastatine ne possèdent pas d'indication validée (AMM) en prévention secondaire.

Tableau 4 : Stratégie de prescription des statines selon la HAS [8]

Ces indications sont fonction du recul clinique propre à chaque spécialité, ainsi qu'à leur rapport coût/efficacité. La simvastatine, plus ancienne, possède l'AMM pour une prévention secondaire d'un nouvel événement cardiovasculaire. Elle est également moins coûteuse pour la Sécurité Sociale.

Certains dosages plus élevés bénéficient d'indications supplémentaires, comme pour l'atorvastatine 80 mg, dont l'AMM indique une diminution des événements coronariens chez les patients hypertendus avec 3 facteurs de risque ou plus, avec ou sans dyslipidémie associée.

En plus de leur efficacité, les statines ont un profil de tolérance généralement satisfaisant. Les effets secondaires dose-dépendants rapportés sont :

- des nausées
- de rares atteintes hépatiques ou rénales, une élévation des transaminases

- des myalgies fréquentes pouvant à des dosages élevés occasionner une rhabdomyolyse associée à une élévation de la créatine kinase. Cependant, l'ANSM a affirmé [12] que les bénéfices d'un traitement surpassent le risque de développer des myalgies. Elle ajoute que les rhabdomyolyses sont exceptionnelles (<1%) et que 84% des myalgies rapportées par les patients ne seraient pas forcément dues aux fortes doses de statines, mais à d'autres facteurs tels le manque d'exercice ou le vieillissement. Toutefois, il y a un lien de causalité entre baisse du taux de cholestérol et myalgies, potentiellement induites par un manque de cholestérol au niveau des myocytes.

b. Influence sur le contrôle glycémique : perturbation ou amélioration

De récentes études suggèrent que les statines pourraient induire un potentiel nouvel effet secondaire : la perturbation du contrôle glycémique et le risque augmenté de développer un diabète de type II [13]. Cette hypothèse est aux antipodes des multiples effets pléiotropes bénéfiques des statines sur le plan cardiovasculaire. Cet effet indésirable ne concernerait cependant pas toutes les statines, et n'a pas encore été prouvé du fait de résultats contradictoires dans la littérature et entre les différentes molécules.

Une prise de rosuvastatine à 20 mg par jour versus prise d'un placebo pendant deux ans a relevé une incidence de diabète augmentée d'environ 25% parmi 17802 patients adultes sains [13]. Cependant, aucun mécanisme expliquant cette augmentation n'a été démontré.

L'étude CORALL (Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes), menée en 2011 en Hollande dans 3 départements d'endocrinologie et de médecine interne, a comparé rosuvastatine et atorvastatine [14]. Les 263 patients hollandais sélectionnés avaient entre 50 et 70 ans, et souffraient d'un diabète de type II et d'une dyslipidémie. L'étude multicentrique et randomisée a duré 24 semaines. Glycémie à jeun et taux d'HbA1c ont été mesurés à 0, 6 et 18 semaines avec des dosages croissants. La perte du

contrôle glycémique a été évaluée chez ces patients, sans que la glycémie à jeun ne soit significativement augmentée. Ces résultats sont illustrés dans la figure 4.

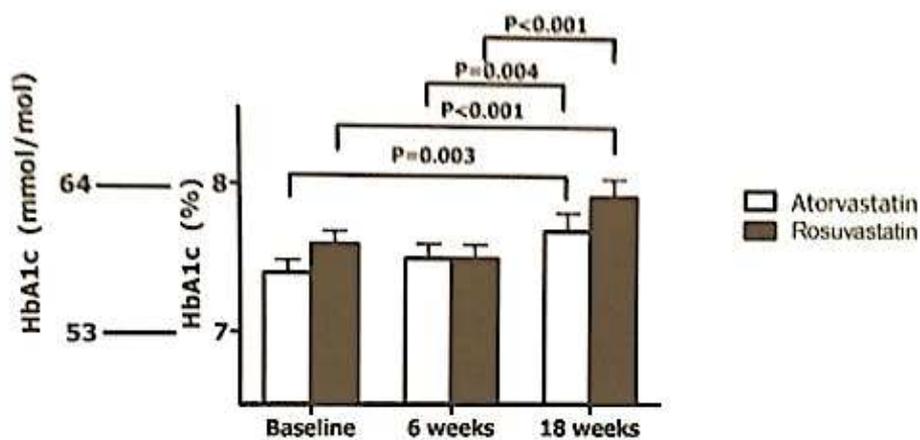


Figure 4 : Perturbation du contrôle glycémique par mesure de l'HbA1c chez des patients sous atorvastatine ou rosuvastatine [14]

Cette étude présentait toutefois certains biais, comme sa faible durée et l'absence de groupe placebo.

Une revue systématique réunissant 91140 patients sous statines [15] a été conduite en 2011, et a déterminé une augmentation moyenne de 9% du risque de développer un diabète sur 4 années de traitement quotidien, ainsi qu'une augmentation additionnelle de 12 % avec les dosages les plus élevés des spécialités, ce qui suggère un effet dose-dépendant des statines sur la perturbation de la glycémie.

Des résultats similaires ont été obtenus avec l'étude SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) où une dose forte quotidienne

d'atorvastatine (80 mg/jour) chez 3803 patients provoquerait une incidence de diabète significativement supérieure de 8,71% contre 6,06% avec placebo [16].

Toutes ces études présentaient toutefois certaines limites :

- parmi les patients sélectionnés, beaucoup étaient polymédiqués, prenant des médicaments à pouvoir diabétogène nuisant ainsi à la pertinence des résultats, comme par exemple un traitement concomitant avec un diurétique thiazidique
- une fonction pancréatique diminuée chez un patient âgé, ou bien la présence d'un syndrome métabolique, fausseraient également les résultats. Le risque de développer un diabète sous statine pourrait être un « effet de classe » chez ces patients ayant un terrain plus favorable à la déclaration de la maladie.

Certaines hypothèses mécanistiques ont été proposées [13], notamment :

- Une baisse de l'expression du GLUT4, transporteur périphérique responsable de l'internalisation du glucose grâce à l'insuline.
- Des besoins des cellules β -pancréatiques en cholestérol non-satisfaits pour leur bon fonctionnement. Au sein de la cellule β , le cholestérol a un rôle dans l'activation de l'enzyme glucokinase permettant une augmentation de calcium intracellulaire et la sécrétion d'insuline. Les effets seraient de plus majorés chez les personnes âgées ayant leur fonction pancréatique diminuée, d'où l'intérêt de discuter l'initiation d'un traitement par statine chez ces patients.
- Une perturbation du bon fonctionnement des canaux calciques voltage-dépendants par un manque de cholestérol ou par le principe actif
- Une apoptose par excès d'internalisation du LDL dans ces cellules initiant une cascade inflammatoire et expression de cytokines et de monoxyde d'azote (NO) activateur de la calpaïne, protéase apoptotique, expliquant l'apparition d'une insulino-déficience.

- Une diminution de la synthèse du Coenzyme Q10, facteur de la chaîne mitochondriale de transfert d'électrons permettant l'augmentation d'ATP et la sécrétion de granules d'insuline par les cellules β .

Néanmoins, l'ensemble de ces études conclut que le bénéfice cardiovasculaire lié au traitement dépasse largement le risque de développer un diabète. De plus, cet effet indésirable ne concernerait pas toutes les statines. La pitavastatine, non-commercialisée en France, aurait même un effet neutre ou bénéfique sur l'HbA1C, en plus d'une meilleure augmentation du HDL-C (Figure 5) que ses concurrentes comme l'atorvastatine. Un traitement de six mois à la pitavastatine 4 mg n'aurait pas d'influence sur la glycémie et l'HbA1c chez les patients avec syndrome métabolique [17]. Chez 308 patients diabétiques traités par la spécialité sur 2 ans, il a été mesuré une réduction significative de 0,28% de l'hémoglobine glyquée [18].

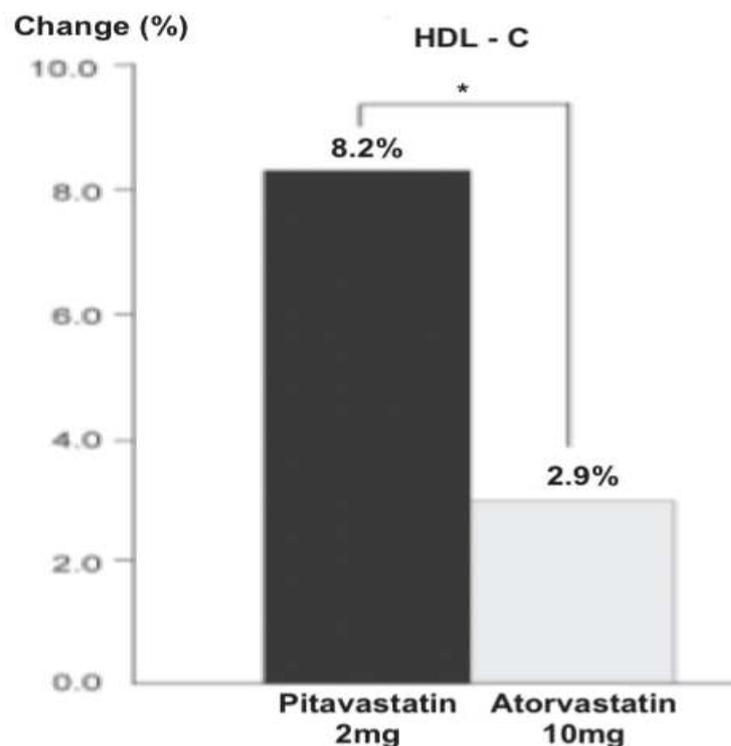


Figure 5 : Mesure de l'augmentation (%) du HDL-C à 1 an. Augmentation significativement supérieure du HDL-C par prise quotidienne de pitavastatine 2 mg par rapport à celle d'atorvastatine 10 mg [18]

Toutefois, ces résultats proviennent principalement d'études rétrospectives, monocentriques avec de faibles échantillons. L'essai clinique randomisé J-PREDICT, terminé en 2015 [19], a évalué l'incidence de diabète de type 2 chez plus de 1000 patients présentant une intolérance au glucose et traités pendant 5 années avec pitavastatine 1 ou 2 mg/jour pour le groupe test, et l'amélioration des mesures hygiéno-diététiques seules pour le groupe contrôle. Le groupe test a eu une incidence significativement diminuée, confirmant les résultats des études précédentes.

En conclusion de ce chapitre, nous voyons un certain intérêt de mentionner l'existence de ces résultats en fin de ce premier chapitre qui, certes, ne fait guère référence à l'odontologie contrairement à ceux qui vont suivre. En effet, nous estimons que si un jour, il était établi que certaines statines améliorent l'hémoglobine glyquée à l'inverse d'autres, elles seraient des nouvelles molécules de choix pour des essais cliniques en parodontologie, qui souvent incluent des patients atteints de diabète.

CHAPITRE B

LES PARODONTITES

-

RELATIONS AVEC MALADIES SYSTEMIQUES

B.1 Les parodontites

a. étiopathogénie

Selon la définition de Beck de 1996 [20], la parodontite est une infection des structures de soutien de la dent constituant le parodonte, caractérisée par une accumulation de plaque bactérienne et une inflammation tissulaire destructrice pouvant mener à la perte de la dent.

Les deux facteurs de ce processus destructeur sont :

- d'une part la virulence des bactéries causales et de leurs composants comme le lipopolysaccharide du *Porphyromonas gingivalis*,
- d'autre part la réponse inflammatoire et immunitaire propre de l'hôte [21].

L'étiologie est essentiellement une dysbiose d'origine bactérienne, mais d'autres pathogènes peuvent être impliqués par phénomènes de co-infections opportunistes, et les mécanismes physiopathologiques les impliquant dans la parodontite sont à ce jour mal connus. Il pourrait par exemple s'agir d'archées, du virus Epstein-Barr ou du virus HSV [22].

La présence de parodontopathogènes en quantités anormales va déclencher une réponse inflammatoire qui va perdurer et provoquer des saignements, une augmentation progressive de la profondeur de poche et de perte d'attache, le tout associé à une perte osseuse engendrant une augmentation de mobilité dentaire.

Cette destruction tissulaire est liée en grande partie à la libération par les acteurs de l'inflammation d'interleukines, de TNF- α ou de prostaglandines, en concentrations liées à la sévérité et aux signes cliniques de la maladie [23]. Par exemple, l'IL-6 et l'IL-8 sont particulièrement décrites dans la littérature [24] :

IL-6	IL-8
<ul style="list-style-type: none"> • Prolifération des lymphocytes T • Chimiotactisme des lymphocytes Th • Différentiation des lymphocytes B en plasmocytes et sécrétion d'anticorps [25,26] • Taux élevés dans le sang [27], le fluide gingival [28], et l'épithélium sulculaire [29] dans une parodontite chronique, sécrétés par fibroblastes suite à stimuli pathogènes [30] • Concentrations augmentées dans des poches supérieures à 6 mm [30] 	<ul style="list-style-type: none"> • Activation [25] et migration et accumulation [31] de PNN au niveau du site inflammatoire • Egalement en quantités augmentées dans le fluide gingival [32] et les tissus parodontaux lésés par la maladie [30]

Concernant les germes causaux : bien que plus de 630 souches différentes résident dans la cavité buccale [33], seulement une dizaine sont identifiées comme pathogènes parodontaux, représentées par les complexes de Socransky. Très fréquemment associés, le complexe rouge comprend les « keystone pathogens » *Porphyromonas gingivalis* (*Pg*), *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, le complexe *Agregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) étant impliqué dans les formes agressives.

Outre ce facteur déclencheur, la maladie parodontale et sa sévérité sont associées à de nombreux facteurs aggravants, comportementaux ou environnementaux comme :

- une mauvaise hygiène bucco-dentaire
- un tabagisme actif
- une maladie systémique ou la présence d'un diabète
- des malpositions dentaires
- des prédispositions génétiques

Contrairement aux gingivites, où le patient peut revenir à un état de santé parodontale avec des mesures d'hygiène, la maladie parodontale concerne des patients sujets à des récurrences si aucune maintenance professionnelle n'est assurée sur le long terme après l'obtention de résultats satisfaisants.

b. Nouvelle classification

En 2017, Tonetti, Jepsen et Papapanou ont proposé une nouvelle classification des parodontites décrite dans le tableau 5, qui a été adoptée par l'Académie américaine de parodontologie et la Fédération européenne de parodontologie [34]. Elle vient remplacer celle d'Armitage de 1999 [35] qui faisait le distinguo entre parodontites chroniques et agressives et leurs différences d'aspect clinique, d'étiologies et de thérapeutiques.

Désormais, les parodontites sont classées en fonction :

- de leur stade (1 à 4) traduisant sévérité et complexité de traitement
- et de leur grade (A, B ou C) en fonction de la progression passée, du risque de progression future, d'aspects biologiques, du pronostic du traitement et du risque que représente la maladie pour la santé générale du patient

Les maladies parodontales nécrotiques, présentes chez des patients sidéens ou atteints d'autres formes d'immunodépression, ainsi que les parodontites consécutives d'une maladie systémique, sont désormais des classes à part entière.

Stade de parodontite		Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Sévérité	Perte d'attache clinique du site le plus atteint	1 à 2 mm	3 à 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	Perte radiographique osseuse	Tiers coronaire (< 15 %)	Tiers coronaire (15 à 33 %)	Etendue du tiers ou de la moitié radiculaire à plus	Etendue du tiers ou de la moitié radiculaire à plus
	Perte dentaire	Pas de perte dentaire due à la parodontite		≤ 4 dents perdues à cause de la parodontite	≥ 5 dents perdues à cause de la parodontite
Complexité	Locale	<ul style="list-style-type: none"> Profondeur de sondage maximum : ≤ 4 mm Perte osseuse : surtout horizontale 	<ul style="list-style-type: none"> Profondeur de sondage maximum : ≤ 5 mm Perte osseuse : surtout horizontale 	En plus du stade II : <ul style="list-style-type: none"> Profondeur de sondage ≥ 6 mm Perte osseuse verticale ≥ 3 mm Lésions de furcation de type II ou III Défaut de crête modéré 	Besoin de réhabilitation complexe en plus du stade III : <ul style="list-style-type: none"> Dysfonction masticatoire Traumatisme occlusal secondaire (mobilité dentaire ≥ 2) Défaut de crête sévère Egression(s), migration(s) Moins de 20 dents restantes (10 paires opposées)
Etendue et distribution	En ajout au stade comme description :	« Localisée » (< 30 % des dents atteintes) « Généralisée » « Touchant molaires et incisives »			

Grade de la parodontite		Grade A (progression lente)	Grade B (progression modérée)	Grade C (progression rapide)	
Premier critère	Evidence directe de progression	Perte osseuse radiographique ou perte d'attache clinique	Absence de perte sur 5 ans	< 2 mm sur 5 ans	≥ 2 mm sur 5 ans
	Evidence indirecte de progression	% perte osseuse/âge	< 0,25	0,25 à 1,0	> 1,0
		Phénotype	Dépôts épais de biofilm mais faible niveau de destruction	Destruction en rapport avec dépôts de biofilm	Absence de relation entre destruction et dépôts de biofilm, suggérant : <ul style="list-style-type: none"> des périodes de progression rapide une précocité de la maladie (modèle incisives /molaires, absence de réponse à la thérapeutique standard)
Facteurs modifiant le grade	Facteurs de risque	Tabac	Non-fumeur	< 10 cigarettes par jour	> 10 cigarettes par jour
		Diabète	Glycémie normale ou diabète non-diagnostiqué	Diabète avec HbA1c < 7%	Diabète avec HbA1c ≥ 7%

Tableau 5 : Nouvelle classification des parodontites selon 4 stades de sévérité et 3 grades de progression [34]

- Diagnostic

Les parodontites sont diagnostiquées selon le protocole suivant, afin de mettre en place un plan de traitement :

- Examen clinique et bilan parodontal associés à un examen radiographique
- Détermination du stade 1 ou 2 en mesurant la perte d'attache maximale, et le type de lésion osseuse (horizontale ou angulaire)
- Détermination du stade 3 ou 4 par numération des dents perdues, des profondeurs de poches, des atteintes de furcation et des dysfonctions occlusales dans le cas d'un stade 4
- Détermination du grade par une anamnèse médicale rigoureuse, l'identification des facteurs de risque, et la prise en compte de l'historique du patient afin d'évaluer le ratio perte osseuse/âge

- Plan de traitement

Le traitement usuel d'une parodontite comprenant des poches de plus de 4 mm est celui d'une thérapeutique non-chirurgicale (TNC), ayant pour but de contrôler le processus infectieux et de réduire l'inflammation induite par les pathogènes. Il s'agit d'un détartrage-surfçage radiculaire par inserts ultrasoniques spécifiques ou curettes manuelles de Gracey, ainsi qu'une correction des facteurs de risque comportementaux et environnementaux, tout en s'assurant que le patient soit sensibilisé au besoin d'améliorer son hygiène.

S'en suivent des réévaluations en fonction des résultats obtenus sur la réduction de profondeur de poche. Si les résultats sont satisfaisants, le patient sera à ce moment-là conduit dans une phase de maintenance professionnelle régulière, seul moyen d'éviter ou de freiner une récurrence. Si au bout de deux réévaluations, les objectifs ne sont pas atteints, il peut être proposé au patient une thérapeutique chirurgicale précise en fonction de son cas. Selon l'état parodontal du patient et la localisation des zones réfractaires à la TNC, le

praticien s'oriente soit vers un lambeau d'assainissement pour une meilleure élimination du biofilm, soit vers une chirurgie de régénération tissulaire lorsque l'indication est posée. La thérapeutique non-chirurgicale et les lambeaux d'assainissement de type Widman modifié sont suivis d'une cicatrisation d'un espace biologique modifié avec épithélium de jonction long et une attache conjonctive plus courte, la néo-attache, avec faible reformation de ciment [36].

Par ailleurs, des substituts osseux, dérivés amélaire et membranes sont utilisés pour palier à la compétition tissulaire et permettre la régénération guidée des tissus de soutien, alvéolaire, ligamentaire et cémentaire. La membrane protège le caillot, et se dégrade dans le temps afin de maintenir l'espace souhaité [37].

Pour les molaires avec pertes osseuses ou atteintes de furcations importantes, les possibilités d'amputation radiculaire, de tunnelisation ou de prémolarisation sont applicables dans certains cas.

- Usage d'antibiotiques par voie systémique

Une antibiothérapie systémique, la plus courte possible, est réservée à des indications spécifiques en vue de réduire le risque de résistance. Les bactéries étant organisées en biofilms, il peut être difficile d'éliminer une quantité suffisante de pathogènes avec le débridement seul, d'où l'intérêt que les antibiotiques peuvent représenter pour les stades III, IV ou les grades C.

Dans le tableau 6 sont représentées les molécules les plus couramment prescrites en parodontologie, leur efficacité ayant été démontrée par mesure de leurs concentrations minimales inhibitrices *in vitro* sur les « keystone pathogens », puis confirmée *in vivo* [38].

Antibiotique	Concentrations minimales inhibitrices (µg/ml)	
	<i>A. actinomycetemcomitans</i>	<i>P. gingivalis</i>
Penicilline	4.0	0.016
	6.25	0.29
Amoxicilline	1.0	0.023 < 1
	1.6	
Doxycycline	1.0	0.047
	3.1	
Metronidazole	32	0.023
	12.5	2.1

Tableau 6 : Concentrations inhibitrices moyennes (µg/ml) d'agents antibiotiques sur *Porphyromonas gingivalis* et *agregatibacter actinomycetemcomitans* [38]

Pour les stades III et IV pouvant être des parodontites récurrentes ou réfractaires à la TNC seule, une antibiothérapie à base de métronidazole 500 mg en 3 prises par jour peut être prescrite pendant la période des soins. Il s'agit de la molécule de choix pour le traitement des parodontites car elle cible spécifiquement les germes anaérobies.

Pour les formes à progression rapide comme en présence d'un grade C, si l'antibiothérapie est jugée nécessaire par le clinicien, l'amoxicilline 500 mg en 3 prises par jour après désorganisation du biofilm par débridement mécanique [39] peut être combinée au métronidazole 500 mg, car elle est dotée d'un large spectre et cible le Aa, réputé être résistant au métronidazole et fréquemment retrouvé dans les formes anciennement dites « agressives localisées » [40, 41]. L'antibiothérapie permet en aval un meilleur gain d'attache chez ces patients [42, 43, 44] dotés d'un phénotype hyper-inflammatoire avec expression augmentée de 3 à 10 fois de cytokines en réponse à l'agression du LPS bactérien [43].

Enfin, pour les patients immunodéprimés ou à haut risque d'endocardite infectieuse, une antibioprophylaxie doit être mise en place, selon le type et la durée des interventions.

B.2 Relations entre parodontite et maladies systémiques

Selon divers mécanismes bactériens, inflammatoires et immunitaires de l'hôte, une parodontite peut significativement aggraver l'état inflammatoire délétère d'un patient atteint d'une maladie systémique, par exemple par effraction systémique de pathogènes, toxines ou de cytokines, ou encore des phénomènes de réactions croisées [45].

De façon générale, la production conjointe de cytokines pro-inflammatoires par les deux pathologies permet l'entretien de leurs complications respectives. C'est particulièrement le cas pour l'athérosclérose et le diabète. Par exemple, les ADN du *Pg* et du *Aa* ont souvent été retrouvés dans des plaques d'athéromes issues de prélèvements carotidiens, ayant ainsi pu accélérer leur formation [46, 47].

Les parodontites, sixième source de complications du diabétique selon l'OMS [48], peuvent perturber l'équilibre d'un diabète, avec un risque cinq fois supérieur d'augmentation de l'HbA1c [49]. Corbella a d'ailleurs démontré qu'une parodontite bien traitée chez le diabétique a permis de réduire l'HbA1c de 7,1 à 6,7% soit de 0,4%, permettant ainsi aux patients de s'affranchir de la prescription d'un deuxième anti-diabétique oral [50]. A l'inverse, un statut de diabète aggrave également une parodontite existante, souvent plus fréquente, précoce et sévère que dans la population générale. [48]. Par exemple, une xérostomie ou une concentration salivaire en glucose supérieure chez le diabétique sont propices au développement de pathogènes. Les taux de TNF- α , de RANKL et d'autres cytokines pro-inflammatoires peuvent être fortement augmentés par la production d'AGE (produits avancés de glycation), avec comme conséquence une destruction parodontale importante [51].

Par ailleurs, de nombreuses études suggèrent une association de plus en plus certaine avec l'hypertension artérielle, l'obésité, un syndrome métabolique et des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaque [52] et la polyarthrite rhumatoïde [53,54].

Une méta-analyse conduite en 2016 a démontré une association entre HTA et parodontite chronique sévère [55]. Parmi les hypothèses que propose la littérature, figure un possible essaimage bactérien ou cytokinique générant une dysfonction endothéliale.

Les parodontites sont fréquemment diagnostiquées à des stades sévères chez des cas de syndrome métabolique, dont le cumul de facteurs de risques permet un état inflammatoire permanent [56].

Enfin, un statut d'obésité pourrait perturber la bonne guérison parodontale, indépendamment des maladies métaboliques ou cardio-vasculaires pouvant être associées. Les obèses auraient selon Socransky une flore plus abondante et variée de parodontopathogènes, notamment celle de *Tannerella forsythia* [57]. L'état hyperlipémique du patient obèse est aussi susceptible de sur-réguler les taux de TNF- α ou d'IL-1, générant un état inflammatoire chronique et un retard de cicatrisation par des taux amoindris de PDGF et de TGF- β [58, 59, 60, 61].

CHAPITRE C

IMPACT DES STATINES SUR LA CICATRISATION : RESULTATS D'ETUDES *IN VITRO* ET *IN VIVO*

Cette troisième partie illustre les résultats d'études obtenus *in vitro* et chez l'animal. Les molécules choisies dans la plupart des études sont la simvastatine (SMV), l'atorvastatine (ATV) et la rosuvastatine (RSV).

Les études *in vitro* permettent de proposer des mécanismes pharmacologiques justifiant leurs actions anti-inflammatoire, antibactérienne ou pro-ostéogénique. Ils incitent ainsi à mener d'autres études *in vivo* pour confirmer les effets, dont des essais cliniques chez l'homme comme adjuvants pharmacologiques aux différentes thérapeutiques.

C.1 Résultats d'études *in vitro*

- Action anti-bactérienne

Une première étude a démontré que les trois principales statines (RSV, ATV et SMV) exerçaient toutes un effet antibiotique sur des pathogènes bactériens communs [62]. Les résultats présentés dans le tableau 7 indiquent que la SMV était le principe actif ayant dans l'ensemble les concentrations minimales inhibitrices les plus faibles, justifiant une meilleure efficacité et un rapport coût/bénéfices positif, étant aussi la molécule la plus ancienne avec un meilleur recul scientifique.

Souche bactérienne	Rosuvastatine (µg/ml)	Atorvastatine (µg/ml)	Simvastatine (µg/ml)
Escherichia coli	104.17 ± 36.08	26.04 ± 9.02	52.08 ± 18.04
Staphylococcus aureus	208.33 ± 72.16	41.67 ± 18.04	26.04 ± 9.02
Streptococcus epidermidis	166.67 ± 72.16	20.83 ± 9.02	26.04 ± 9.02
Klebsiella pneumoniae	333.33 ± 144.33	166.67 ± 72.16	166.67 ± 72.16
Streptococcus pyogenes	166.67 ± 72.16	83.33 ± 36.08	62.5 ± 0.00
Hemophilus influenzae	166.67 ± 72.16	83.33 ± 36.084	52.08 ± 18.04

Tableau 7 : Comparaison des concentrations minimales inhibitrices (µg/ml) de trois statines sur des pathogènes bactériens. La simvastatine a démontré un meilleur effet antibiotique global [62]

Suite à cela, une étude *in vitro* a choisi la SMV et démontré qu'elle exerçait un effet antibiotique intéressant sur *Pg* et *Aa*, et à de faibles concentrations (voir tableau 8) [63]. Toutefois, aucune concentration minimale inhibitrice n'a pu être mesurée pour *Aa*, sensible à toutes les dilutions testées de la solution de principe actif. Les auteurs ont recommandé des études complémentaires afin de la déterminer. Pour *Pg*, Les souches cultivées deviennent résistantes en dessous d'une concentration moyenne inhibitrice de 2 µg/mL.

Concentrations (µg/mL)	500	250	125	62.5	31.25	16	8	4	2	1
<i>Aa</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
<i>Pg</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R

Tableau 8 : Détermination des concentrations minimales inhibitrices (µg/mL) de simvastatine sur des cultures de *Porphyromonas gingivalis* et d'*agregatibacter actinomycetemcomitans* ; **S** : sensible (pas de croissance visible de microorganismes ; **R** : résistant (croissance visible) [63]

Les chercheurs ont alors suggéré que les statines pourraient un jour être prescrites à la place des antibiotiques usuels chez les patients dyslipidémiques atteints de parodontite pour un effet dual, réduisant à la fois la morbidité cardiovasculaire et étant actives à de faibles concentrations sur les parodontopathogènes. Son utilisation duale freinerait ainsi les résistances induites par la sur-prescription d'antibiothérapies à l'échelle mondiale.

Cette action antibiotique ne viendrait pas d'une inhibition de l'HMG-CoA réductase bactérien, dont l'activité est très peu présente [64]. Les hypothèses concernant la SMV seraient une action apoptotique sur les bactéries, ou bien une désorganisation membranaire permise par sa lipophilie, qui pourrait peut-être expliquer sa supériorité par rapport aux statines hydrophiles [65]. Des travaux ultérieurs dévoileront peut-être différents mécanismes propres aux statines permettant la réduction de la charge bactérienne.

En outre, il conviendrait d'étudier l'efficacité des statines sur d'autres pathogènes, la parodontite étant une maladie polymicrobienne.

- Action anti-inflammatoire par inhibition de l'IL-6 et de l'IL-8

Une équipe de chercheurs a démontré que la RSV pouvait inhiber les productions de l'IL-6 et d'IL-8, cytokines pro-inflammatoires secrétées par les cellules endothéliales d'artères coronaires humaines, quand ces dernières sont stimulées *in vitro* par Aa [66].

Cette étude fait suite aux résultats d'autres chercheurs qui avaient proposé :

- une inhibition par la RSV de l'activation du NFκB et de l'expression d'ICAM-1 (molécule d'adhésion), d'IL-6, d'IL-8 et de COX-2 sur un endothélium ombilical [67]
- un effet indirect par l'inhibition du mévalonate des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, puisque les taux d'IL-6 et d'IL-8 initialement diminués par SMV ré-augmentent après ajout de mévalonate dans la culture de cellules épithéliales [68]
- Une activation d'une voie des MAP-kinases permettant la phosphorylation des ERK (Extracellular-regulated kinases) activant le KLF2, les ERK étant elles inhibées par le Aa [69, 70].

Les cellules ont été stimulées de trois manières différentes en absence ou présence de RSV :

- Aa vivant ou tué par la chaleur
- le sérotype b de son LPS

Les expressions mesurées suite aux stimuli ont été celles des TLR, de molécules d'adhésion, des ARN messagers et de quantités protéiques d'IL-6 et d'IL-8 et du NFκB.

Les résultats concernant les stimuli bactériens et l'influence de la RSV ont été :

- une augmentation du TLR4 par les 3 stimuli sans différences significatives
- des niveaux significativement augmentés de TLR2, de molécule d'adhésion ICAM-1 pour les stimuli par Aa-HK et le LPS

- augmentation significative du NFκB de 3 fois en présence du LPS, de 7 fois en présence de Aa-HK, suggérant l'implication d'autres composants bactériens que le LPS
- une augmentation supérieure des expressions de cytokines avec le Aa-HK qu'avec le LPS, où là aussi d'autres composants bactériens que ce dernier auraient un rôle
- Réponse inflammatoire inhibée par la RSV par diminution dose-dépendante des taux d'IL-6 et d'IL-8 (Figure 6)
- un maintien dose-dépendant par la RSV des niveaux de KLF2 (Kruppel-like factor 2), inhibiteur de thrombogénèse endothéliale dont l'expression est inhibée par le Aa et les cytokines pro-inflammatoires

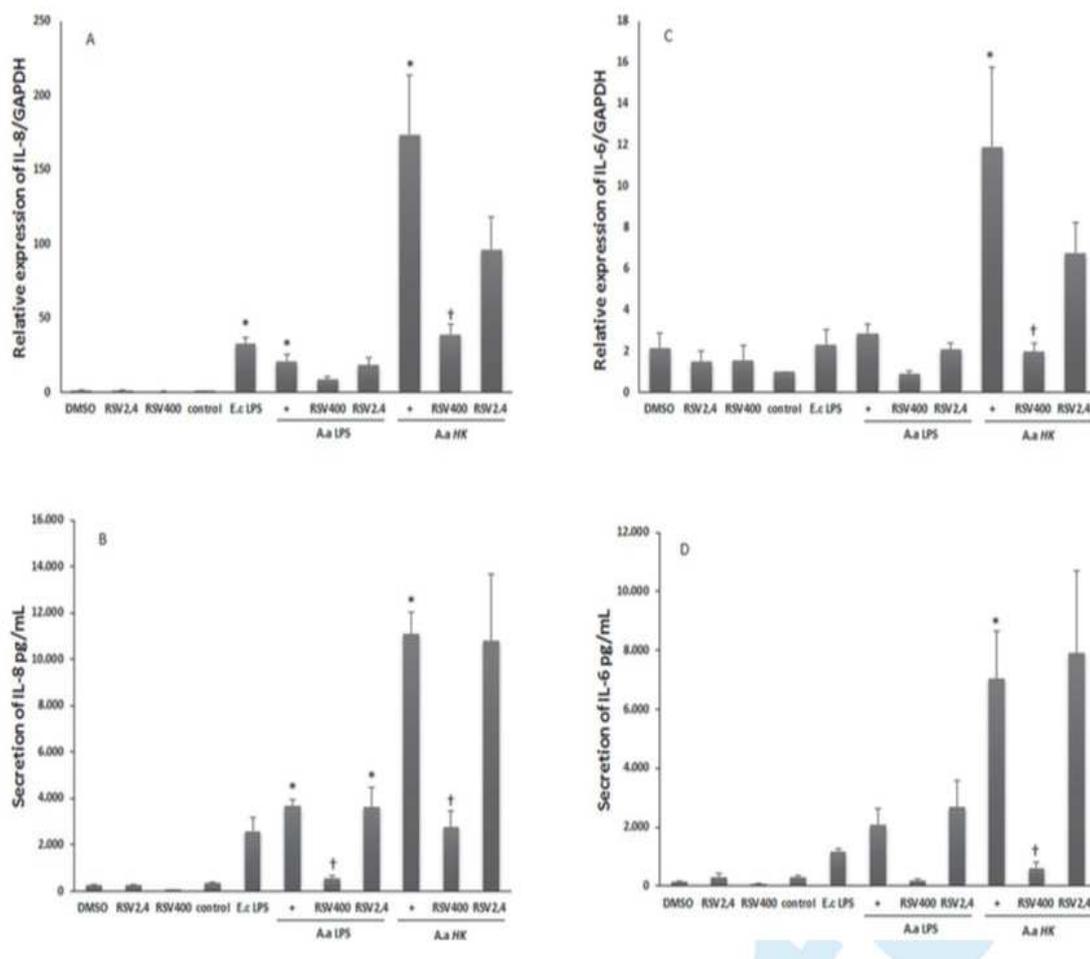


Figure 6 : Diminution des expressions et taux d'IL-6 et d'IL-8 en présence de rosuvastatine sur des cellules endothéliales d'artères coronaires humaines stimulées par le LPS du *Aa* ou le *Aa* tué par la chaleur [66]

- Action anti-inflammatoire par inhibition des MMP

Le LPS de *Aa*, en activant le TLR4 des macrophages et des tissus parodontaux, augmente les niveaux de métalloprotéases matricielles (MMP) destructrices du collagène et de l'os alvéolaire [71].

Une autre étude *in vitro* [72] a démontré que la SMV était associée à une diminution des taux de MMP-1 exprimés par une culture cellulaire de phagocytes en présence du LPS de *Aa* et de différentes concentrations de glucose, une forte concentration simulant un état diabétique. Les résultats sont illustrés dans la figure 7. Cette diminution de MMP-1 a ensuite été confirmée *in vivo* dans cette même étude, dans les fluides gingivaux de patients présentant une parodontite chronique.

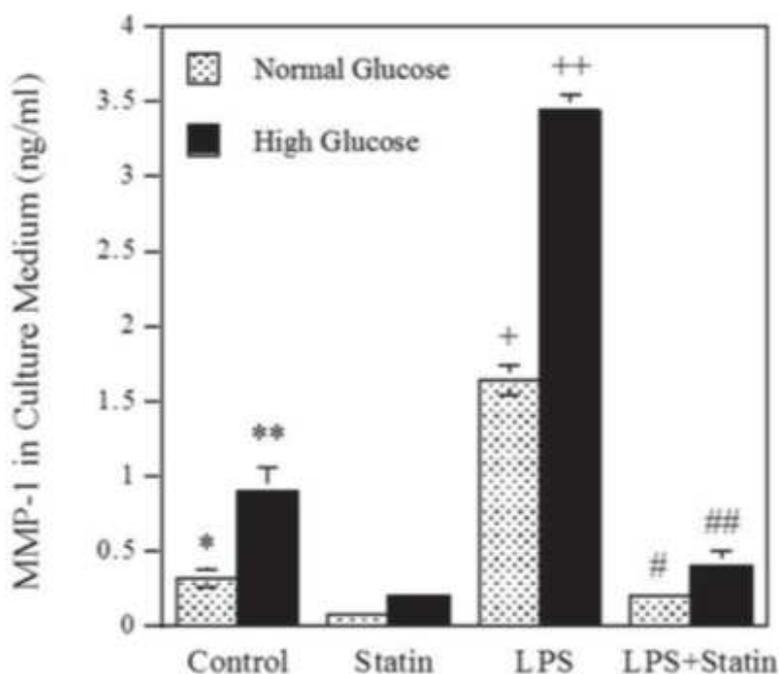


Figure 7 : Diminutions significatives *in vitro* des taux de MMP-1 dans des cultures normalement ou fortement glucosées de phagocytes en présence du LPS de *Aa* et de simvastatine [72]

On note une diminution significative de 81% dans les deux groupes à concentrations normale et forte de glucose. Nous voyons également qu'un milieu fortement glucosé est à chaque fois associé à une augmentation des MMP-1, ce qui évoque l'influence délétère d'un diabète sur l'état inflammatoire général du patient et sur la sévérité de sa parodontite.

Le taux augmenté de MMP-1 est souvent évoqué dans une situation de parodontite, et diminue suite à une thérapeutique non-chirurgicale. Son polymorphisme pourrait aussi avoir un rôle associé à sa sévérité sur le remodelage tissulaire, bien qu'une méta-analyse a conclu sur l'absence de corrélation entre morphotype MMP-1 et susceptibilité parodontale [73].

Les statines agiraient par la voie MAP-kinase des ERK, qui régulent la transcription de la protéine activatrice AP-1, elle-même facteur de transcription de cytokines et de MMP [74].

Suite aux résultats *in vitro*, l'équipe de chercheurs a prélevé des fluides crévicaux d'individus diabétiques traités ou non-diabétiques qui avaient tous une parodontite chronique. Les métalloprotéases ont été quantifiées par test ELISA, et il a été démontré que les diabétiques comportaient davantage de MMP-1 dans leur fluide que les non-diabétiques. De plus, les patients prenant quotidiennement une statine depuis 7 ans en moyenne présentaient moins de MMP-1.

En revanche, les MMP-8 et 9 également diminuées *in vitro* par l'action des statines ne l'ont pas été avec les prélèvements de fluides, venant contredire les résultats d'autres études [75]. Cette absence de transposition entre l'étude *in vitro* et prélèvements *in vivo* viendrait potentiellement de la sensibilité de MMP-8 et MMP-9 à des protéinases du fluide gingival comme la cathepsine B, ou bien de l'existence de mécanismes pathogènes maintenant des concentrations élevées, et sur lesquels les principes actifs n'agiraient pas.

Ces observations suggèrent qu'un état hyperglycémique serait associé à un taux de MMP-1 augmenté par sécrétion phagocytaire, qui de plus doublerait lors d'une stimulation par le LPS. La MMP-1 étant une collagénase impliquée soit physiologiquement soit pathologiquement dans le remodelage tissulaire, elle est augmentée en cas de parodontite et diminuée après TNC [76].

C.2 Résultats d'études chez l'animal

Diverses études chez l'animal ou l'homme ont été conduites puisqu'un traitement par une statine semble avoir des effets positifs sur l'état parodontal.

- Des bénéfices en présence d'une parodontite à sévérité augmentée par un syndrome métabolique

Il a été observé que le LPS génère davantage de résorption osseuse chez le rat obèse que le rat sain, alors que la SMV freinait dans ces deux groupes la perte d'os alvéolaire [77].

Les modèles murins ont développé une parodontite suite à l'injection de LPS de *Aa*, et certains ont été traités par SMV. Les pertes d'os alvéolaire ont été objectivées par mesures microtomographiques à 4 semaines, présentées dans la figure 8.

Les rats avec parodontite et syndrome métabolique ont eu une perte d'os plus importante, mais réduite dans les groupes traités par SMV. La SMV diminuerait l'action du LPS sur l'infiltration leucocytaire et l'expression de molécules inflammatoires pro-ostéoclastiques, allant jusqu'à réduire la perte osseuse de 48% chez les rats obèses et de 66% dans le groupe contrôle.

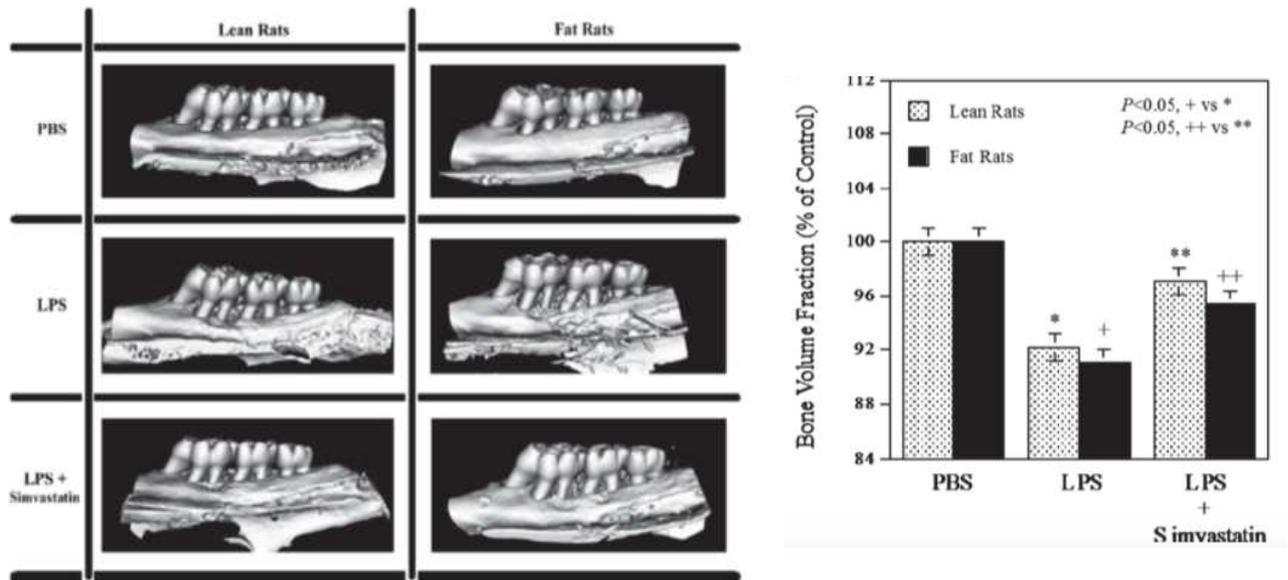


Figure 8 : comparaisons des analyses microtomographiques et des pertes d'os alvéolaire (%) chez des rats sains ou obèses, traités ou non par simvastatine, 4 semaines après injections du LPS de Aa, suggérant un effet ostéoprotecteur des statines [77]

Les niveaux d'expression de facteurs pro-résorption osseuse dans la maladie parodontale ont été étudiés dans cette étude :

- La SMV a diminué les expressions du RANKL et du CSF2 (colony-stimulating factor 2) chez les deux types de rats, qui en présence d'une parodontite sont augmentées. Par analogie avec la perte osseuse mesurée précédemment, la SMV a toutefois un effet amoindri si le rat présente une obésité. Ces résultats sont illustrés dans la figure 9.

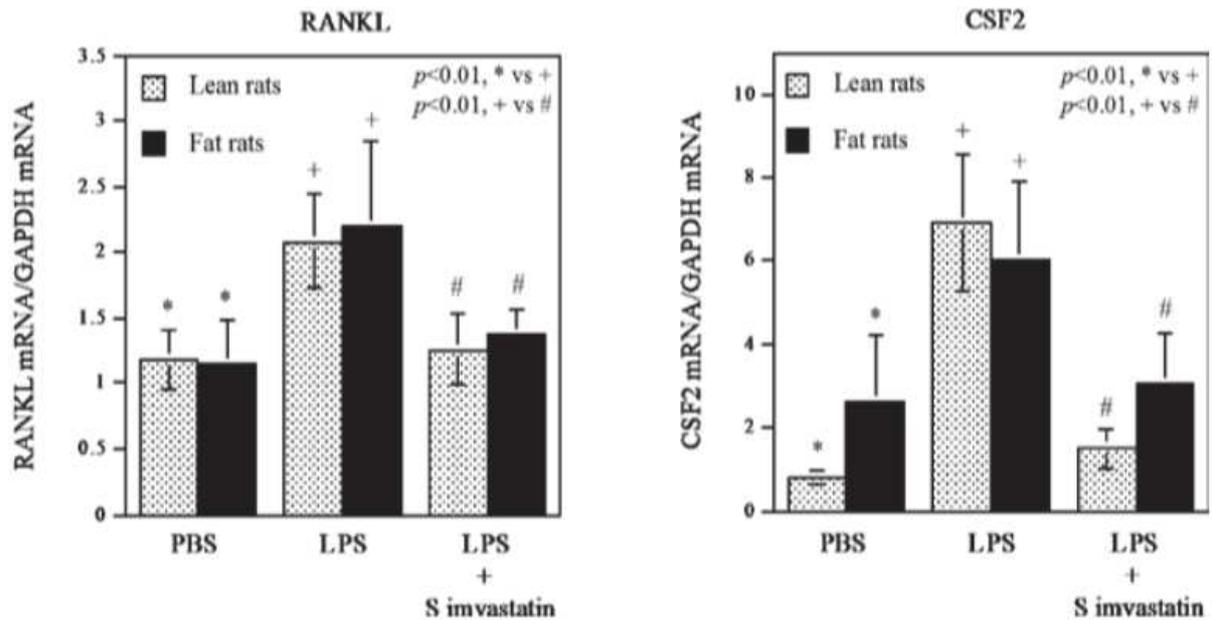


Figure 9 : Résultats d'analyse par PCR (polymerase chain reaction) montrant des diminutions significatives des expressions du RANKL et du CSF2 chez des rats normaux ou obèses, 4 semaines après injections parodontales du LPS de Aa et traitement par simvastatine [77]

- Le RANKL, ligand activateur du récepteur du NFκB, est très étudié puisqu'il est un des maillons majeurs de l'ostéoclastogénèse. Lee *et al.* ont précisé que le LPS augmentait le RANKL dans les lymphocytes T, contribuant à l'activation d'ostéoclastes par l'expression du CSF2 permettant la fusion d'ostéoclastes mononuclés en ostéoclastes activés qui à leur tour vont sécréter le RANKL [78].

Enfin, une analyse histologique à 4 semaines de l'os alvéolaire a été réalisée, et est présentée dans les figures 10 et 11. Les coupes observées suggèrent là encore que la SMV freine inflammation et résorption induites par le LPS. Par analogie aux analyses microtomographiques et quantitatives, on remarque un infiltrat leucocytaire et un amincissement cortical significativement plus importants chez les rats obèses, et ils ont été moindres chez les animaux traités par SMV.

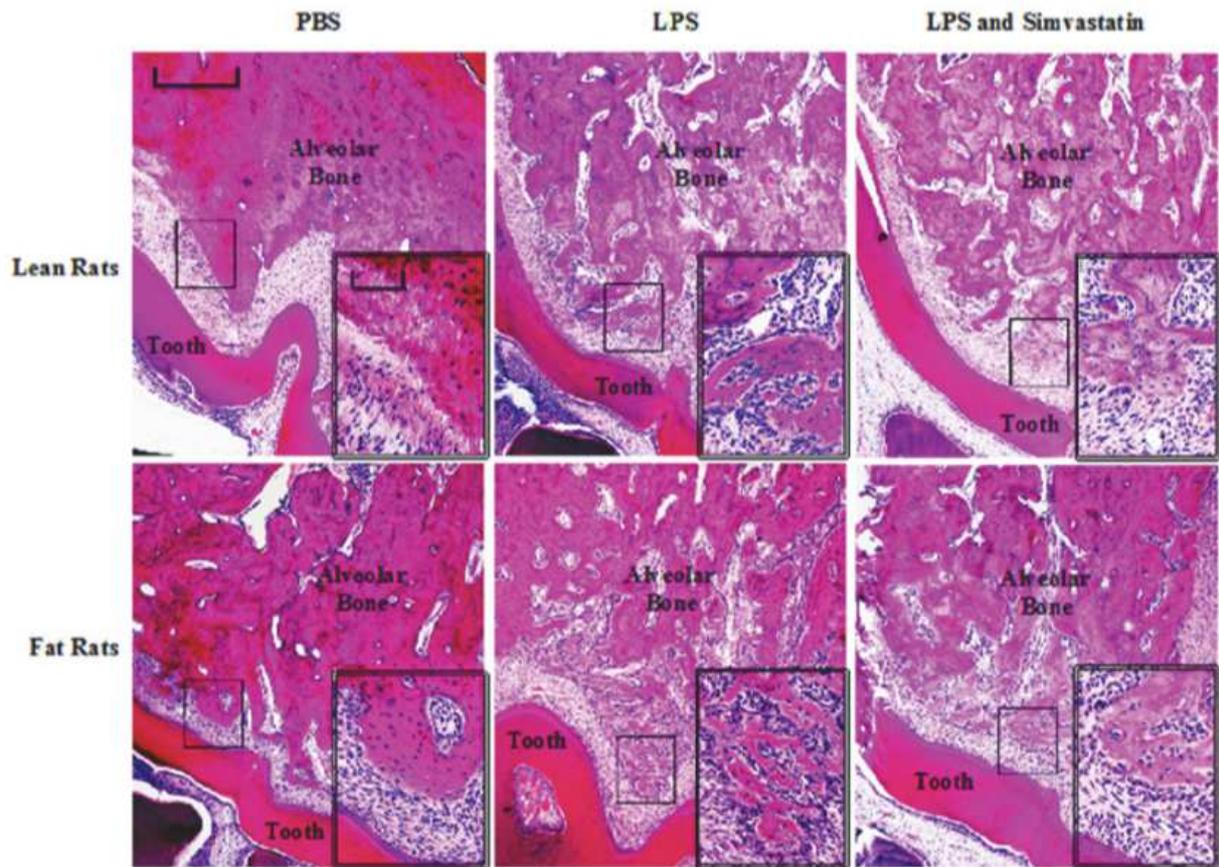


Figure 10 : analyse histologique à 4 semaines des sites après injection d'un témoin tampon phosphate salin (PBS) ou du LPS de Aa chez des rats obèses ou sains, traités ou non à la simvastatine. Le statut d'obésité semble être associé à inflammation et amincissement cortical plus importants, alors qu'un traitement par la statine freinerait ces phénomènes [77]

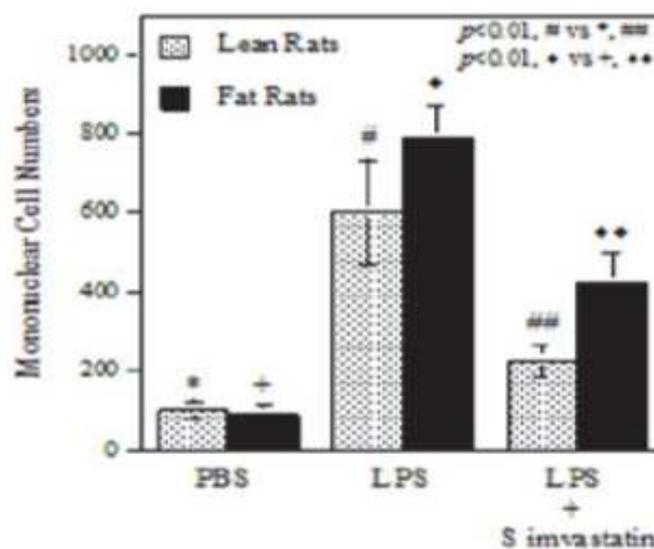


Figure 11 : quantification des leucocytes à 4 semaines au niveau des sites analysés histologiquement [77]

- Effets anti-inflammatoires et anti-ostéoclastiques

Une autre étude s'est focalisée sur l'inhibition des cytokines LPS-induites par la SMV pour réduire l'inflammation gingivale et la résorption osseuse [79]. Les analyses microtomographiques, présentées dans les figures 12 et 13, permettent de réaffirmer que le LPS injecté chez le rat provoque une résorption osseuse associée à une augmentation de la distance entre la jonction amélo-cémentaire et la crête alvéolaire, phénomènes significativement réduits par un traitement par SMV.

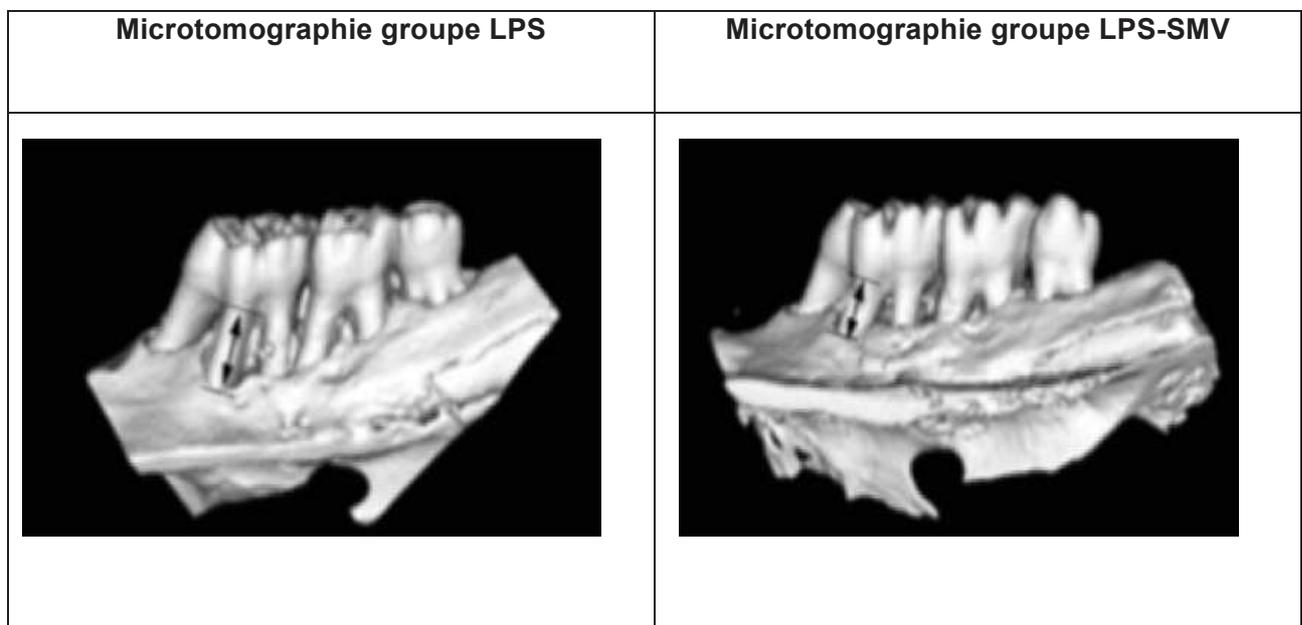


Figure 12 : comparaison microtomographique à 8 semaines des distances [jonction amélo-cémentaire – crête alvéolaire] après injection du LPS de Aa dans des sites des rats traités ou non par simvastatine, les groupes traités présentant une moindre perte osseuse [79]

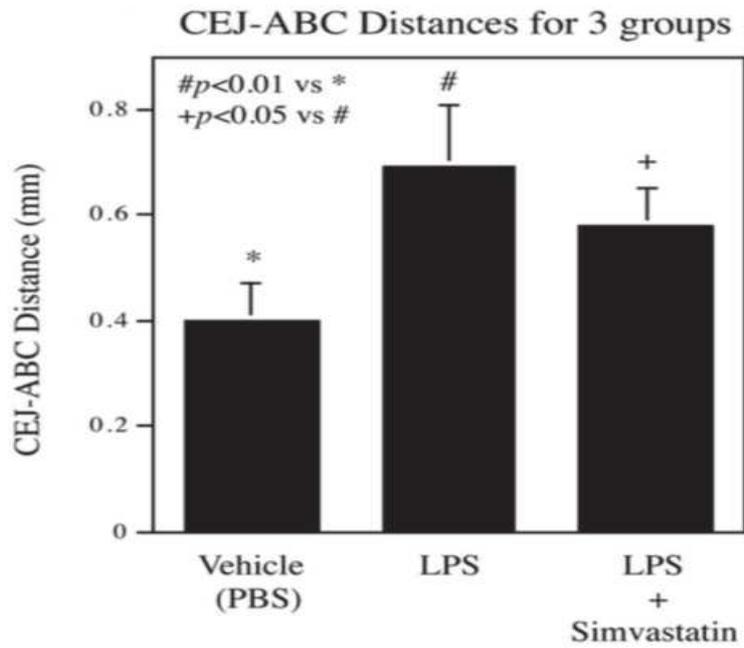


Figure 13 : Mesure à 8 semaines des distances entre jonction amélocémentaire et crête alvéolaire (mm), avec différences significatives entre les trois groupes [79]

L'analyse histologique en figure 14 montre une diminution de l'ostéoclastogénèse augmentée par le LPS en présence de SMV [80].

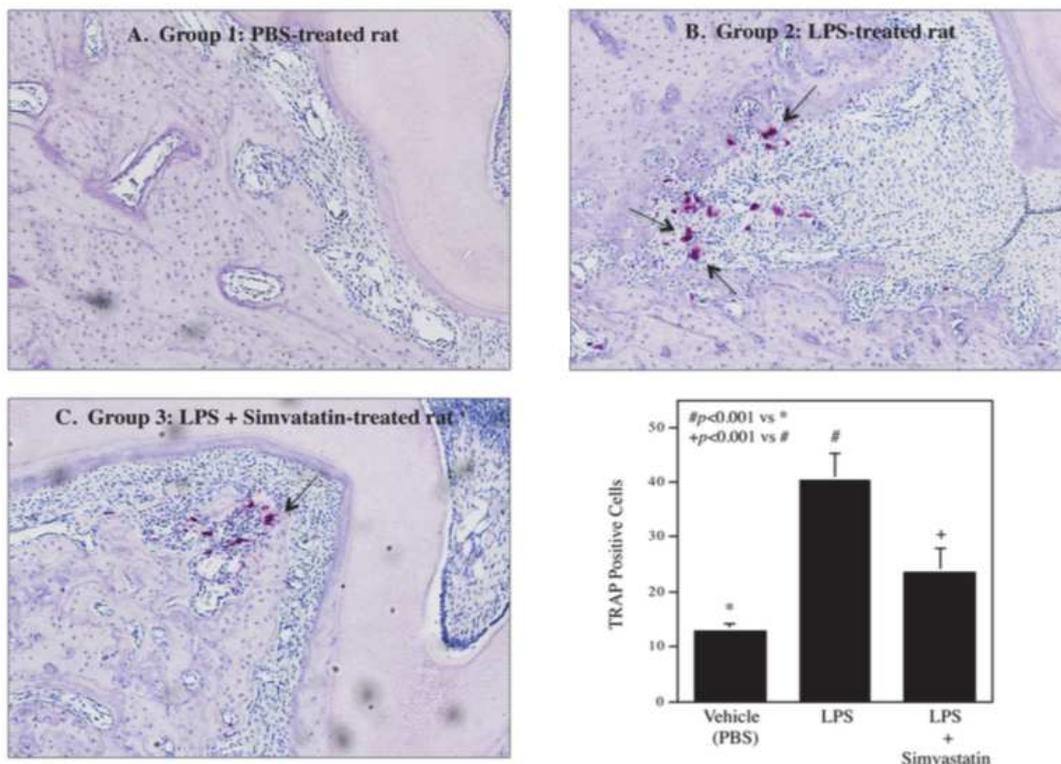


Figure 14 : Quantification histologique après 8 semaines des ostéoclastes par coloration TRAP (phosphatase acide tartrate-résistante) des sites après injection de LPS de Aa, chez des rats traités ou non à la simvastatine ; le groupe traité par statine a révélé une moindre activité ostéoclasique [79]

Enfin, une quantification par PCR en temps réel à grande échelle à partir des tissus gingivaux des rats a démontré que de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, surexprimées en présence du LPS, l'étaient significativement moins dans le groupe traité par SMV. A titre d'exemple, citons l'IL-6, l'IL-1, le TNF- α , le CSF2, le NF κ B ou encore la COX-2.

- Une efficacité potentielle lors d'une parodontite concomitante à une HTA

Une étude a été conduite sur des rats présentant une hypertension [81], avec l'argument d'une étude rétrospective qui avait mentionné l'influence de la pression artérielle sur la sévérité d'une parodontite [82].

Les rats hypertendus ont été divisés en trois groupes : contrôle, ligaturés aux molaires (résorption alvéolaire induite, simulant une parodontite) et ligaturés avec gavage journalier de RSV.

Comme précédemment, ont été effectuées microtomographie et analyse histologique pour mesurer perte osseuse et perte d'attache, PCR pour évaluer l'expression de médiateurs inflammatoires, puis évaluation de l'ostéoclastogénèse par coloration histochimique de l'enzyme TRAP.

Les ligatures ont été enlevées au dixième jour afin d'évaluer l'état osseux au jour 21 :

- le groupe avec RSV a présenté une moindre résorption osseuse à J10, mais également un gain osseux plus important. Ce gain a été déterminé par analyse du nombre de trabécules et de leur densité.
- le nombre d'ostéoclastes à J10 et J21 était également moins important dans le groupe statine, il n'y avait d'ailleurs pas de différence significative avec le groupe contrôle (voir figure 15).

Quantité d'ostéoclastes à J10	Quantité d'ostéoclastes à J21
-------------------------------	-------------------------------

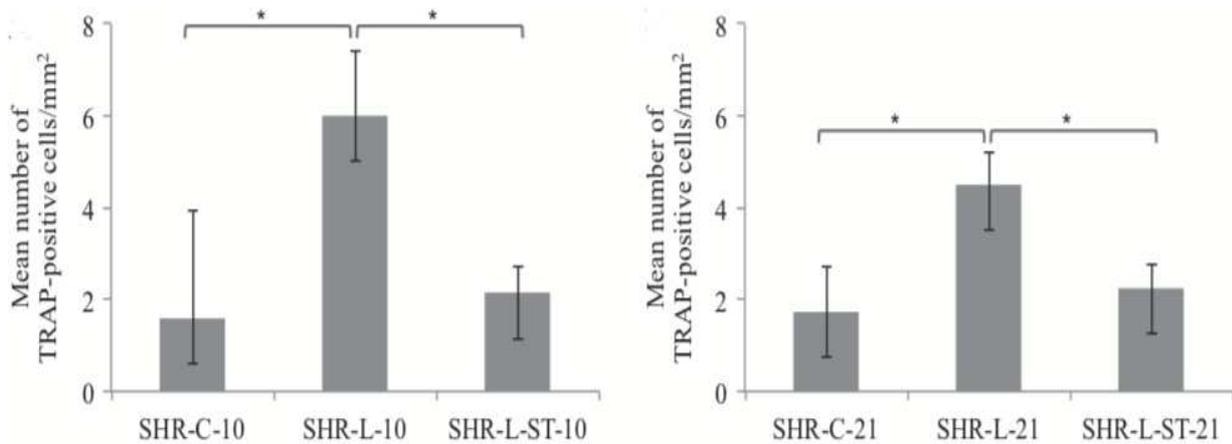


Figure 15 : Quantification histochimique des ostéoclastes à 10 et 21 jours chez des rats hypertendus, avec augmentation du nombre de cellules dans le groupe non-traité par statine et absence de différence significative entre le groupe test sous rosuvastatine et le groupe contrôle. **SHR-C** : groupe contrôle de rats hypertendus ; **SHR-L** : rats hypertendus avec parodontite induite par ligature ; **SHR-L-ST** : rats hypertendus avec parodontite induite par ligature et traitement par rosuvastatine [81]

Les analyses microtomographiques et histologiques justifient là encore la résorption amoindrie du groupe statine à J10, ainsi qu'un meilleur gain à J21. Les mesures des surfaces exemptes d'os en inter-radicaire et de la perte d'attache à la racine distale font encore constater une moindre raréfaction osseuse dans le groupe statine. Les résultats sont présentés dans les figures 16 et 17.

Groupe contrôle	Groupe ligaturés sans gavage de RSV	Groupe ligaturés avec gavage de RSV
-----------------	-------------------------------------	-------------------------------------

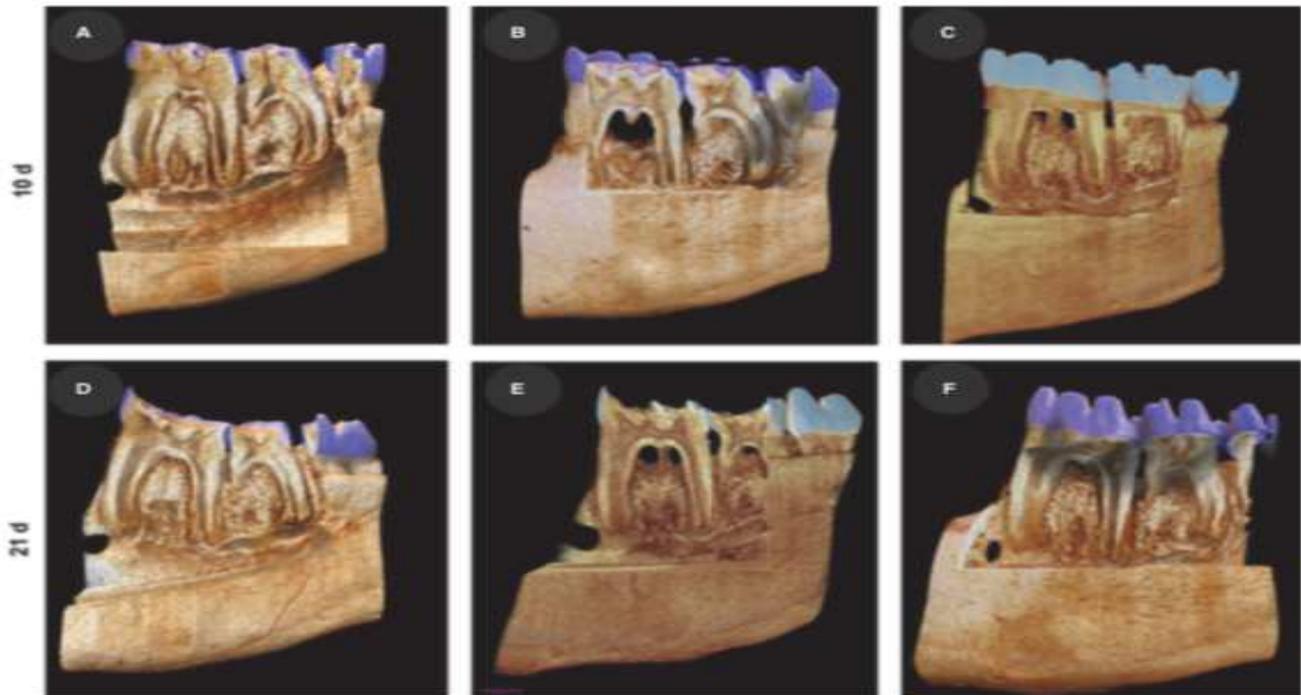


Figure 16 : analyses microtomographiques à 10 et 21 jours démontrant une moindre perte osseuse chez des rats hypertendus avec parodontite induite lorsqu'il sont traités par rosuvastatine [81]

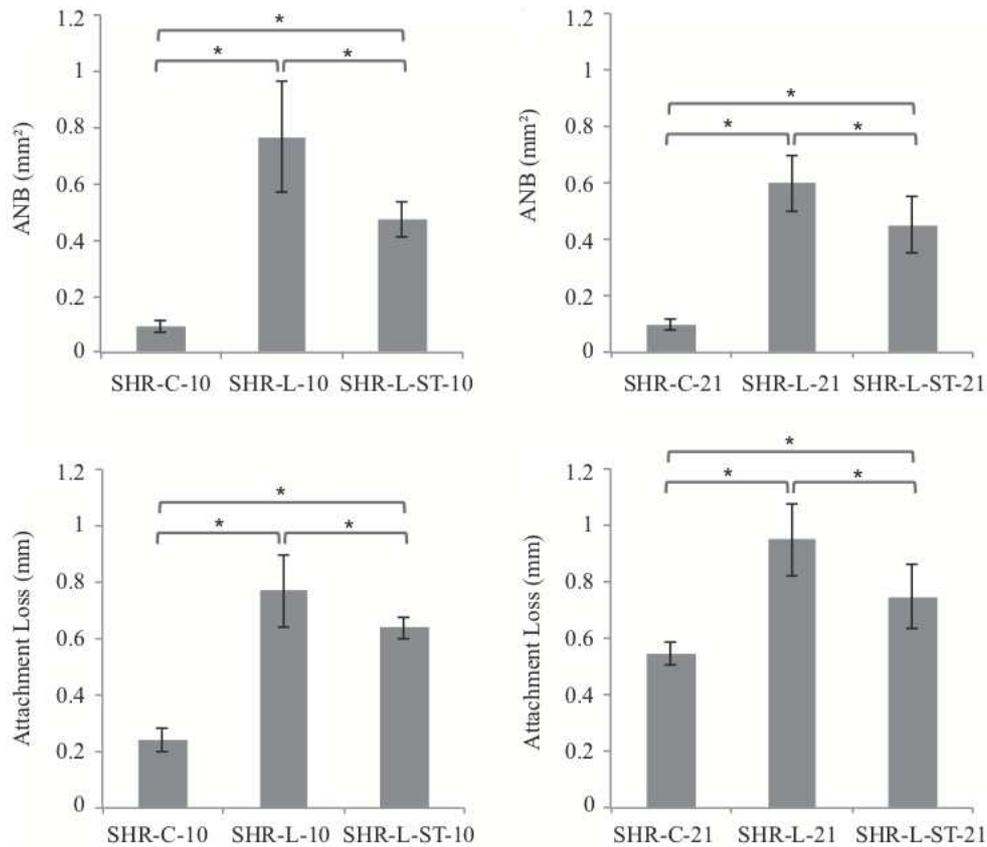


Figure 17 : mesures de la perte d'attache (mm) et de surface de résorption inter-radiculaire (mm²), avec différences significatives entre les trois groupes à 10 et 21 jours. **SHR-C** : groupe contrôle de rats hypertendus ; **SHR-L** : rats hypertendus avec parodontite induite par ligature ; **SHR-L-ST** : rats hypertendus avec parodontite induite par ligature et traitement par rosuvastatine ; **ANB (area of no bone)** : surface de raréfaction osseuse [81]

Enfin, l'analyse par PCR a dévoilé que le groupe statine exprimait moins de gènes de médiateurs pro-inflammatoires, notamment le récepteur de l'IL-6. De plus, le groupe test a eu une tendance à surexprimer des médiateurs ostéogéniques comme le TGF- β , connu pour être un facteur-clé dans les phases d'inflammation puis de prolifération cellulaire/remodelage consécutives [83].

- Effets ostéogénique et pro-régénératif du parodonte

D'autres chercheurs ont révélé l'efficacité d'une membrane permettant un relargage de statine *in situ*, système pouvant présenter un réel intérêt en chirurgie de régénération parodontale. L'équipe de Lee a comparé en 2016 sur le beagle des membranes à base de collagène bovin, avec une membrane expérimentale composée de chitosane, d'epigallocatechin-3-gallate (EGCG) et de lovastatine [84].

Le chitosane offre une excellente biocompatibilité [85] et présente un effet bactéricide sur *Aa* et *Pg* tout en modulant l'inflammation gingivale fibroblastique [86], alors que l'EGCG issu du thé vert offre des propriétés anti-oxydatives, anti-inflammatoires [87], et anti-résorptives par inhibition de l'activité ostéoclasique induite par le LPS [88].

La statine a été placée dans la couche moyenne interne de la membrane à différentes concentrations, afin de déterminer la concentration optimale permettant à la fois un effet et un bon relargage pendant l'étude.

Les analyses cliniques et histologiques se sont appuyées sur la comparaison par microtomographie de la membrane fonctionnelle chitosane aux concentrations optimales de principes actifs avec une membrane Biomend (collagène de type I bovin) et un groupe contrôle, à J+2 mois après pose au niveau de la première molaire présentant des lésions anfractueuses en mésial et en distal.

Pour une biocompatibilité jugée égale des deux membranes, les ostéoblastes du groupe test présentaient une plus forte activité de synthèse osseuse. De plus, des formations intéressantes de néocément et de conjonctif ont pu être observées dans ce même groupe test, alors que le premier a été absent dans le groupe contrôle. Ces observations sont illustrées dans la figure 18.

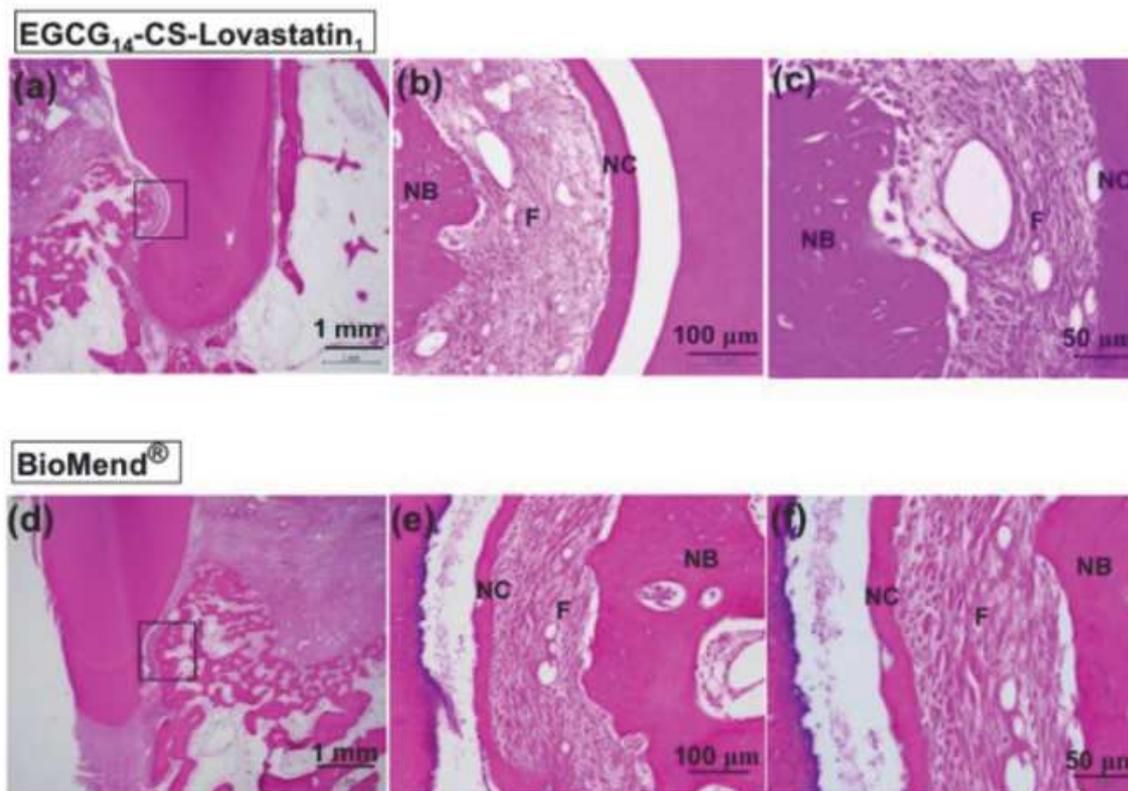


Figure 18 : Analyse histologique comparative après 2 mois permettant d’observer néoformations osseuse et conjonctive, ainsi qu’une formation intéressante de néocément avec utilisation d’une membrane de chitosane relargant de la simvastatine. **NB** : néoformation osseuse ; **NC** : néocément ; **F** : tissu conjonctif [84]

L’analyse microtomographique a quant à elle permis de mesurer une formation osseuse significativement supérieure de 62% avec la membrane chitosane contre 46% avec la membrane Biomend et 42% pour le groupe contrôle.

Parmi les multiples effets plausibles des statines sur le parodonte, ont été citées la capacité d’augmenter l’expression de la Bone Morphogenic Protein 2 (BMP2) ainsi que l’angiogénèse par l’expression du VEGF [89].

Les études actuelles chez l’homme sont donc motivées, compte-tenu des résultats chez l’animal et du fait que les statines puissent, nous le verrons, être utilisées comme adjuvants thérapeutiques locaux ou bien entrer dans l’élaboration de biomatériaux chirurgicaux prometteurs.

CHAPITRE D

LES STATINES COMME ADJUVANTS PHARMACOLOGIQUES EN COMPLEMENT DE LA THERAPEUTIQUE PARODONTALE INITIALE

L'intérêt de tester les statines chez l'homme en parodontologie date du début des années 2000, suite aux observations *in vitro* et chez l'animal, comme celle de Mundy, premier auteur à rapporter l'effet ostéogène sur calvarium de rat ainsi que par administration orale [90]. Lindy *et al* ont constaté [91] que les patients prenant quotidiennement une statine présentaient en moyenne 37% de poches en moins. Cunha *et al* ont démontré que l'administration systémique de SMV réduisait le risque de perte dentaire chez des patients atteints de parodontite chronique [92].

Les résultats qui suivent sont issus d'études chez l'homme incluant des essais cliniques randomisés évaluant l'administration de statine combinée à la thérapeutique initiale contre celle-ci seule ou avec placebo.

D.1 Résultats chez l'homme comme adjuvants à la thérapeutique initiale

Les premières études sur l'effet des statines chez le patient atteint de parodontite comportaient des groupes-test avec prise journalière de statine per os. Cependant, l'importante affinité hépatique des principes actifs, leur faible accumulation dans l'os, ainsi que leurs effets indésirables ont conduit les chercheurs à innover dans des formes de délivrance locale combinant efficacité et absence d'effets secondaires [93, 94].

Les études récentes ont démontré une efficacité significativement supérieure, selon certains auteurs de 50 à 80 fois [95], d'injections uniques *in situ* de gels à base de méthylcellulose et de 1,2% de principe actif en complément de la thérapeutique non-chirurgicale. Cette technique permet une biodisponibilité directe et sur le long terme des statines tout en s'affranchissant des éventuels effets secondaires possibles per os.

La galénique du gel a été proposée par Pradeep *et al.* [96], et consiste à mélanger à chaud 1,2 g de poudre de principe actif pour 100g de gel de méthylcellulose jusqu'à obtention de la consistance adéquate. Cette concentration a été établie et reprise lors des études suivantes selon le même procédé. A des concentrations supérieures se produisaient une inflammation délétère et l'échappement du principe actif du site. Des concentrations inférieures, en plus d'être peu efficaces, donnaient des gels de viscosité insuffisante pour un maintien dans la poche.

La figure 19 illustre une analyse par spectrométrie UV sur 45 jours avec un gel de SMV a permis d'évaluer une dose moyenne relarguée de 20 µg pendant 45 jours [97].

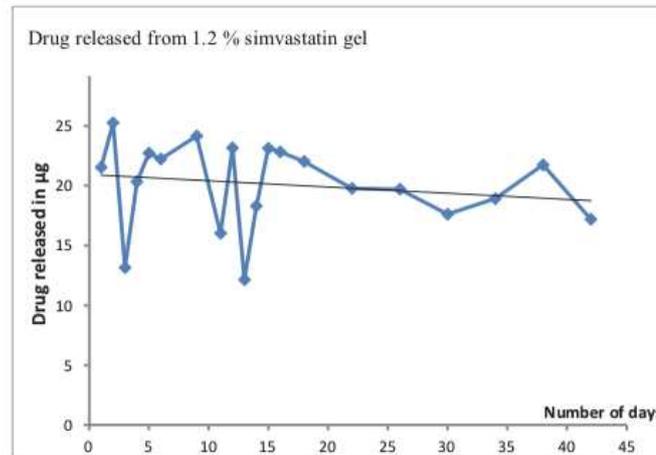


Figure 19 : Analyse par spectrométrie UV de la dose relarguée de simvastatine (µg) à partir d'un gel à 1,2% de principe actif pendant 45 jours [97]

Hormis quelques cas particuliers, les indices parodontaux mesurés dans les études cliniques étaient similaires :

- Indice de plaque (**PI**) et indice gingival (**GI**) de Silness et Løe [98]
- **mSBI** : « modified Sulcus Bleeding Index » permettant de juger de l'état inflammatoire augmenté ou diminué au niveau la poche
- **PD** (Pocket Depth) ou **PPD** (Probing Pocket Depth) pour augmentation ou diminution de profondeur de poche
- **CAL** (Clinical Attachment Level) reflétant le gain ou la perte d'attache
- **IBD** (Intra-Bony Defect) ou **BD fill** (Bone Defect fill) pour la réduction en mm ou pourcentage de défaut osseux, objectivée par mesure radiographique

Les critères d'inclusions étaient rigoureux afin d'atteindre une meilleure objectivité et une homogénéité possibles des résultats :

- diagnostic d'une parodontite et du stade de sévérité (modéré ou sévère)
- pas de traitement parodontal dans les six mois précédant le début de l'étude

- patients dépourvus de maladies systémiques, cardiovasculaires, influençant le remodelage osseux ou autre, sauf si justifié par les critères de l'étude
- pas d'antibiothérapie récente ou de médication influençant le remodelage osseux ou la réponse immunitaire (biphosphonates, corticothérapie au long cours, supplémentation calcique...)
- exclusion des fumeurs et anciens fumeurs
- hygiène et fil dentaire permis, mais pas les bains de bouche quotidiens

Chacune des études qui vont être décrites présentent une spécificité pouvant concerner les mesures, le profil de site étudié ou le statut physiopathologique des patients sélectionnés.

- Bénéfices par baisse de l'inflammation chez le patient dyslipidémique

Une étude comparative prospective de 3 mois a voulu démontrer l'effet délétère d'une dyslipidémie sur l'efficacité d'une thérapeutique non-chirurgicale chez le patient avec parodontite chronique, ainsi que l'effet d'une prise quotidienne per os d'ATV 20 mg sur les indices parodontaux [99].

Les 112 patients sélectionnés ont été séparés en trois groupes homogènes :

- normolipémiques
- hyperlipémiques avec traitement non-pharmacologique (diète et exercice)
- hyperlipémiques avec ATV 20 mg/jour

Le groupe sous ATV per os a eu au bout de 3 mois une meilleure amélioration de l'index gingival, significativement, potentiellement par un effet anti-inflammatoire local du principe actif. Les autres indices ont tous été améliorés dans les trois groupes sans différence significative, preuve que la thérapeutique initiale a été l'élément majeur d'une meilleure santé parodontale. Les résultats comparés à 3 mois figurent dans le tableau 9.

	PD	CAL	GI	PI
NL versus HL-N	0.059	0.062	0.004*	0.300
NL versus HL-S	0.447	0.616	0.831	0.259
HL-N versus HL-S	0.103	0.147	0.006*	0.058

Tableau 9 : comparaison des indices parodontaux 3 mois après réalisation d'une thérapeutique non-chirurgicale initiale chez des patients normolipémiques (**NL**), hyperlipémiques avec diète et exercice (**HL-N**) et hyperlipémiques prenant 20 mg/jour d'atorvastatine (**HL-S**) [99]

Profondeur de poche et niveau d'attache n'ont pas été améliorés de façon supérieure dans le groupe statine, probablement en raison de la brève durée que représentent les trois mois.

De plus, l'ATV n'a pas amélioré l'index gingival par une réduction du LDL-C et une augmentation du HDL-C. En effet, ces derniers n'ont fluctué dans aucun des groupes qui étaient homogènes au départ sur l'ensemble des indices parodontaux. Cela suppose des mécanismes d'action directe de l'ATV.

Comme dans d'autres travaux, a été proposée une action anti-inflammatoire par diminution des sécrétions par monocytes et macrophages de l'IL-6, du TNF- α , de MMP et de CRP [100, 101, 102].

Les résultats décrits par la suite sont issus d'essais cliniques randomisés ayant utilisé un gel de statine à 1,2 % après la TNC. Les groupes contrôles recevaient soit la TNC seule, soit la TNC suivie d'un gel placebo. L'injection se fait avec une seringue à insuline opaque afin de mener l'étude en aveugle. L'entrée du site est fermée avec un pansement type CoePAK pendant deux jours, et tout brossage du site ou usage de chewing-gums a été proscrit pendant une semaine.

Il est maintenant démontré que l'utilisation d'un gel à 1,2% est plus bénéfique qu'une prise de statine per os. En effet, les patients s'affranchissent des éventuels effets secondaires et bénéficient *in situ* d'une biodisponibilité importante de la molécule active en intra-sulculaire, relarguée de façon satisfaisante dans le temps [96].

- Confirmation des vertus pleiotropes des statines chez le patient atteint de parodontite chronique

Un essai clinique randomisé en split-mouth design [103] avec injections de gel de simvastatine et de gel placebo chez des patients normolipémiques a évalué les indices parodontaux, ainsi que les gains osseux à 6 mois. Indice de plaque, indice gingival, profondeur de poche (voir figure 20) et perte d'attache ont été améliorés dès le premier mois dans les deux catégories de sites, mais l'ont été significativement plus dans le site statine à 3 et 6 mois.

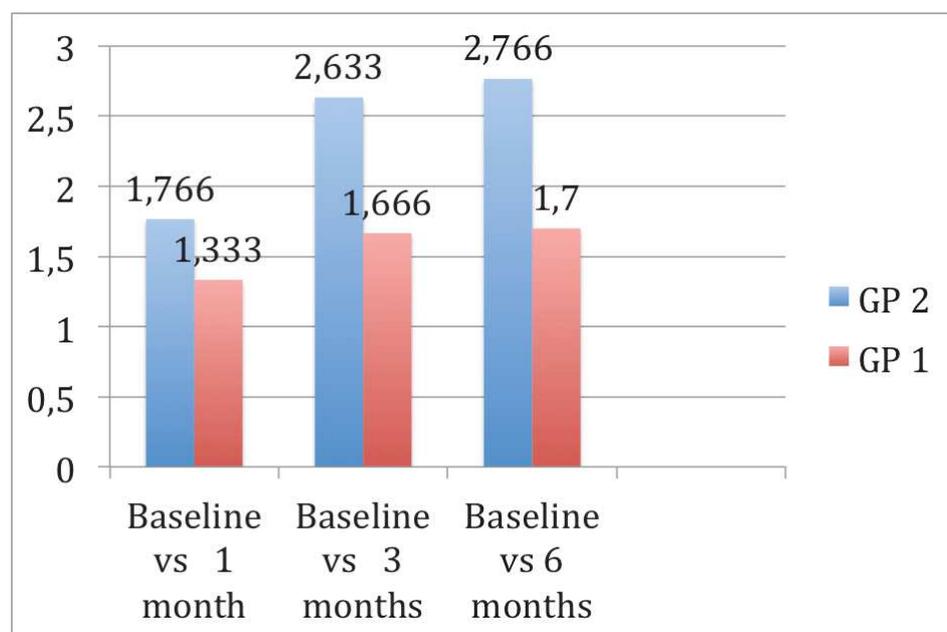


Figure 20 : comparaison des réductions des profondeurs de poches à 1, 3 et 6 mois après thérapeutique non-chirurgicale entre sites ayant reçu un gel adjuvant à base de simvastatine à 1,2% (GP 2) et ceux ayant reçu un gel placebo (GP 1) [103]

Le gain osseux a été significatif dans les sites traités par statine, mais ne l'a pas été dans les sites placebo, objectivant la capacité ostéogénique de la SMV et l'efficacité clinique du traitement adjuvant.

Les TIB présentées dans la figure 21 montrent l'anfractuosité du site placebo non-modifiée à six mois (en mésial de 16), alors que celle du site SMV (en distal de 36) a été comblée.

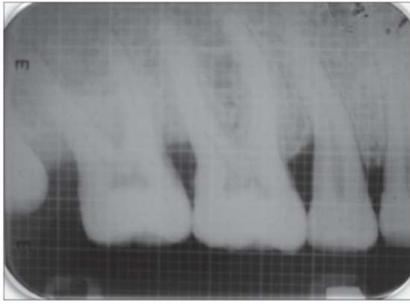
	Radio pré-opératoire	Radio à +6 mois
Site placebo	 <p>Preoperative radiograph (Group I)</p>	
Site SMV	 <p>Preoperative radiograph (Group II)</p>	 <p>Postoperative radiograph (Group II)</p>

Figure 21 : comparaison de radiographies pré-opératoires et après 6 mois d'un site traité par gel placebo et d'un site traité par gel à 1,2% de simvastatine, en complément de la thérapeutique non-chirurgicale [103]

L'étude, comme beaucoup de travaux analogues, souffre de certains biais, notamment sa brièveté relative et sa réalisation au sein d'un seul centre. Les auteurs ont aussi souligné que certaines poches profondes traitées par TNC et gel de statine ne sont pas sujettes à un gain osseux. Cela illustre la limite des traitements adjuvants, et l'indication de thérapeutiques chirurgicales. La TNC étant conduite en aveugle, placer le gel de SMV mixé à un greffon osseux dans une chirurgie d'assainissement permettrait d'atteindre un meilleur potentiel régénératif.

Les auteurs ont évoqué comme beaucoup d'autres que l'efficacité des statines provient d'un grand nombre d'effets pleiotropes issus ou non du blocage de production de mévalonate et de prenylation, empêchant multiples cascades transcriptionnelles complexes de médiateurs inflammatoires [96]. En voici une liste non-exhaustive :

Diminution/inhibition	Augmentation/activation
<ul style="list-style-type: none"> • Du nombre d'ostéoclastes • Du NFκB et de l'AP-1 • De l'expression du RANKL par stimulation de la voie PI3K • Des expressions de l'IL-6, du TNF-α, de l'IL-1, de l'IFN-γ et du CMH de classe II [104] • De la iNOS (NO-synthase inductible) inflammatoire et pro-apoptotique, potentiellement par inhibitions multiples (cytokines, inactivation du TLR4 associé au LPS, voies MAPK ou JAK/STAT [105]) • D'une voie des MAPK au niveau de la synthèse de médiateurs inflammatoires et différenciation ostéoclastique [106] • De la NADPH oxidase générant des ROS • De la croissance de cellules tumorales • Inhibition de l'adhésion leucocytaire à l'endothélium, de l'IL-1β, du TNF-α par les leucocytes, diminution du NO, du NFκB, de la CRP [107, 108, 109] • Indépendamment de la voie du mévalonate : antagonisme direct du TNF-α [106], suppression de l'antigène lymphocytaire LFA-1 permettant expression des ICAM, empêchant ainsi la diapédèse [110] 	<ul style="list-style-type: none"> • Des facteurs de différenciation ostéoblastiques [111] • De l'expression de BMP-2 par les ostéoblastes [109], notamment par activation de la voie Ras/PI3K/ERK [112, 113] • De l'activité de la PAL • De la minéralisation osseuse • De la sialoprotéine osseuse, de l'ostéocalcine, du collagène I, de l'ostéoprotégérine • De l'IL-10 anti-inflammatoire et inhibitrice de la voie RANK/RANKL [114] • Du VEGF et de l'angiogénèse [115] de façon dose-dépendante, ainsi que de la différenciation des ostéoblastes au niveau osseux • De la voie des PI3K (inhibée par le mévalonate), permettant l'activation de la eNOS (NO-synthase endothéliale), améliorant angiogénèse, fonction endothéliale et cicatrisation [116]

En plus de diminuer le LDL-C, les statines sont ainsi pourvues d'effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs, antioxydants, anti-thrombotiques, anti-résorptifs et stabilisateurs d'endothélium, qui sont bénéfiques en cas d'athérosclérose mais également sur la maladie parodontale. Les voies réactionnelles sont nombreuses, complexes et souvent interdépendantes, et la question sur les différents rôles de l'une ou l'autre statine dans celles-ci mérite encore d'être approfondie.

- Des résultats améliorés suite à un traitement d'atteintes de classe II de furcation

En 2016 ont été publiés des résultats comparatifs entre gels à 1,2% de RSV et d'ATV dans le cadre de traitement d'atteintes de furcations de classe II [117]. Les mesures des modifications des indices parodontaux à 6 et 9 mois figurent dans le tableau 10.

Cela représente un intérêt particulier, le traitement parodontal des pluriradiculées étant anatomiquement difficile, avec persistance de tartre et taux de succès moindres en l'absence d'adjuvants pharmacologiques.

L'étude longitudinale a duré 9 mois, avec deux injections à 0 et 6 mois.

Parameter	Visit	Placebo	RSV	ATV	p-value
PD (mm)	Baseline – 6 months	1.63 ± 0.49	3.30 ± 0.46	2.43 ± 0.62	< 0.001*
	Baseline – 9 months	1.83 ± 0.87	4.33 ± 0.54	3.10 ± 0.75	< 0.001*
RVCAL (mm)	Baseline – 6 months	1.80 ± 0.40	3.63 ± 0.55	3.00 ± 0.58	< 0.001*
	Baseline – 9 months	2.06 ± 0.52	4.50 ± 0.73	3.86 ± 0.43	< 0.001*
RHCAL (mm)	Baseline – 6 months	1.86 ± 0.62	3.23 ± 0.55	2.70 ± 0.46	< 0.001*
	Baseline – 9 months	2.10 ± 0.48	3.93 ± 0.73	3.33 ± 0.54	< 0.001*
Bone defect depth (mm)	Baseline – 6 months	0.196 ± 0.15	1.31 ± 0.42	1.06 ± 0.43	< 0.001*
	Baseline – 9 months	0.213 ± 0.16	1.77 ± 0.39	1.42 ± 0.44	< 0.001*
Defect depth reduction (%)	Baseline – 6 months	4.58 ± 3.66	30.80 ± 8.35	25.54 ± 8.89	< 0.001*
	Baseline – 9 months	4.97 ± 3.62	41.86 ± 6.76	34.31 ± 8.04	< 0.001*

Tableau 10 : modifications des indices parodontaux à 6 et 9 mois chez des patients avec atteintes de furcation de classe II, et ayant eu un traitement adjuvant par gel placebo, par gel de rosuvastatine 1,2% ou par gel d'atorvastatine 1,2%. **PD** : profondeur de poche (mm) ; **RVCAL** : niveau relatif vertical d'attache clinique (mm) ; **RHCAL** : niveau relatif horizontal d'attache clinique (mm) ; **Bone Defect Depth** : mesure radiographique de la profondeur du défaut osseux (mm) ; **defect depth reduction** : pourcentage de réduction du défaut osseux (mm) [117]

Les groupes RSV et ATV ont eu des résultats significativement meilleurs que dans le groupe placebo, par augmentation de différenciation ostéoblastique et expression d'ostéoprotégérine. En revanche, l'étude n'a pas comparé les deux principes actifs entre eux.

Dans la littérature, la rosuvastatine a souvent présenté un meilleur potentiel thérapeutique chez le dyslipidémique, notamment par une baisse plus importante du LDL-C et de la CRP [118, 119, 120, 121]. Bien qu'une efficacité supérieure comme adjuvant en parodontologie puisse exister, elle ne peut être évoquée ici en raison de la courte durée de l'essai clinique et de l'absence de tests statistiques.

- Une efficacité équivalente entre ATV et SMV

D'autres chercheurs ont récemment comparé les molécules actives entre elles, avec utilisations d'ATV et de SMV sur 9 mois [122]. Les résultats sont présentés dans le tableau 11 et ont permis de constater :

- des améliorations significativement supérieures des indices parodontaux et du défaut osseux dans les groupes avec traitement adjuvant, hormis celle pour l'indice de plaque reflétant de la TNC et de l'amélioration de l'hygiène buccale
- une absence de différence significative entre les deux statines utilisées

Parameter	1.2% ATV	1.2% SMV	Placebo	p-value	
Mean PD change (mm)	3.37 ± 1.32	3.10 ± 1.55	1.25 ± 1.24	Placebo vs 1.2% ATV	<0.001*
				Placebo vs 1.2% SMV	<0.001*
				1.2% ATV vs 1.2% SMV	0.620
Mean RAL change (mm)	3.46 ± 1.47	3.13 ± 1.56	1.30 ± 1.51	Placebo vs 1.2% ATV	<0.001*
				Placebo vs 1.2% SMV	<0.001*
				1.2% ATV vs 1.2% SMV	0.674
Mean IBD change (mm)	1.69 ± 0.34	1.53 ± 0.41	0.12 ± 0.10	Placebo vs 1.2% ATV	<0.001*
				Placebo vs 1.2% SMV	<0.001*
				1.2% ATV vs 1.2% SMV	0.153

Tableau 11 : changements à 9 mois de la profondeur de poche (**PD**), du niveau d'attache (**RAL**) et de la mesure radiographique du défaut intra-osseux (**IBD**) chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant par gel placebo, gel d'atorvastatine à 1,2% ou de rosuvastatine à 1,2% en complément d'une thérapeutique non-chirurgicale [122]

Là encore, les limites de l'essai clinique sont : monocentrisme, brièveté, faible échantillonnage, et analyse histologique difficile à mettre en œuvre.

Toutefois, d'autres études comparant les statines sur les paramètres lipidiques concluent que l'ATV permet à plus faible dose d'obtenir 30% de réduction du LDL-C et du cholestérol

total [123], et une meilleure baisse de l'inflammation par réduction des marqueurs du stress oxydant chez le diabétique de type II.

Il n'est pas impossible qu'une statine puisse un jour également se démarquer de ses concurrentes en tant qu'adjuvant parodontal. Pour cela, il est nécessaire de poursuivre la réalisation d'essais cliniques comparatifs comparant les différents inhibiteurs de HMG-CoA réductase, pour aboutir à une étude multicentrique à large échelle.

- Des bénéfices du traitement adjuvant chez le diabétique

L'étude de POSTON décrite précédemment dans la partie « *in vitro* » a aussi présenté des résultats obtenus chez des patients diabétiques ou normoglycémiques consommateurs de statines (voir tableau 12) [72].

Les non-diabétiques avec prise quotidienne de statine avaient une moindre profondeur de poche et un niveau d'attache plus satisfaisant. Il est aussi intéressant de constater que chez les diabétiques sous statine, la profondeur de poche globalement diminuée.

Parameter	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
PPD (mm)	6.90 ± 0.83	6.73 ± 0.80	7.22 ± 0.61 ^a	6.82 ± 0.72 ^b
CAL (mm)	7.45 ± 1.11 ^c	6.77 ± 1.11 ^d	7.41 ± 1.01	7.52 ± 1.33
Data presented are mean ± SD. p = 0.0238, a vs b ; p = 0.0116, c vs d				

Tableau 12 : comparaison des mesures des profondeurs de poches et des niveaux d'attache clinique entre diabétiques et non-diabétiques, consommant quotidiennement ou non une statine [72]

On peut par contre relever :

- l'hétérogénéité des âges, les patients diabétiques et sous statines étant significativement plus âgés, et potentiellement sujets à une moins bonne santé buccale.
- les diabétiques sous statine et les non-diabétiques sans statine comptaient parmi eux davantage de fumeurs, ce qui a pu constituer un biais.

D'autres résultats ont été publiés chez des patients diabétiques, dont on connaît le potentiel diminué de cicatrisation [124]. Un gel à base d'ATV en complément de la TNC chez des diabétiques bien contrôlés a permis à 3, 6 et 9 mois une meilleure amélioration de la profondeur de poche et du niveau d'attache, ainsi que réductions du saignement au sondage et du défaut osseux à partir de 6 mois. L'indice de plaque a quant à lui été amélioré sans différence inter-groupes, compte-tenu de l'hygiène bucco-dentaire bien menée par l'ensemble des patients le long de l'étude. Les mesures sont illustrées dans le tableau 13.

Parameter	Visit	ATV (Mean ± SD)	Placebo (Mean ± SD)	p-value
PD (mm)	Baseline – 3 months	2.43 ± 0.85	1.33 ± 0.80	< 0.001*
	Baseline – 6 months	3.56 ± 1.10	1.66 ± 0.95	< 0.001*
	Baseline – 9 months	3.80 ± 1.18	1.53 ± 1.04	< 0.001*
CAL (mm)	Baseline – 3 months	2.46 ± 1.13	1.20 ± 1.03	< 0.001*
	Baseline – 6 months	3.63 ± 1.40	1.46 ± 1.50	< 0.001*
	Baseline – 9 months	3.76 ± 1.43	1.36 ± 1.54	< 0.001*
IBD depth	Baseline – 6 months	1.42 ± 0.44	0.17 ± 0.12	< 0.001*
	Baseline – 9 months	1.51 ± 0.44	0.12 ± 0.10	< 0.001*
Radiographic defect depth reduction (%)	Baseline – 6 months	29.35 ± 8.35	3.49 ± 2.33	< 0.001*
	Baseline – 9 months	31.14 ± 8.14	2.60 ± 2.04	< 0.001*

Tableau 13 : modifications à 3, 6 et 9 mois après thérapeutique non-chirurgicale des profondeurs de poches (**PD**) et des niveaux d'attache (**CAL**) ; mesures radiographiques à 6 et 9 mois des profondeurs des défauts intra-osseux (**IBD depth**) ; pourcentages de réduction des défauts intra-osseux à 6 et 9 mois ; **ATV** : groupe avec traitement adjuvant par gel d'atorvastatine à 1,2% ; **Placebo** : groupe traité par gel placebo [124]

Les auteurs ont précisé que leur étude précédente, conduite selon les mêmes protocoles avec des patients non-diabétiques, avait présenté de meilleures améliorations des indices parodontaux [125]. Ceci expliquerait qu'un diabète puisse être associé à un retard de cicatrisation, même dans des cas où il est équilibré.

- Diminution confirmée de l'IL-6 à expression augmentée dans les poches parodontales

En complément de la mesure des indices parodontaux, une équipe a prélevé les fluides gingivaux des sites testés avec gel de SMV à 0 et 45 jours, afin de quantifier IL-6 et IL-8 par test ELISA [97]. Ceci permet potentiellement de transposer les résultats d'études *in vitro* décrits précédemment.

Les principales conclusions de l'étude ont été :

- profondeur de poche et niveau d'attache non-significativement améliorés par rapport au groupe témoin, compte-tenu de la brève durée de l'étude. Les faibles améliorations observées proviennent d'une diminution de l'inflammation associée à une rétraction cicatricielle et un début de néo-attache conjonctive.
- une corrélation positive significative entre profondeur de poche et taux d'IL-6 au début de l'étude, mais pas à la fin, suggérant que d'autres mécanismes soient impliqués dans la destruction tissulaire d'une parodontite.
- L'ajout du gel de SMV permet une réduction significativement plus importante de l'IL-6. Concernant l'IL-8, seule la TNC a permis de diminuer ses taux, aucun gain d'efficacité n'a pu être déterminé avec l'adjuvant.

Dans la discussion, les auteurs ont précisé ne pas avoir souhaité utiliser de gel placebo afin d'éviter un effet « nocebo » chez le patient, c'est aussi pour cela qu'ils n'ont pas souhaité faire de split-mouth design.

Ils citent aussi un possible effet Hawthorne dans les études, le comportement du patient risquant de fausser certains résultats, sachant qu'il est dans le cadre d'une étude. Tout cela reste discutable, d'autant que ce type de raisonnement ne semble pas avoir été appliqué par les autres équipes de recherche.

- Intérêt du traitement adjuvant en présence d'une forme agressive généralisée

Alors que jusqu'en 2017, les études sur l'usage des statines en parodontologie ne comportaient que des patients diagnostiqués d'une parodontite chronique, Priyanka et son équipe ont mené cette année-là un essai clinique randomisé sur six mois avec utilisation du gel de SMV chez des patients atteints de parodontite agressive généralisée [126].

Les patients ont été diagnostiqués selon les critères cliniques de la classification d'Armitage : perte d'attache rapide en l'absence d'autre pathologie systémique (profondeur de poche ≥ 5 mm en interproximal) sur plus de 3 dents permanentes autres que molaires et incisives [33]. Les principaux résultats de cette étude figurent dans les tableaux 14 et 15.

Suite à la TNC est aux mesures d'hygiènes prodiguées, l'indice de plaque a été amélioré de la même façon dans le groupe test et le groupe placebo. L'indice de saignement au sondage (mSBI) a significativement diminué dans chacun des groupes, davantage dans le groupe avec adjuvant. Profondeur de poche (PD) et niveau attache (CAL) ont été significativement améliorés dans le groupe test. L'observation la plus intéressante a été le gain d'os à 6 mois par comparaison radiographique : 34% avec traitement adjuvant contre 2,62% (non-significatif) avec gel placebo.

Group	PD (mm)	P	CAL (mm)	P	mSBI	P
1						
Baseline	6.70 ± 1.21		7.22 ± 1.42		2.86 ± 0.46	
3 mo	5.12 ± 1.33	.001*	6.13 ± 0.87	.001*	2.39 ± 0.27	.001*
6 mo	5.56 ± 1.25	.001*	5.86 ± 0.62	.001*	2.56 ± 0.15	.001*
2						
Baseline	6.93 ± 1.37		7.85 ± 1.45		2.79 ± 0.28	
3 mo	4.11 ± 0.83	.001*	4.17 ± 1.23	.001*	1.22 ± 0.94	.001*
6 mo	3.15 ± 0.75	.001*	3.99 ± 1.04	.001*	1.25 ± 0.19	.001*

*Statistically significant at 5% level of significance ($P < .05$).

Tableau 14 : mesures à 0, 3 et 6 mois des profondeurs de poche (**PD**), des niveaux d'attache (**CAL**) et des indices de saignement au sondage (**mSBI**) chez des patients atteints d'une parodontite agressive généralisée après thérapeutique non-chirurgicale ;

Group 1 : groupe traité par gel placebo ; **Group 2** : groupe traité par gel à 1,2% d'atorvastatine [126]

Group	IBD (mm) (mean ± SD)	IBD decrease (mm) (mean ± SD)	IBD decrease (%)	P
1				
Baseline	4.57 ± 0.86	0.12 ± 0.14	2.62	NS
6 mo	4.45 ± 0.72			
2				
Baseline	4.88 ± 1.22	1.66 ± 0.85	34.01	.001*
6 mo	3.22 ± 0.37			

*Statistically significant.

Tableau 15 : réduction du défaut intra-osseux à 6 mois (mm et %), significatif uniquement pour le groupe traité par gel de statine ; **Group 1** : groupe traité par gel placebo ; **Group 2** : groupe traité par gel à 1,2% d'atorvastatine [126]

Le gel adjuvant de SMV pourrait donc permettre d'obtenir des résultats sur des poches profondes réfractaires à la thérapeutique initiale seule. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence, puisque chaque groupe comportait un faible nombre de patients (10 pour le groupe placebo, 11 pour le groupe test). La prévalence plus faible des parodontites agressives par rapport aux parodontites chroniques pourrait expliquer ces échantillons peu représentatifs.

L'équipe de Priyanka a voulu comparer ses résultats avec ceux des travaux de Pradeep *et al.* [96], et a conclu qu'à 6 mois, le même traitement avec adjuvant sur une parodontite chronique donnait de meilleurs résultats sur la profondeur de poche et le gain d'attache (voir tableau 16). Par contre, un gain osseux sensiblement meilleur a été observé chez les patients atteints de la forme agressive. Il s'agit cependant de deux études menées séparément, et ces observations permettent uniquement de formuler des hypothèses.

Améliorations à 6 mois	Parodontite agressive	Parodontite chronique
Profondeur de poche	- 3,78 mm	- 4,26 mm
Niveau d'attache	+ 3,86 mm	+ 4,36 mm
Gain osseux	+ 34,01 %	+ 32,54 %

Tableau 16 : comparaison des améliorations cliniques issues d'une étude de Pradeep *et al.* pour le traitement d'une parodontite chronique avec celles de Priyanka *et al.* pour le traitement d'une parodontite agressive généralisée [96, 126]

En accord avec les autres essais cliniques randomisés menés dernièrement, les auteurs appellent à confirmer les résultats par des études longitudinales multicentriques.

- Une moindre réouverture d'espaces après traitement ortho-parodontal

Dans un essai randomisé, le gel de SMV a été injecté dans les poches de patientes présentant une dysmorphose dento-arcade, consécutive d'une parodontite chronique, au niveau du secteur antérieur mandibulaire [127]. L'injection dans les poches et les poses de ligatures de canine à canine ont été faites deux semaines après la TNC. Les ligatures ont été déposées à quatre semaines une fois tous les espaces fermés, et les cliniciens ont observé la différence de cas de réouverture à huit semaines (tableau 17).

Groupe	Nombre de cas avec réouverture d'espace	Espace moyen de réouverture (mm) et écart-type	Signification statistique
Groupe placebo traité par injection de NaCl à 0,9% (n = 12)	12	1,73 (1)	p < 0,001
Groupe test traité par injection de gel de simvastatine à 1,2% (n = 13)	7	0,29 (0,32)	

Tableau 17 : Comparaison à huit semaines du nombre de cas de réouvertures d'espaces par groupe ; mesure de l'espace moyen par groupe [127]

Il a été constaté une réouverture 5,5 fois plus importante dans le groupe contrôle, ainsi que 100% des espaces ré-ouverts contre 53% dans le groupe test, principalement les espaces de plus de 5 mm. De plus, à huit semaines, l'indice gingival du groupe soumis au gel de SMV était significativement amélioré.

Ces observations sont en accord avec le potentiel anti-inflammatoire et ostéogène attribué au gel de statine. Elles encouragent la poursuite d'études qui pourraient justifier un jour leur inclusion comme compléments à la contention fixe dans des plans de traitement ortho-parodontaux.

D.2 Conclusions de revues systématiques

Les différentes molécules ont pu être comparées dans certaines revues systématiques avec méta-analyses regroupant les essais cliniques randomisés d'intérêt. En accord avec l'« Evidence-based medicine », les méta-analyses permettent d'obtenir un plus haut niveau de preuve de l'efficacité du produit testé. Moins optimistes, elles ont permis d'exposer certains biais et limites des études, sans pour autant réfuter l'idée qu'un gel de statine puisse un jour être un adjuvant pharmacologique de choix pour le chirurgien-dentiste.

Nous avons choisi de les présenter dans un ordre chronologique, les revues plus anciennes comprenant davantage d'études avec prises orales de comprimés, qui ne représentent plus de réel intérêt aujourd'hui depuis que meilleures efficacité et sécurité des gels pour délivrance locale sont confirmées.

Les avis des méta-analystes convergent avec la plupart des conclusions des essais cliniques : le souhait de réalisation de travaux de recherche multicentriques à large échelle, sur de plus longues périodes afin d'apporter un plus haut niveau de preuve.

- Revue brésilienne de 2014 (Estanislau *et al.*) [128]

Cette revue (sans méta-analyse) a inclus 5 essais randomisés et 6 cohortes menés en simple ou double-aveugle, avec administration de statine per os ou en gel [128].

Les auteurs ont conclu une baisse générale de l'inflammation et une amélioration de la santé parodontale, tout en mentionnant que les consignes d'hygiène prodiguées pourraient représenter un biais.

Meisel *et al.* ont conclu que l'usage d'une statine per os réduisait la prévalence de perte dentaire indépendamment de la baisse du LDL-C, sauf que le groupe test ne comprenait que 134 individus contre 2555 non-consommateurs [129]. Il a aussi affirmé que plaque et perte d'attache étaient corrélés à des hauts taux de LDL-C et de CRP, encore dans une étude avec ratio traités/non-traités déséquilibré.

Malgré son faible échantillonnage (21 traités et 76 non-traités), la cohorte de Lindy dit que la prise de statine diminuait de 37% le nombre de poches parodontales [91].

Les deux essais cliniques avec prise de d'ATV 20 mg per os versus placebo après TNC [130], ou comparant dosages de 10 et 80mg d'ATV [131] permettent de conclure sur :

- l'effet anti-inflammatoire dose-dépendant sur le parodonte [131]
- la diminution des profondeurs de poches, de la mobilité et du défaut visible sur les radiographies [130, 161]
- une corrélation négative entre amélioration parodontale et inflammation carotidienne [131]

Enfin, pour les essais avec gels pour délivrance locale, incluant des patients sans maladie systémique ou des diabétiques [96, 150], les efficacités de l'ATV et de la SMV 1,2% après TNC sont confirmées [132].

Conclusions
Effets bénéfiques sur inflammation et formation osseuse, encourageant la poursuite d'études utilisant les statines comme adjuvants
Biais évoqués
<ul style="list-style-type: none">• Faibles échantillonnages, avec souvent disproportions entre groupes tests et contrôles• Etudes courtes, notamment celle de Fajardo [130] de 3 mois, la moindre mobilité dentaire étant plutôt due à la néo-attache conjonctive qu'à l'adjuvant• Les formes per os hépato-sélectives avec faible distribution dans les tissus osseux pourraient être un biais de résultat, ce dernier reflétant plutôt de l'efficacité de la TNC

- Revue indienne avec méta-analyse de fin 2016 (Shah *et al.*) [133]

L'objectif a été l'évaluation des effets cliniques et radiographiques de prises systémiques ou locales chez des patients atteints de parodontites chroniques entre 0 et 6 mois.

Seuls des essais cliniques randomisés ont été inclus, après une sélection rigoureuse à l'aide des critères de l'outil COCHRANE :

- lecture complète de chaque étude
- randomisation, répartition aléatoire, suivi en aveugle, groupes similaires au départ
- exclusion des résultats des « perdus de vue »

Six études ont été retenues avec un risque faible à modéré de biais, quatre avec forme locale, deux per os qui n'ont pas été incluses dans la méta-analyse car elle n'ont pas mesuré l'ensemble des indices parodontaux.

Résultats (illustrés dans les figures 22 et 23) : différences moyennes significatives de 1,90 mm pour le comblement du défaut osseux, et de 1,94 mm pour le gain d'attache.

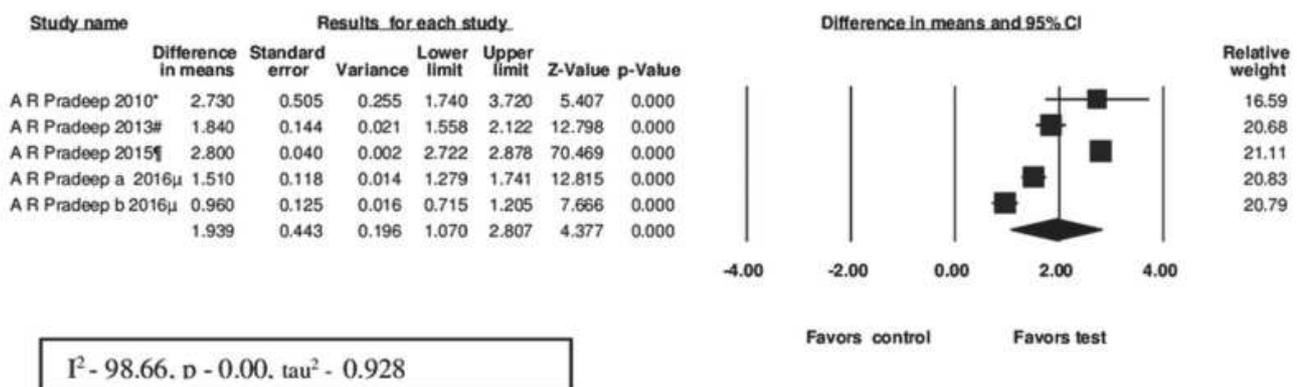


Figure 22 : forest plot relatif au gain d'attache significativement supérieur dans les groupes expérimentaux, avec hétérogénéité significative des résultats selon l'indicateur I^2 [133]

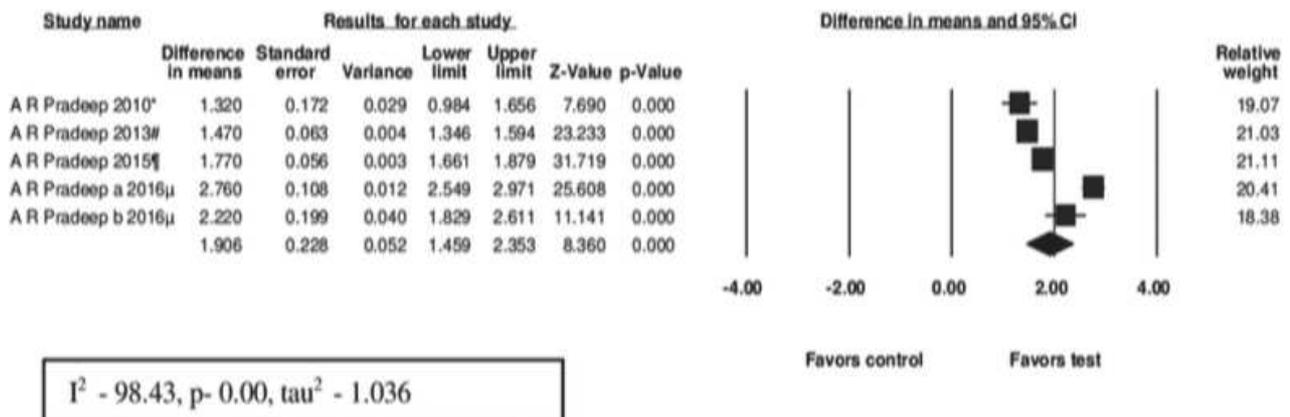


Figure 23 : forest plot relatif au comblement du défaut osseux, significativement supérieur dans les groupes expérimentaux, avec hétérogénéité significative des résultats selon l'indicateur I^2 [133]

Conclusions
<ul style="list-style-type: none"> • améliorations significativement supérieures dans les groupes statines des indices parodontaux et aspects radiographiques • les statines peuvent être utilisées, étant bénéfiques et non-nocives à court terme
Biais évoqués
<ul style="list-style-type: none"> • Que des études monocentriques, relativement courtes, en faible nombre • Faible nombre de vecteurs : que les comprimés ou le gel, les auteurs proposant d'élaborer d'autres formes de relargage dans les futures études • Ecart dans les échantillons, allant de 38 à 83 patients • Ecart d'étendue d'âge, une étude incluant des patients de [25-45 ans], une autre de [30-80 ans] • Hétérogénéités significatives pour mSBI (modified sulcus bleeding index), PD (pocket depth) , IBD (intra-bony defect) et CAL clinical attachment level) • Faible nombre d'études • Manque de clarté dans la description du secret d'attribution (cela pourrait provenir des conditions imposées du journal scientifique imposant une contraction de texte)

- Revue pakistanaise avec méta-analyse de 2017 (Akram *et al.*) [134]

Les auteurs ont retenu 11 études afin de comparer les efficacités de 3 statines différentes : ATV, RSV et SMV, sur les indices parodontaux, qui ont toutes montré une efficacité supérieure par rapport à un placebo ou la thérapeutique initiale seule.

La revue a été conduite selon les critères PICO :

- Patient : parodontite chronique modérée à sévère
- Intervention : statine per os ou en local
- Comparaison : thérapeutique non-chirurgicale
- Outcome : réduction de profondeur de poche, comblement osseux gain d'attache

Les études retenues ont toutes été estimées à risque bas de biais selon Cochrane (taille des échantillons, répartition, randomisation, blinding, analyse statistique appropriée).

Le tableau 18 présente les différences moyennes (mm) des 3 molécules pour chacun des indices parodontaux, ainsi que les forest plots associés :

ATV	SMV	RSV																
<p>Profondeur de poche</p> <p>Mean difference IV, Random, 95% CI</p> <table border="1"> <tr><td>-1.28 (-1.84, -.72)</td></tr> <tr><td>-1.65 (-2.28, -1.03)</td></tr> <tr><td>-3.27 (-4.06, -2.49)</td></tr> <tr><td>-2.38 (-3.01, -1.74)</td></tr> <tr><td>-2.10 (-2.74, -1.46)</td></tr> <tr><td>-.45 (-1.10, .19)</td></tr> <tr><td>-1.84 (-2.56, -1.12)</td></tr> </table>	-1.28 (-1.84, -.72)	-1.65 (-2.28, -1.03)	-3.27 (-4.06, -2.49)	-2.38 (-3.01, -1.74)	-2.10 (-2.74, -1.46)	-.45 (-1.10, .19)	-1.84 (-2.56, -1.12)	<p>Profondeur de poche</p> <p>Mean difference IV, Fixed, 95% CI</p> <table border="1"> <tr><td>-2.41 (-3.31, -1.52)</td></tr> <tr><td>-2.09 (-2.94, -1.25)</td></tr> <tr><td>-2.03 (-2.63, -1.43)</td></tr> <tr><td>-1.30 (-2.01, -.58)</td></tr> <tr><td>-1.91 (-2.27, -1.55)</td></tr> </table>	-2.41 (-3.31, -1.52)	-2.09 (-2.94, -1.25)	-2.03 (-2.63, -1.43)	-1.30 (-2.01, -.58)	-1.91 (-2.27, -1.55)	<p>Profondeur de poche</p> <p>Mean difference IV, Random, 95% CI</p> <table border="1"> <tr><td>-1.89 (-2.51, -1.28)</td></tr> <tr><td>1.70 (1.07, 2.33)</td></tr> <tr><td>-3.83 (-4.66, -3.00)</td></tr> <tr><td>-.94 (-1.32, -.55)</td></tr> </table>	-1.89 (-2.51, -1.28)	1.70 (1.07, 2.33)	-3.83 (-4.66, -3.00)	-.94 (-1.32, -.55)
-1.28 (-1.84, -.72)																		
-1.65 (-2.28, -1.03)																		
-3.27 (-4.06, -2.49)																		
-2.38 (-3.01, -1.74)																		
-2.10 (-2.74, -1.46)																		
-.45 (-1.10, .19)																		
-1.84 (-2.56, -1.12)																		
-2.41 (-3.31, -1.52)																		
-2.09 (-2.94, -1.25)																		
-2.03 (-2.63, -1.43)																		
-1.30 (-2.01, -.58)																		
-1.91 (-2.27, -1.55)																		
-1.89 (-2.51, -1.28)																		
1.70 (1.07, 2.33)																		
-3.83 (-4.66, -3.00)																		
-.94 (-1.32, -.55)																		
<p>Niveau d'attache clinique</p> <p>Mean difference IV, Random, 95% CI</p> <table border="1"> <tr><td>-1.80 (-2.41, -1.19)</td></tr> <tr><td>-1.39 (-1.99, -.79)</td></tr> <tr><td>-5.18 (-6.25, -4.10)</td></tr> <tr><td>-2.78 (-3.47, -2.09)</td></tr> <tr><td>-3.16 (-3.93, -2.39)</td></tr> <tr><td>.24 (-.40, .88)</td></tr> <tr><td>-2.31 (-3.58, -1.03)</td></tr> </table>	-1.80 (-2.41, -1.19)	-1.39 (-1.99, -.79)	-5.18 (-6.25, -4.10)	-2.78 (-3.47, -2.09)	-3.16 (-3.93, -2.39)	.24 (-.40, .88)	-2.31 (-3.58, -1.03)	<p>Niveau d'attache clinique</p> <p>Mean difference IV, Random, 95% CI</p> <table border="1"> <tr><td>-4.83 (-6.18, -3.47)</td></tr> <tr><td>-3.44 (-4.52, -2.37)</td></tr> <tr><td>-1.42 (-1.96, -.87)</td></tr> <tr><td>-1.02 (-1.70, -.33)</td></tr> <tr><td>-1.91 (-2.27, -1.55)</td></tr> </table>	-4.83 (-6.18, -3.47)	-3.44 (-4.52, -2.37)	-1.42 (-1.96, -.87)	-1.02 (-1.70, -.33)	-1.91 (-2.27, -1.55)	<p>Niveau d'attache clinique</p> <p>Mean difference IV, Random, 95% CI</p> <table border="1"> <tr><td>-2.22 (-2.87, -1.56)</td></tr> <tr><td>1.67 (1.04, 2.30)</td></tr> <tr><td>-4.89 (-5.88, -3.91)</td></tr> <tr><td>-1.00 (-1.41, -.60)</td></tr> </table>	-2.22 (-2.87, -1.56)	1.67 (1.04, 2.30)	-4.89 (-5.88, -3.91)	-1.00 (-1.41, -.60)
-1.80 (-2.41, -1.19)																		
-1.39 (-1.99, -.79)																		
-5.18 (-6.25, -4.10)																		
-2.78 (-3.47, -2.09)																		
-3.16 (-3.93, -2.39)																		
.24 (-.40, .88)																		
-2.31 (-3.58, -1.03)																		
-4.83 (-6.18, -3.47)																		
-3.44 (-4.52, -2.37)																		
-1.42 (-1.96, -.87)																		
-1.02 (-1.70, -.33)																		
-1.91 (-2.27, -1.55)																		
-2.22 (-2.87, -1.56)																		
1.67 (1.04, 2.30)																		
-4.89 (-5.88, -3.91)																		
-1.00 (-1.41, -.60)																		
<p>Comblement du défaut osseux</p> <p>Mean difference IV, Random, 95% CI</p> <table border="1"> <tr><td>-5.60 (-6.75, -4.46)</td></tr> <tr><td>-1.08 (-1.65, -.50)</td></tr> <tr><td>-2.75 (-3.46, -2.03)</td></tr> <tr><td>-2.88 (-3.58, -2.19)</td></tr> <tr><td>-3.40 (-4.20, -2.59)</td></tr> <tr><td>-.51 (-1.16, .14)</td></tr> <tr><td>-2.66 (-3.92, -1.39)</td></tr> </table>	-5.60 (-6.75, -4.46)	-1.08 (-1.65, -.50)	-2.75 (-3.46, -2.03)	-2.88 (-3.58, -2.19)	-3.40 (-4.20, -2.59)	-.51 (-1.16, .14)	-2.66 (-3.92, -1.39)	<p>Comblement du défaut osseux</p> <p>Mean difference IV, Random, 95% CI</p> <table border="1"> <tr><td>-1.93 (-2.75, -1.11)</td></tr> <tr><td>-2.39 (-3.28, -1.50)</td></tr> <tr><td>-.91 (-1.42, -.40)</td></tr> <tr><td>-1.11 (-1.80, -.41)</td></tr> <tr><td>-1.52 (-2.20, -.85)</td></tr> </table>	-1.93 (-2.75, -1.11)	-2.39 (-3.28, -1.50)	-.91 (-1.42, -.40)	-1.11 (-1.80, -.41)	-1.52 (-2.20, -.85)	<p>Comblement du défaut osseux</p> <p>Mean difference IV, Random, 95% CI</p> <table border="1"> <tr><td>-6.31 (-7.58, -5.05)</td></tr> <tr><td>3.42 (2.57, 4.27)</td></tr> <tr><td>-3.15 (-3.89, -2.41)</td></tr> <tr><td>-1.30 (-1.80, -.79)</td></tr> </table>	-6.31 (-7.58, -5.05)	3.42 (2.57, 4.27)	-3.15 (-3.89, -2.41)	-1.30 (-1.80, -.79)
-5.60 (-6.75, -4.46)																		
-1.08 (-1.65, -.50)																		
-2.75 (-3.46, -2.03)																		
-2.88 (-3.58, -2.19)																		
-3.40 (-4.20, -2.59)																		
-.51 (-1.16, .14)																		
-2.66 (-3.92, -1.39)																		
-1.93 (-2.75, -1.11)																		
-2.39 (-3.28, -1.50)																		
-.91 (-1.42, -.40)																		
-1.11 (-1.80, -.41)																		
-1.52 (-2.20, -.85)																		
-6.31 (-7.58, -5.05)																		
3.42 (2.57, 4.27)																		
-3.15 (-3.89, -2.41)																		
-1.30 (-1.80, -.79)																		

Tableau 18 : comparaison des indices parodontaux et forest plots issus de la meta-analyse d'Akram *et al.*, selon utilisation d'atorvastatine, de simvastatine ou de rosuvastatine chez des patients présentant une parodontite chronique modérée à sévère [134]

Certaines remarques découlent de cette méta-analyse :

- L'ATV semble promouvoir de meilleurs résultats que ses deux homologues concernant le gain d'attache et réduction du défaut osseux, malgré l'inclusion de l'étude de Fajardo *et al.* [130] (incluant des patients dyslipidémiques, et étant la seule à utiliser la voie d'administration per os avec l'ATV qui a donné de moins bons résultats, abaissant ainsi les valeurs moyennes des indices)
- La SMV est la seule dont les groupes ne présentant pas d'hétérogénéité significative pour la profondeur de poche : est-ce la conséquence d'une efficacité réelle du principe actif, ou d'une thérapeutique initiale bien conduite pour l'ensemble des individus ?
- Les résultats avec la RSV sont contradictoires, surtout concernant le comblement du défaut osseux, au point qu'il serait imprudent d'affirmer qu'elle soit plus [117, 135] ou moins efficace [136] que les autres, d'autant qu'il n'y a que 3 essais cliniques.
- Deux études comprenaient des fumeurs [137, 138], une autre des diabétiques [132] ; malgré de bons résultats, ces facteurs de risque sont susceptibles de générer une hétérogénéité dans les groupes concernés.

Conclusions
<ul style="list-style-type: none"> • Résultats à interpréter avec prudence • Souhait des auteurs de voir publier des essais multicentriques sur le long terme, avec la forme de gel dont l'efficacité et la sécurité sont supérieures à la forme orale
Biais évoqués
<ul style="list-style-type: none"> • Biais de populations • Faible nombre d'études, études de courte durée • Hétérogénéités nombreuses, peut-être dues à différents stades de sévérité et potentiels de cicatrisation parmi les patients • Bons résultats dus majoritairement au débridement mécanique parodontal, sans lequel ces premiers ne pourraient pas être obtenus • La quasi-totalité des études provient du même groupe de chercheurs de Bangalore en Inde (Pradeep, Kumari, Martande, Santosh <i>et al.</i>)

- Revue brésilienne avec méta-analyse de 2017 (Muniz *et al.*) [139]

Par ailleurs, les auteurs ont utilisé l'échelle GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development & Evaluation) pour apprécier le niveau de preuve de leurs résultats, qualifié de « faible ». Il convient de préciser que cet outil contient des critères sévères, par exemple en supposant que la TNC dans le groupe contrôle puisse avoir été mal effectuée sauf preuve du contraire, majorant ainsi les résultats positifs du groupe test. Il a aussi été rapporté dans la discussion qu'un ou deux sites traités chez le patient ne sont pas représentatifs de sa parodontite en globalité.

Enfin, à l'instar d'autres revues systématiques, une majorité des études retenues provient du même centre de recherche (9 études sur 15).

Conclusions
<ul style="list-style-type: none">• Résultats à interpréter avec prudence, incitant à mener de nouvelles recherches• La SMV semblerait avoir une meilleure efficacité dans l'ensemble, notamment concernant le gain d'attache, et serait donc à privilégier
Biais évoqués
<ul style="list-style-type: none">• Hétérogénéités des résultats• Biais de sélection et effet « centre de recherche »• Biais d'année de publication• Données insuffisantes prouvant un bon secret d'attribution

- Revue brésilienne avec méta-analyse de 2018 (Meza-Mauricio *et al.*) [140]

Cette revue a inclus des essais randomisés d'au moins six mois, conduits entre 2010 et 2017, chez des patients atteints de parodontite chronique, avec utilisation de l'une ou l'autre des 3 statines uniquement sous forme de gel appliqué immédiatement après la TNC. Parmi les critères d'exclusion figurent les formes de parodontites agressives (comme dans les autres méta-analyses) mais également les atteintes de furcation dont les pronostics de cicatrisation sont plus incertains.

Les auteurs ont précisé ici que le résultat principal était le niveau d'attache clinique, la profondeur de poche ne reflétant pas à elle seule l'effet de la TNC, d'autant que sa prédictibilité de réduction n'atteint que 50% sur des poches de 7 mm [141, 142, 143, 144].

Comme dans la revue précédente, l'outil Cochrane a été utilisé pour évaluer le risque de biais ; la figure 25 montre qu'une partie non-négligeable d'études se sont vues attribuer un risque « indéterminé », souvent en raison de données floues sur le secret d'attribution ou le blinding.

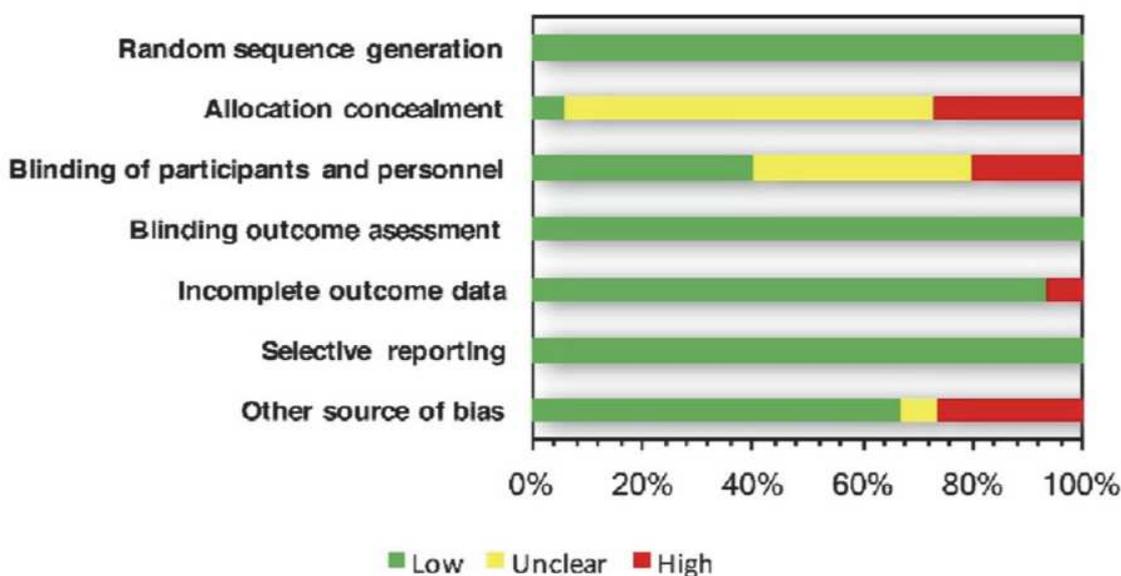


Figure 25 : proportions des différents risques de biais : faible (vert), indéterminé (jaune) ou élevé (rouge), selon les critères Cochrane dans la méta-analyse de Meza-Mauricio *et al.*, n'incluant que des études avec utilisation de statines sous forme de gel adjuvant à la thérapeutique non-chirurgicale [140]

Résultats : le forest plot en figure 26 montre une différence moyenne significative du gain d'attache à 6 mois a été de + 1,84 mm par rapport aux groupes contrôles, avec toutefois une hétérogénéité dans les groupes testés.

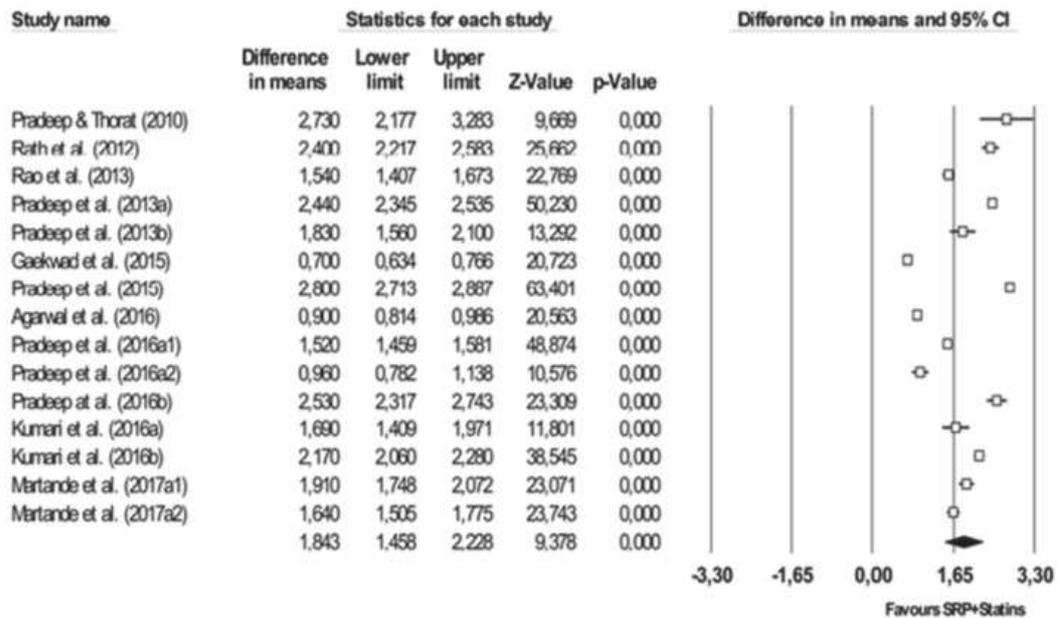


Figure 26 : forest plot relatif au gain d'attache supérieur à 6 mois après thérapeutique non-chirurgicale et administration de gel à 1,2% de statine dans des études randomisées figurant dans la méta-analyse de Meza-Mauricio *et al.* [140]

Le funnel plot de la figure 27 montre d'après les auteurs une légère asymétrie révélant aussi une hétérogénéité des résultats. Pour l'expliquer, les méta-analystes ont évoqué un possible effet time-lapse par des résultats trop optimistes des premières études.

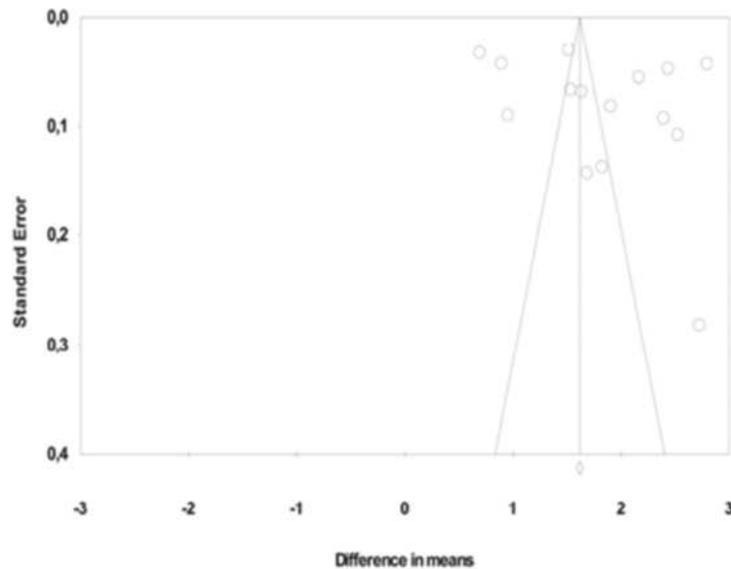


Figure 27 : funnel plot asymétrique traduisant une certaine hétérogénéité des résultats des groupes testés, permettant de supposer l'existence de biais de publication [140]

Concernant l'indice de saignement et la réduction du défaut osseux, la RSV a montré une efficacité significativement supérieure. Seulement, il y a hétérogénéité dans les sous-groupes concernés, et les études comparant la RSV avec SMV ou ATV n'étaient qu'au nombre de deux. D'autres investigations sont nécessaires pour confirmer une éventuelle supériorité et contredire les conclusions de non-supériorité des autres travaux [134].

L'outil GRADE a également été utilisé dans cette revue, décrivant dans le tableau 19 la provenance de biais et concluant sur un « faible » niveau de preuve :

Nombre et Modèle des études	Risque de biais	Risque d'Incohérence	Risque relatif à 1 Caractère indirect
13 Essais cliniques randomisés	Sérieux	Sérieux	Non-sérieux
Précisions	Doutes sur le blinding et le secret d'attribution, manque de descriptions	Hétérogénéités généralisées	amélioration de l'EHBD et effet de la TNC : -cohérence et similarité entre les études -choix homogène des populations (inclusion et exclusion)

Nombre et modèle des études	Risque d'imprécision	Autres considérations
13 essais cliniques randomisés	Non-sérieux	Autres biais très suspectés évoquant un effet faux
Précisions	Echantillons faibles mais pas d'effet zéro/nul, donc l'efficacité existe	La susceptibilité d'existence de biais persiste malgré la relative symétrie des funnel plots : - 9/13 études ont été sponsorisées par des groupes pharmaceutiques - biais par effet time-lapse (résultats de moins en moins bons chronologiquement)

Tableau 19 : proposition par l'outil GRADE de risques de biais potentiels et de leurs possibles provenances dans les études sélectionnées pour la méta-analyse de Meza-Mauricio *et al.* [140]

Paradoxalement, l'évaluation grade a qualifié la différence d'efficacité de 1,84 mm de gain d'attache de « consistante », et lui attribue un degré d'évidence « modéré » en terme de confiance en ce que le résultat estimé représente l'effet réel du traitement.

Conclusions

- Evidence collective du bienfondé d'utiliser les gels de statine comme adjuvant à la TNC, en raison d'un bon rapport coût/efficacité et de l'absence d'effets toxiques dans les études
- Interprétation des résultats avec prudence, le niveau de preuve demeure faible selon les méta-analyses

Biais évoqués

- Effet « centre » voire « pays », la plupart des publications provenant d'Inde, pays en voie de développement ; de cela découlerait une tendance exagérée à publier des résultats positifs
- hétérogénéités dans les groupes
- données insuffisantes sur le blinding et le secret d'attribution
- biais de publication par effet « time-lapse »
- taille des échantillons

CHAPITRE E

UTILISATION DES STATINES EN CHIRURGIE PARODONTALE ET IMPLANTOLOGIE

En parallèle à la thérapeutique initiale parodontale, des études ont été menées pour juger d'une possible utilisation des statines en chirurgie parodontale et en implantologie. En parodontologie, il s'agit par exemple de l'utilisation de membranes de relargage de principe actif, pour une régénération tissulaire guidée. En chirurgie implantaire, il s'agit plus spécifiquement de régénération osseuse guidée pour préservation crestale après extraction, de xéno greffes pour sinus-lift ou bien d'ostéointégration. Parmi les études disponibles chez l'homme figurent beaucoup d'études comparatives. Les résultats encourageants devraient inciter à l'initiation de divers essais cliniques randomisés dans le futur.

E.1 Applications en chirurgie parodontale

- Cicatrisation accélérée au niveau du site palatin donneur de greffon

D'après l'étude de Madi et Kassem [145], suite à une greffe épithélio-conjonctive, l'application 3 fois par jour pendant 7 jours d'un gel de chitosane contenant de la SMV à 10 mg/ml améliorerait la vitesse de cicatrisation du site donneur palatin. Comme décrit dans les figures 28 et 29, elle permettrait aussi de réduire la douleur post-opératoire chez le patient, diminuant ainsi la comorbidité de l'intervention ainsi que la durée de prise d'AINS.

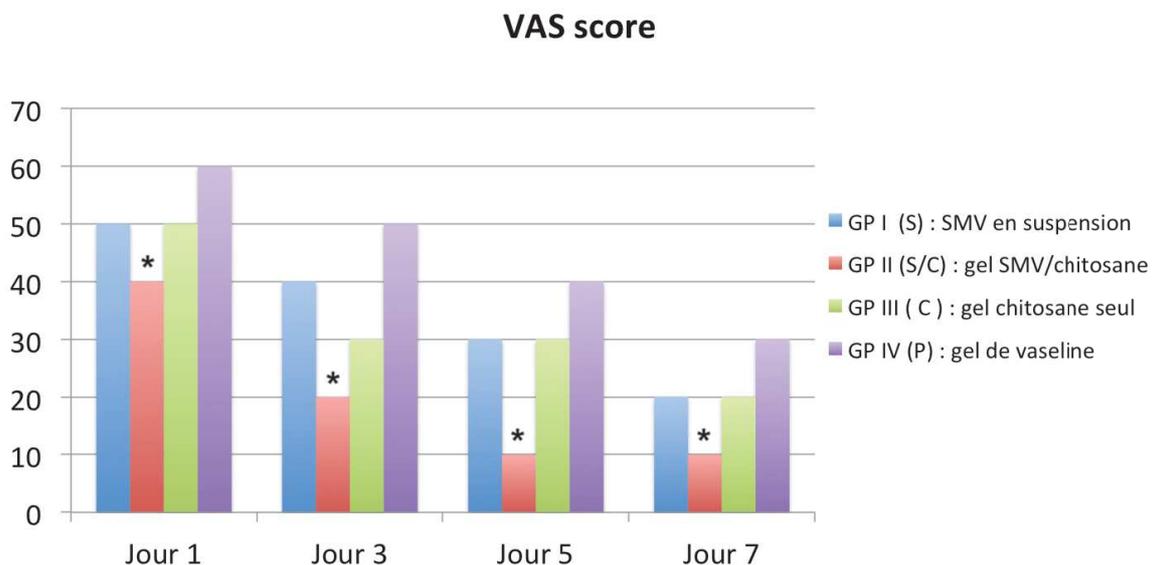


Figure 28 : scores de 0 à 100 de l'échelle d'auto-évaluation de la douleur VAS («Visual Analogue Scale) relevés à 1, 3, 5 et 7 jours pour chaque groupe ayant reçu une greffe épithélio-conjonctive avec site donneur palatin : la douleur post-opératoire a été significativement inférieure dès le départ pour le groupe chitosane-SMV [145]

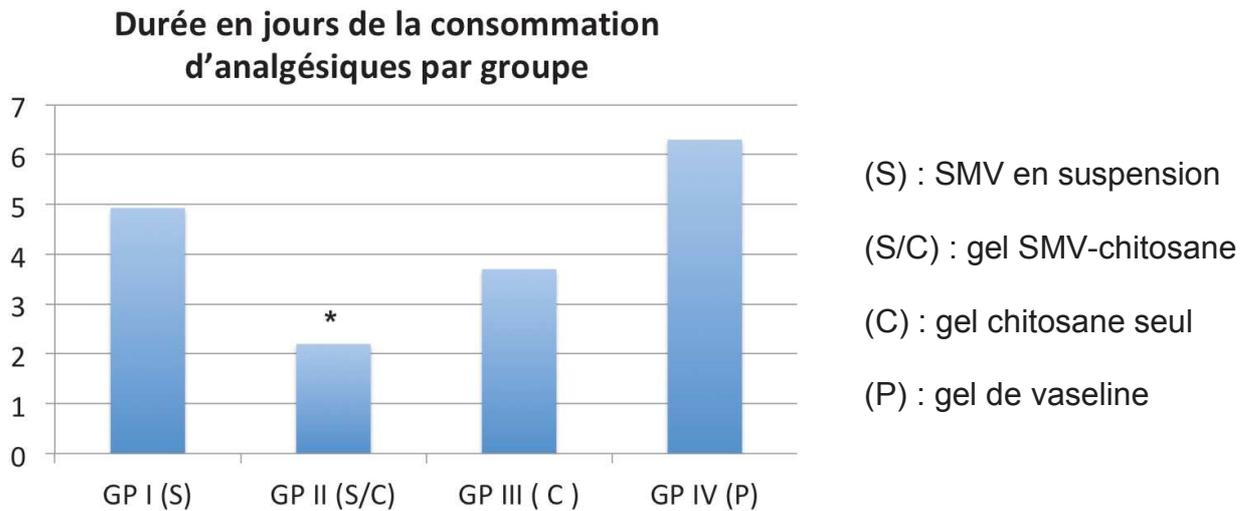


Figure 29 : durée de consommation post-opératoire d'AINS par groupe, significativement inférieure dans le groupe chitosane-SMV [145]

Le chitosane biocompatible permet le bon relargage du principe actif, et possède également des vertus antibiotique, hémostatique, de stimulation fibroblastique et cicatrisante. La SMV accélère la cicatrisation par ses propriétés anti-inflammatoires par inhibition de la diapédèse, des lymphocytes T, des cytokines. D'autre part, elle augmente les infiltrats macrophagiques en faveur d'une prolifération fibroblastique, endothéliale, épithéliale et angiogénique. Les deux composants agissent donc en synergie, et cette association pourrait peut-être un jour remplacer les traitements antibiotiques post-opératoires et les bains de bouche antiseptiques, qu'on connaît susceptibles de faire émerger des résistances [146] et de ralentir le processus de cicatrisation [147].

- Incorporation dans des membranes régénératives

L'étude de Lee *et al.* présentée précédemment sur le beagle (CHAPITRE C) avec une membrane de chitosane associée à la lovastatine nous a déjà permis d'imaginer l'utilisation de statines incorporées à une membrane pour régénération tissulaire guidée en parodontologie [84].

Martande, Pradeep *et al.* ont mené dernièrement des essais cliniques comparatifs en utilisant des membranes PRF [148, 149, 150] élaborées selon le protocole de Choukroun [151] avec ensuite ajout d'hydroxyapatite.

Elles ont été ou non combinées aux gels à 1,2% d'ATV ou de RSV chez des patients atteints de parodontites chroniques sévères (poches de plus de 7 mm) pour lesquels l'indication d'une chirurgie était indiquée.

Alors qu'une membrane d'association de [PRF - gel ATV] n'a pas donné de résultats significativement améliorés par rapport à une membrane PRF seule à 9 mois [148], les deux essais cliniques utilisant la RSV ont dévoilé des résultats significativement supérieurs du gain osseux et des paramètres parodontaux [149, 150], notamment dans les lésions de furcation de classe II [150]. Les résultats concluants de ces deux études sont illustrés dans les tableaux 20 et 21.

Parameter	p-value		
	Group 1 / Group 2	Group 1 / Group 3	Group 2 / Group 3
PI	0.031*	0.064	0.829
mSBI	0.070	0.015*	0.505
PD (mm)	< 0.001*	< 0.001*	< 0.001*
CA level (mm)	< 0.001*	< 0.001*	0.004*
DDR (mm)	< 0.001*	< 0.001*	0.010*

Tableau 20 : comparaison des significations statistiques des différences mesurées à 9 mois entre trois groupes de patients atteints de parodontite chronique sévère, chacun ayant reçu l'une ou l'autre technique de chirurgie parodontale : lambeau d'assainissement (**Group 1**), greffe avec membrane PRF (**Group 2**), greffe avec membrane PRF mélangée à un gel à 1,2% de rosuvastatine (**Group 3**) ; **PI** : indice de plaque ; **mSBI** : indice de saignement au sondage ; **PD** : profondeur de poche ; **CA level** : niveau d'attache clinique ; **DDR** : Réduction du défaut osseux [149]

Parameters	Group 1	Group 2	Group 3	p-value
Mean PD change (mm)	2.11 ± 1.25	3.68 ± 1.07	4.62 ± 1.03	Grp 1 Vs Grp 2 0.001*
				Grp 1 Vs Grp 3 0.001*
				Grp 2 Vs Grp 3 0.001*
Mean RVAL Change (mm)	1.82 ± 0.78	3.31 ± 0.52	4.17 ± 0.70	Grp 1 Vs Grp 2 0.001*
				Grp 1 Vs Grp 3 0.001*
				Grp 2 Vs Grp 3 0.001*
Mean RHVL Change (mm)	1.62 ± 0.64	2.97 ± 0.56	4.05 ± 0.76	Grp 1 Vs Grp 2 0.001*
				Grp 1 Vs Grp 3 0.001*
				Grp 2 Vs Grp 3 0.001*
Mean IBD depth change (mm)	0.60 ± 0.25	3.25 ± 0.16	3.68 ± 0.32	Grp 1 Vs Grp 2 0.001*
				Grp 1 Vs Grp 3 0.001*
				Grp 2 Vs Grp 3 0.001*
% bone defect fill	10.09 ± 4.28	54.69 ± 1.93	61.94 ± 3.54	Grp 1 Vs Grp 2 0.001*
				Grp 1 Vs Grp 3 0.001*
				Grp 2 Vs Grp 3 0.001*

Tableau 21 : modifications à 9 mois des indices parodontaux et comparaisons statistiques de sites avec atteintes de classe II de furcation dans trois groupes de patients atteints d'une parodontite chronique : améliorations statistiquement supérieures de tous les paramètres pour **Group 3** : lambeau d'assainissement + membrane PRF mélangée à des particules d'hydroxyapatite (600-700 µm) et à un gel à 1,2% de rosuvastatine ; **Group 2** : lambeau d'assainissement + membrane PRF mélangée uniquement aux particules d'hydroxyapatite ; **Group 1** : lambeau d'assainissement + application d'un gel placebo ; **PD** : profondeur de poche ; **RVAL** : niveau relatif vertical d'attache ; **RHAL** : niveau relatif horizontal d'attache ; **IBD depth change** : réduction du défaut intra-osseux associé au pourcentage de comblement déterminés radiographiquement [150]

La RSV aurait certaines spécificités, argumentant une efficacité qui n'a pas été relevée avec l'ATV. Son hydrophilie lui permettrait d'entrer via des transporteurs spécifiques dans les ostéoblastes et d'engendrer leur différenciation [152].

De plus, le principe actif a permis une diminution significativement supérieure des saignements (mSBI) à 9 mois, donc une moindre inflammation du site. Cela viendrait de son rôle de donneur de NO, diminuant les interactions entre leucocytes et endothélium, et

améliorant à la fois la fonction endothéliale chez le dyslipidémique et l'inflammation au niveau du site parodontal [153].

Les études étant récentes et peu nombreuses, les méta-analyses n'ont pas encore été conduites, et d'autres études longitudinales multicentriques à grande échelle sont encouragées, selon la même logique que pour les études portant sur la thérapeutique parodontale initiale.

E.2 Applications en implantologie

- Utilisations pour régénération osseuse guidée

Contrairement à l'utilisation en thérapeutique parodontale initiale ou chirurgicale, les dernières études portant sur la régénération osseuse guidée pré-implantaire ne permettent pas aujourd'hui de conclure sur un intérêt d'incorporer une statine dans les membranes, ou bien directement au niveau des sites d'extractions. Toutefois, des travaux ultérieurs devraient être conduits et pourraient amener un jour des résultats positifs.

Sevazar *et al.* [154] ont mené en 2018 une étude comparative en split-mouth design sur des sites d'extractions dans lesquels ont été placés 20 mg de poudre de SMV issus d'un comprimé, recouverts d'une membrane de collagène, les sites contrôles comportant la membrane seule.

A 2 mois, le groupe test n'a pas présenté de différences significatives sur le gain ou la qualité osseuse.

Les auteurs ont précisé la faible durée de l'étude ainsi que les faibles échantillons. Toutefois, la méthode employée est critiquable, le comprimé n'étant pas pur mais comportant des excipients. De plus, il est probable qu'une résorption trop rapide de la poudre ne prive le site d'une action prolongée nécessaire pour constater tout bénéfice supplémentaire.

Ceci justifie les études récentes cherchant à démontrer l'efficacité de substituts osseux expérimentaux avec relargage longue durée de statine incorporée.

Les substituts osseux du commerce représentent une alternative à l'autogreffe, gold-standard mais facteur de comorbidité et dont la réalisation est parfois impossible [155].

Deux équipes ont incorporé de la SMV dans un mélange de PLGA/HA/ β -TCP (D,L-lactide-co-glycolide/hydroxyapatite/phosphate tricalcique β), pour un relargage longue durée *in situ* [156, 157].

Le PLGA présente une excellente biocompatibilité, et ses épaisseur et porosité influent sur le relargage de substance active [158]. Le HA agit comme inducteur ostéoblastique, promoteur de l'adhésion cellulaire et de la synthèse de collagène, et se résorbe lentement [159, 160], alors que la résorption rapide du β -TCP permet une accélération de l'ostéoformation [161, 162].

Le clinicien peut ainsi moduler les ratios des composants pour obtenir relargage et résorption optimaux.

L'étude comparative de mélanges particulières avec ou sans SMV sur des calvaria de rats n'a pas démontré d'efficacité de régénération osseuse à deux mois [156]. D'autre part, alors que certains greffons avec ou sans statine ont déclenché une production accrue de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-1 β) au jour 1, un relargage trop important de principe actif aurait généré une cytotoxicité par inhibition de synthèse de cholestérol nécessaire à la survie cellulaire [106].

Enfin, il n'est pas exclu que l'inefficacité observée soit due à une absorption d'une partie restante de la SMV par le PLGA, annulant toute biodisponibilité les jours suivants.

D'autres études similaires ont quant à elles apporté des résultats positifs [163]. L'utilisation d'une membrane PLGA avec fluvastatine incorporée a permis une meilleure régénération osseuse et une fermeture plus rapide de défauts sur calvaria et tibias murins à 4 et 8 semaines (voir tableau 22).

Group	%Bone formation after 4 weeks	%Bone formation after 8 weeks
Blank	14.62 ± 1.65	33.64 ± 1.53
PLGA	32.94 ± 10.49	62.53 ± 1.92
PLGA-fluvastatin	61.21 ± 4.76	85.98 ± 9.41

Tableau 22 : Résultat d'une étude sur l'utilisation de membranes sur des défauts osseux de tibias murins, où on observe une néoformation osseuse significativement plus importante à 4 et 8 semaines avec une membrane résorbable de PGLA à 24 mg/2,4 g de fluvastatine ;
Blank : contrôle [163]

Les résultats contradictoires entre les différents travaux expérimentaux rendent leur interprétation difficile, mais ont toutefois permis d'initier des études chez l'homme.

Un essai clinique randomisé en split-mouth sur 9 mois, sur des sites d'extraction de 3^e molaires maxillaires pour préservation de crête, a échoué à régénérer le volume osseux avec le mélange PLGA/HA/ β -TCP/SMV [157].

Alors qu'une analyse par CBCT (figure 30) avec le groupe traité par Bio-Oss Collagen (Geistlich) a mis en évidence un maintien de volume associé à une continuité entre le biomatériau et l'os basal, les groupes avec membrane ont subi une forte inflammation, avec exposition des greffons (voir figure 31) et radioclarité synonyme de formation de conjonctif entre les interfaces.

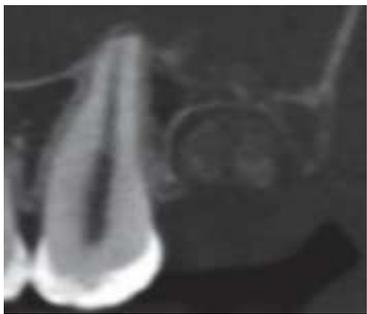
	CBCT coupe frontale	CBCT coupe sagittale
Bio-Oss Collagen (Geistlich) (3 mois)		
PLGA/HA/β-TCP/SMV (3 mois)		

Figure 30 : comparaison à 3 mois de coupes CBCT avec substitut osseux d'origine bovine (Bio-Oss Collagen) et un mélange particulaire expérimental de PLGA/HA/β-TCP/simvastatine ; observation d'une interface de tissu conjonctif avec le mélange expérimental traduisant un échec de la greffe [157]

Exposition du greffon PLGA/HA/ β -TCP/SMV à 14 jours	Exposition du greffon PLGA/HA/ β -TCP à 66 jours
	

Figure 31 : photographies intra-buccales montrant deux cas d'exposition de greffons expérimentaux à base de PLGA/HA/ β -TCP/simvastatine [157]

Les hypothèses probables qu'ont évoqué les auteurs ont été les suivantes :

- les sites des 3^e molaires maxillaires n'étaient pas un choix pertinent : difficulté d'accès, risque de fracture, sutures étanches sans tension difficiles à réaliser
- Ils ont utilisé un mélange de ratio PLGA/[HA- β -TCP] de 67%/33% alors que la littérature recommande un ratio de 35%/65%. Cela aurait rendu les greffons moins rigides, plus poreux et plus résorbables, permettant un meilleur relargage de statine, tout en préservant le volume et évitant l'envahissement de tissu conjonctif [164]
- Aucune greffe gingivale ou membrane collagène type Bio-Gide (Geistlich) n'ont pu être appliquées sur le site des 3^e molaires, avec comme conséquence la formation de conjonctif et l'effondrement du greffon déjà constatés dans d'autres travaux [165, 166, 167].

Ces limites encouragent la poursuite d'études mieux conduites pour confirmer ou non l'intérêt d'utiliser des membranes ou des substituts osseux avec statine.

- Greffes avec sinus-lift

L'équipe de Gouda *et al.* a publié en 2017 une étude comparative sur six patients avec indication de sinus lift pour programmation implantaire [168]. Le complexe SMV- β -TCP a dévoilé à 9 mois un meilleur volume de formation osseuse via les analyses histomorphométriques et histologiques, ainsi qu'un taux plus important d'os mature (voir tableau 23 et figure 32).

Les auteurs ont mis en avant l'effet ostéoinducteur de la statine, générant *in situ* une inflammation bénéfique pour accélérer le taux de résorption du β -TCP, permettant par la suite une meilleure ostéoformation via ses effets anabolisants. Ces résultats prometteurs seront à confirmer par des études à plus large échelle.

	Test		Control		p value
	Mean	Std. deviation	Mean	Std. deviation	
New bone	26.25%	4.35	19.5%	2.38	*.029
Bone substitute	24.5%	4.51	26%	2.71	*.306

*Results suggested statistically different if $p < .05$.

Tableau 23 : résultats des analyses histomorphométriques à 9 mois démontrant un volume significativement supérieur d'os mature dans le groupe test, pour des volumes particuliers résiduels non-significativement différents : **Test** : groupe ayant reçu un substitut mélange de β -TCP/simvastatine : **Control** : groupe ayant reçu un substitut de β -TCP seul [168]

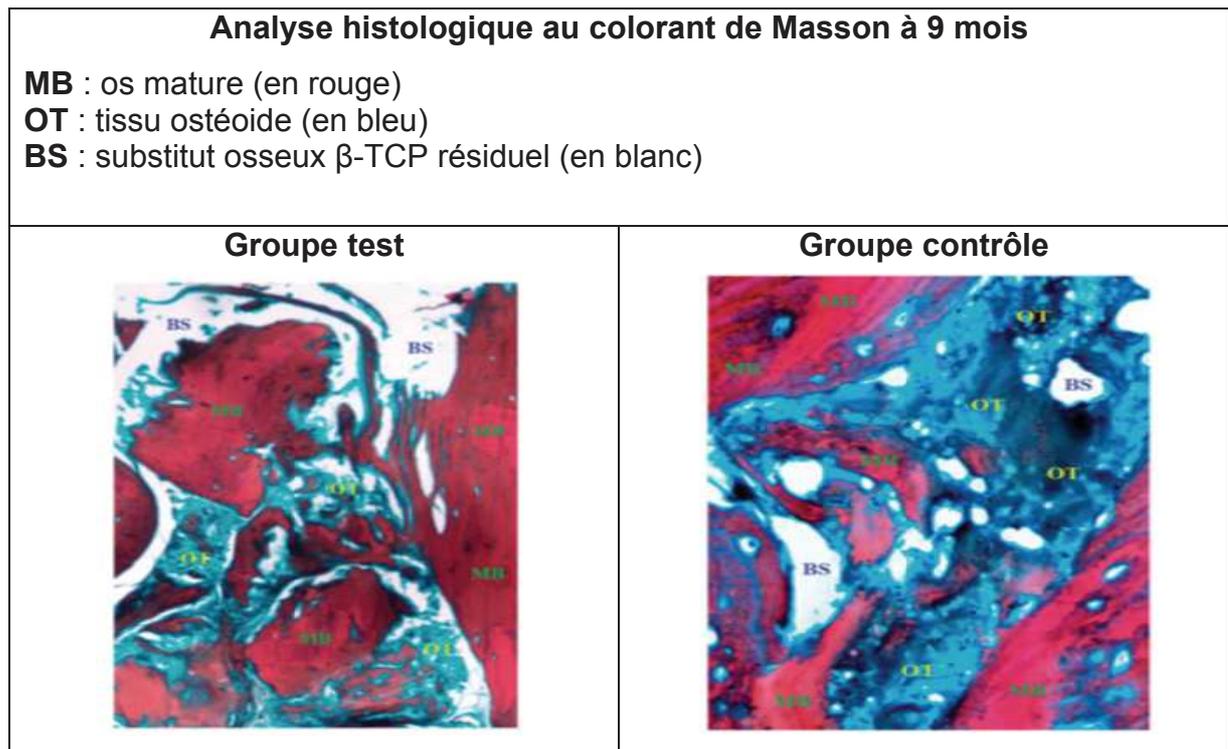


Figure 32 : Analyse histologique à 9 mois après sinus lift d'un site du groupe test et d'un site du groupe contrôle : on observe un ratio supérieur os mature/tissu ostéoïde dans le premier site ayant reçu l'association β -TCP/simvastatine [168]

- Etudes sur l'ostéointégration implantaire

Le potentiel régénératif osseux des statines a suscité l'intérêt d'étudier leurs effets sur l'ostéointégration. Plusieurs revues d'études expérimentales regroupent les résultats d'administrations locales ou systémiques dans des tibias implantés de rats ou de lapins, chez lesquels ont été observées des augmentations de densité osseuse trabéculaire et de surface de contact os-implant [169, 170, 171, 172].

Toutefois, de nombreux biais méthodologiques sont présents au travers des études [172], ainsi que des différences concernant :

- les modèles animaux
- les dosages et modes d'administration de statines
- le potentiel de guérison de l'os tibial et celui des maxillaires

- les types de surface implantaire

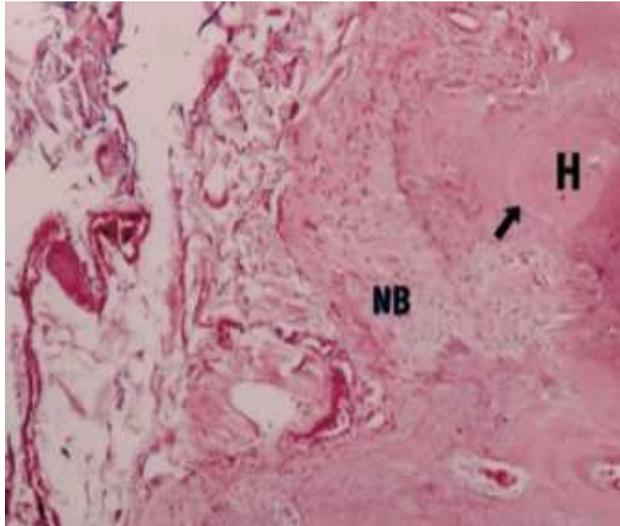
Cela rend difficile pour les auteurs d'évoquer à ce stade une hypothétique transposition chez l'homme.

En parallèle, une étude *in vitro* a démontré que la simvastatine pouvait être liée par oxydation anodique à une surface implantaire d'alliage zirconium - titane, formant des liaisons covalentes réversibles permettant leur biodisponibilité [173]. Une concentration décroissante a été relarguée sur 48 heures et a permis une augmentation significative des expressions de collagène de type I et d'ostéocalcine sur des ostéoblastes de souris.

Ces résultats doivent être suivis d'autres investigations, mais pourraient contribuer au développement de futurs implants à relargage pharmacologique, utilisables chez des patients pouvant présenter une faible densité osseuse.

Une étude saoudienne en split-mouth design chez le chien s'est avérée concluante [174]. La simvastatine a été galénisée sous forme de granules cellulosiques (2,2 mg/150 mg), mis en per-opératoire autour d'implants immédiatement après extractions des 3^e prémolaires du secteur 30. Les sites controlatéraux servent de contrôle avec implantation sans granules. Des analyses histologiques ont été faites à 1 mois, puis à 3 mois (ces dernières sont présentées aux figures 33 et 34).

A 1 mois, les sites test présentaient déjà un début de formation osseuse et des capillaires plus dilatés. A 3 mois, les microphotographies ont pu mettre en évidence vascularisation, quantité d'ostéocytes et densité collagénique augmentées lorsqu'il y a eu présence des granules.



**Site contrôle
(extraction - implantation seule)**

NB : néoformation osseuse

H : tissu osseux initial

 : limite **NB/H**

Figure 33 : coupe histologique d'un site contrôle à 3 mois (X400) après extraction-implantation immédiate chez le chien, permettant d'observer une formation de tissu conjonctif et de tissu ostéoïde non-minéralisé en regard de l'implant [174]

**Site test
(extraction – implantation associée à un comblement per-opératoire par granules de simvastatine)**

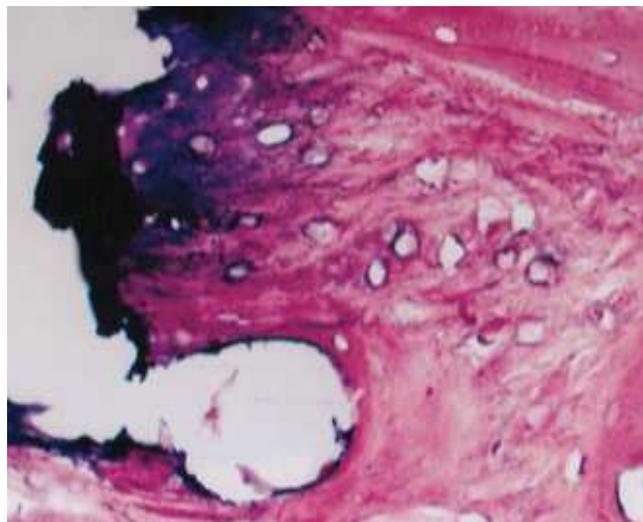


Figure 34 : Coupe histologique d'un site test à 3 mois (X400) après extraction-implantation immédiate-comblement par granules de simvastatine chez le chien : on observe la présence importante de vaisseaux sanguins dilatés, d'ostéocytes et de collagène, notamment au contact de l'encoche visible de la suture de l'implant [174]

Bien que les conditions de réussite de l'ostéointégration implantaire soient multiples, les résultats chez le chien sont ici en accord avec les essais cliniques randomisés testant le potentiel ostéogène et angiogénique des statines [96]. Un produit tel que celui testé, à la fois ostéoinducteur (présence d'une statine) et ostéoconducteur (granules), pourrait être prochainement utilisé chez l'homme pour obtenir une meilleure régénération osseuse, notamment en comblant les gaps péri-implantaires lors d'implantations immédiates.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Par une analyse de la littérature scientifique, nous avons souhaité faire une synthèse du potentiel que représentent les statines en parodontologie. Sous forme de délivrance locale de principe actif, les études disponibles, de plus en plus nombreuses, ont démontré une efficacité significativement supérieure des gels à 1,2% de rosuvastatine, simvastatine ou atorvastatine, avec l'absence systématique d'effets secondaires dans les groupes testés. De plus, la confection des gels au dosage proposé se conjugue à un rapport coût/efficacité fort intéressant, a contrario d'autres formes d'adjuvants pharmacologiques, comme les anticorps anti-cytokiniques ou des formes avec relargage de BMP-2, dont l'expression est d'ailleurs augmentée par les statines elles-mêmes. Mais leur efficacité se montre surtout par leur pléiotropie traduite par de nombreux mécanismes directs ou indirects par l'inhibition du mévalonate, et tous ne sont pas encore totalement élucidés. De manière non-exhaustive, citons :

- l'inhibition des expressions de TNF- α , de l'IL-6, des MMP-1, du NF κ B et du RANKL, diminuant ainsi l'inflammation locale et l'activité ostéoclastique
- un effet ostéogène par augmentation des expressions de BMP-2, d'ostéoprotégérine, d'ostéocalcine
- l'augmentation de l'expression du VEGF et de l'angiogénèse, contribuant également à une meilleure cicatrisation parodontale
- un potentiel effet antibiotique sur les germes parodontopathogènes, qui peut-être permettrait de freiner l'utilisation massive d'antibiothérapies systémiques et l'apparition de résistances qui en découlent

Les études et revues concernées dévoilent toutefois certaines limites. Les essais cliniques testant le gel adjuvant à la thérapeutique non-chirurgicale présentent des hétérogénéités dans les groupes, des échantillons peu représentatifs, une brève durée et un biais « centre de recherche », la grande majorité des travaux provenant de l'institut de recherche de Bangalore en Inde.

Il convient cependant d'interpréter avec prudence d'autres biais mentionnés par les méta-analyses : un manque de clarté dans la description du secret d'attribution de l'examineur ou du blinding des participants ne veut pas dire que ceux-ci n'ont pas été convenablement réalisés, et nous sommes en droit d'être sceptiques devant l'affirmation que cela aurait un

impact significatif dans les résultats. Rappelons aussi que certaines revues ont inclus à la fois des études testant le gel et d'autres avec prises orales de comprimés, alors qu'il a été démontré que les deux modes d'administration diffèrent fortement en termes d'efficacité et de pharmacocinétique.

Les résultats argumentent la poursuite de travaux multicentriques, à grande échelle, en comparant les gels de statines avec d'autres adjuvants ou vecteurs de délivrance, ce qui amènerait peut-être un plus haut niveau de preuve et des avis plus unanimes. Une étude *in vitro* récente a porté sur des nanoréservoirs d'atorvastatine contenus dans des membranes bioactives, qui ont significativement baissé les taux de TNF- α et d'IL-6 de monocytes stimulés par le LPS [175]. Il est possible que ce mode de relargage innovant puisse être un jour testé et comparé cliniquement.

Les études portant sur les applications en chirurgies parodontale et implantaire sont à ce jour peu nombreuses, surtout chez l'homme. En effet, il s'agit souvent d'études comparatives avec faible nombre de patients, ou bien d'études expérimentales. Les résultats de certaines s'avèrent néanmoins intéressants voire prometteurs. La pléiotropie des statines étant là aussi impliquée, il est probable que des études prospectives randomisées émergent prochainement.

Enfin, nous souhaitons mentionner que l'efficacité des statines ne concernerait pas uniquement les disciplines que sont la parodontologie et l'implantologie, mais également la cicatrisation osseuse péri-apicale après traitement endodontique. Une cohorte de 2018 a affirmé que des patients avec prise quotidienne de statine sont sujets à une meilleure guérison, encourageant la réalisation d'études avec applications topiques intra-canalaires [176]. Un matériau expérimental composé de nanofibres et de SMV a potentialisé la différenciation odontoblastique *in vitro* de cellules souches pulpaire, même en présence d'une agression induite par le LPS [177].

En conclusion générale, nous sommes en droit d'être optimistes sur l'avenir des statines en régénération osseuse et en parodontologie :

- leur utilisation donnant de nettes améliorations cliniques et radiographiques des lésions
- leur incorporation étant possible dans des systèmes thérapeutiques modernes actuellement à l'étude [175].

A l'heure où les spécialités de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ne relèvent plus de l'innovation pour faire face aux maladies cardiovasculaires, elles pourraient un jour bénéficier d'un véritable regain d'intérêt de la part des chirurgiens-dentistes.

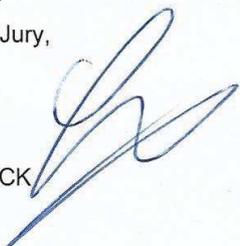
SIGNATURE DES CONCLUSIONS

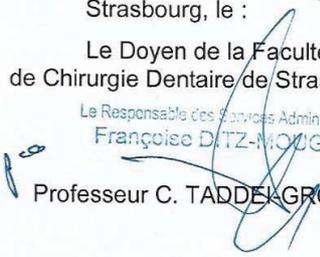
Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Nom - prénom de l'impétrant : ROTH Edouard

Titre de la thèse : Intérêt des statines en Parodontologie

Directeur de thèse : Professeur Olivier HUCK

VU
Strasbourg, le : **03 AVR. 2019**
Le Président du Jury,

Professeur O. HUCK

VU
Strasbourg, le : **03 AVR. 2019**
Le Doyen de la Faculté
de Chirurgie Dentaire de Strasbourg,
Le Responsable des Services Administratifs
Françoise DITZ-MOUGEL

Professeur C. TADDEI-GROSS

LISTE DES ABREVIATIONS

A

Aa (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) : germe anaérobie gram négatif fréquemment retrouvé dans les formes agressives de parodontites

AMM : autorisation de mise sur le marché, indispensable pour la commercialisation d'un médicament sur un territoire donné

ATV : atorvastatine, statine ayant été sujette à plusieurs études en tant que traitement adjuvant à la TNC

B

BD fill (bone defect fill) : comblement du défaut osseux après thérapeutique parodontale

BMP-2 (bone morphogenic protein 2) : protéine appartenant à la superfamille des TGF- β , très impliquée dans la différenciation des ostéoblastes et l'ostéogénèse

β -TCP (phosphate tricalcique beta) : substitut osseux couramment utilisé, dont les granulométries et l'association éventuelle avec de l'hydroxyapatite permettent de moduler résorption et vascularisation du greffon

C

CAL/RAL (clinical/relative attachment level) : niveau d'attache clinique

CSF-2 (colony stimulating factor 2) : également appelé GM-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages, le CSF-2 contrôle production, différenciation et fonction de ces derniers

CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) : ensemble de molécules du système immunitaire de reconnaissance du soi, présent à la surface des cellules nucléées ; le CMH de classe II est spécifique de la surface des cellules présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T

COX-2 (cyclooxygénase 2 inductible) : enzyme pro-inflammatoire permettant la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines, en particulier au niveau de l'endothélium vasculaire

CT : cholestérol total (taux)

E

EAL : exploration d'une anomalie lipidique

ELISA (enzyme-linked Immunosorbent Assay) : technique immuno-enzymatique permettant la détection ou la quantification d'anticorps dans un échantillon

ERK1/2 : voir **Ras/PI3K/ERK**

G

GI : indice gingival de Silness et Løe

GLUT4 : transporteur 4 périphérique insulino-dépendant du glucose, permettant l'incorporation cellulaire de ce dernier ; une baisse de son expression peut avoir un rôle dans le développement d'un diabète de type 2

H

HA : hydroxyapatite sous forme de granules utilisés comme substitut osseux, à résorption plus lente que le β TCP avec lequel il peut être associé

HAS : Haute autorité de Santé

HbA1c : hémoglobine glyquée, marqueur rétrospectif de complications chroniques chez le diabétique non-équilibré, dont le taux est augmenté

HDL / HDL-C (High-density lipoproteins) : lipoprotéines de haute densité captant et transportant le cholestérol, permettant un retour de ce dernier au foie pour élimination ; un taux élevé est ainsi considéré comme facteur protecteur d'un risque cardiovasculaire

HMG-CoA Réductase (hydroxyméthylglutaryl coenzyme A réductase) : enzyme clef dans la voie de synthèse endogène du cholestérol, cible des principes actifs de la classe des statines

HSV (Herpes Simplex Virus) : virus responsable de l'infection herpétique, récemment évoqué comme pouvant être co-responsable dans l'entretien d'une parodontite qui permettrait une expression facilitée

HTA : hypertension artérielle

I

IBD (Intra-Bony Defect) : défaut intra-osseux sur un site parodontal étudié

ICAM-1 (intercellular cell adhesion molecule) : composant de l'endothélium permettant la liaison entre celui-ci et les leucocytes

IFN γ (Interféron gamma) : cytokine aux propriétés immunomodulatrices sécrétée par les lymphocytes T

IL (Interleukine) : cytokine pro-inflammatoire sécrétée par des leucocytes

IMC : Indice de masse corporelle

J

JAK/STAT (Janus kinase/signal transducers & activators of transcription) : voie de signalisation jouant un rôle critique dans la prolifération cellulaire, la différenciation cellulaires et l'apoptose ; JAK est activée lors de la liaison de cytokines à leurs récepteurs (ex : IL-6, IFN γ ou le LPS), qui phosphoryle le STAT qui va pouvoir rejoindre le noyaux et déclencher la transcription de nombreuses cytokines pro-inflammatoires

K

KLF-2 (Kruppel-like Factor 2) : protéine de la famille des KLF, inhibitrice de la thrombogénèse de l'endothélium et participant ainsi à son intégrité ; son expression est inhibée par le Aa et des cytokines pro-inflammatoires

L

LDL / LDL-C (Low-density lipoproteins) : lipoprotéines de faible densité transportant le cholestérol, responsables de la formation de plaque d'athérome lorsqu'elles sont en excès

LPS : lipopolysaccharide bactérien appartenant à la membrane externe des bactéries gram négatif, déclenchant chez l'hôte une réponse inflammatoire importante, notamment par la stimulation du TLR4

M

MAPK : les voies des MAP kinases (mitogen-activated protein kinases) représentent des cascades réactionnelles de phosphorylations avec à la fin la transcription de nombreux gènes pouvant être des protéines de l'inflammation ou d'apoptose ; les 3 familles principales de voies MAPK sont celles du ERK1/2, du JNK et du p38.

MMPs : métalloprotéases matricielles, impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire lors de l'inflammation

mSBI (modified sulcus bleeding index) : indice de saignement au sondage

N

NFκB (Nuclear Factor kappa B) : facteur de transcription ubiquitaire ayant un rôle majeur dans l'inflammation par l'expression de nombreux médiateurs pro-inflammatoires, et par la différenciation des ostéoclastes

P

PCR (polymerase chain reaction) : réaction en chaîne de polymérase, technique de laboratoire permettant la quantification des expressions de gènes d'un échantillon par l'utilisation d'une ADN polymérase

PD/PPD (Probing pocket depth) : profondeur de poche au sondage

Pg (*Porphyromonas gingivalis*) : germe anaérobie gram négatif très fréquemment retrouvé dans les parodontites

PI : Indice de plaque de Silness et Løe

PI3K : voir **Ras/PI3K/ERK**

PNN (polynucléaires neutrophiles) : cellules de l'immunité innée étant les premières à intervenir sur un site inflammatoire

PRF (platelet rich fibrin) : technique de greffe parodontale issue d'ultracentrifugation d'un prélèvement sanguin, permettant de recueillir une membrane fibrineuse riche en facteurs de croissance

R

RANKL : ligand du RANK, récepteur activateur du NFκB, qui permet l'expression de ce dernier, et ainsi une activation ostéoclasique ; son action est inhibée par l'ostéoprotégérine, surnommée « récepteur soluble du RANKL »

Ras/PI3K/ERK : une des voies des MAP kinases activée par des cytokines comme le TNF-α ou l'IL-1, régulant prolifération et adhésion cellulaires, angiogénèse et apoptose ; elle comprend l'action de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) permettant l'activation de la protéine kinase Akt qui active à son tour les facteurs de transcription comme le NFκB et la protéine activatrice AP-1 ; les protéines ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1 & 2) sont activées par la liaison de cytokines pro-inflammatoires à leurs récepteurs entraînant une cascade de phosphorylation pour activer la protéine Ras qui permet l'activation des MAPK

RSV : rosuvastatine, une des statines les plus récentes, de plus en plus étudiée en parodontologie

S

SMV : simvastatine, statine ancienne bénéficiant d'un certain recul clinique, ayant sans doute été la plus étudiée jusque présent en parodontologie comme traitement adjuvant à la TNC

T

TG : triglycérides (taux)

TGF-β (transforming growth factor beta) : facteur-clef dans l'inflammation, impliqué dans le remodelage tissulaire et la phase de réparation tissulaire

TLR (Toll-like receptors) : famille de récepteurs déclenchant la réponse immunitaire innée par la reconnaissance de pathogènes, par exemple le LPS pour le TLR4

TNC : thérapeutique non-chirurgicale (détartrage et surfaçage radiculaires)

TNF-α (facteur de nécrose tumorale alpha) : cytokine pro-inflammatoire majeure responsable de la destruction tissulaire consécutive d'une parodontite, ou d'un état inflammatoire excessif lors d'un diabète de type 2, d'une dyslipidémie ou d'un syndrome métabolique

V

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) : facteur de croissance majeur du processus d'angiogénèse

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Schéma de la biosynthèse endogène du cholestérol par la voie du mévalonate [1] p. 8
- Figure 2** : composition d'une lipoprotéine [2] p. 9
- Figure 3** : illustration de la progression d'une plaque d'athérome. Disponible sur : <https://www.nature.com/articles/nature10146> p. 14
- Figure 4** : Perturbation du contrôle glycémique par mesure de l'HbA1c chez des patients sous atorvastatine ou rosuvastatine [14] p. 22
- Figure 5** : Mesure de l'augmentation (%) du HDL-C à 1 an. Augmentation significativement supérieure du HDL-C par prise quotidienne de pitavastatine 2 mg par rapport à celle d'atorvastatine 10 mg [18] p. 24
- Figure 6** : Diminution des expressions et taux d'IL-6 et d'IL-8 en présence de rosuvastatine sur des cellules endothéliales d'artères coronaires humaines stimulées par le LPS du *Aa* ou le *Aa* tué par la chaleur [66] p. 40
- Figure 7** : Diminutions significatives *in vitro* des taux de MMP-1 dans des cultures normalement ou fortement glucosées de phagocytes en présence du LPS de *Aa* et de simvastatine [72] p. 41
- Figure 8** : comparaisons des analyses microtomographiques et des pertes d'os 8 (%) chez des rats sains ou obèses, traités ou non par simvastatine, 4 semaines après injections du LPS de *Aa*, suggérant un effet ostéoprotecteur des statines [77] p. 44

- Figure 9** : Résultats d'analyse par PCR (polymerase chain reaction) montrant des diminutions significatives des expressions du RANKL et du CSF2 chez des rats normaux ou obèses, 4 semaines après injections parodontales du LPS de *Aa* et traitement par simvastatine [77] p. 45
- Figure 10** : analyse histologique à 4 semaines des sites après injection du LPS de *Aa* chez des rats obèses ou sains, traités ou non à la simvastatine [77] p. 46
- Figure 11** : quantification des leucocytes à 4 semaines au niveau des sites analysés histologiquement [77] p. 46
- Figure 12** : comparaison microtomographique à 8 semaines des distances [jonction amélo-cémentaire – crête alvéolaire] après injection du LPS de *Aa* dans des sites des rats traités ou non par simvastatine, les groupes traités présentant une moindre perte osseuse [79] p. 47
- Figure 13** : Mesure à 8 semaines des distances entre jonction amélo-cémentaire et crête alvéolaire (mm), avec différences significatives entre les trois groupes [79] p. 48
- Figure 14** : Quantification histologique après 8 semaines des ostéoclastes par coloration TRAP des sites après injection de LPS de *Aa*, chez des rats traités ou non à la simvastatine ; le groupe traité par statine a révélé une moindre activité ostéoclasique [79] p. 49
- Figure 15** : Quantification histochimique des ostéoclastes à 10 et 21 jours chez des rats hypertendus, avec augmentation du nombre de cellules dans le groupe non-traité par statine et absence de différence significative entre le groupe test sous rosuvastatine et le groupe contrôle [81] p. 51
- Figure 16** : analyses microtomographiques à 10 et 21 jours démontrant une moindre perte osseuse chez des rats hypertendus avec parodontite p. 52

induite lorsqu'il sont traités par rosuvastatine [81]

Figure 17 : mesures de la perte d'attache (mm) et de la surface de résorption inter-radiculaire (mm²), avec différences significatives entre les trois groupes à 10 et 21 jours [81] p. 53

Figure 18 : Analyse histologique comparative après 2 mois permettant d'observer néoformations osseuse et conjonctive, ainsi qu'une formation intéressante de néocément avec utilisation d'une membrane de chitosane relargant de la simvastatine [84] p. 55

Figure 19 : Analyse par spectrométrie UV de la dose relarguée de simvastatine (µg) à partir d'un gel à 1,2% de principe actif pendant 45 jours [97] p. 58

Figure 20 : comparaison des réductions des profondeurs de poches à 1, 3 et 6 mois après thérapeutique non-chirurgicale entre sites ayant reçu un gel adjuvant à base de simvastatine à 1,2% (**GP 2**) et ceux ayant reçu un gel placebo (**GP 1**) [103] p. 61

Figure 21 : comparaison de radiographies pré-opératoires et après 6 mois d'un site traité par gel placebo et d'un site traité par gel à 1,2% de simvastatine, en complément de la thérapeutique non-chirurgicale [103] p. 62

Figure 22 : forest plot relatif au gain d'attache significativement supérieur dans les groupes expérimentaux, avec hétérogénéité significative des résultats selon l'indicateur I² [133] p. 76

Figure 23 : forest plot relatif au comblement du défaut osseux, significativement supérieur dans les groupes expérimentaux, avec hétérogénéité significative des résultats selon l'indicateur I² [133] p. 77

- Figure 24** : évaluation des risques de biais parmi les études sélectionnées pour la méta-analyse de Muniz *et al.* selon les critères Cochrane [139] p. 81
- Figure 25** : proportions des différents risques de biais : faible (vert), indéterminé (jaune) ou élevé (rouge), selon les critères Cochrane dans la méta-analyse de Meza-Mauricio *et al.* n'incluant que des études avec utilisation de statines sous forme de gel adjuvant à la thérapeutique non-chirurgicale [140] p. 83
- Figure 26** : forest plot relatif au gain d'attache supérieur à 6 mois après thérapeutique non-chirurgicale et administration de gel à 1,2% de statine dans des études randomisées figurant dans la méta-analyse de Meza-Mauricio *et al.* [140] p. 84
- Figure 27** : funnel plot asymétrique traduisant une certaine hétérogénéité des résultats des groupes testés, permettant de supposer l'existence de biais de publication parmi les études incluses dans la méta-analyse de Meza-Mauricio *et al.* [140] p. 85
- Figure 28** : scores de 0 à 100 de l'échelle d'auto-évaluation de la douleur VAS («Visual Analogue Scale) relevés à 1, 3, 5 et 7 jours pour chaque groupe ayant reçu une greffe épithélio-conjonctive avec site donneur palatin : la douleur post-opératoire a été significativement inférieure dès le départ pour le groupe chitosane-SMV [145] p. 89
- Figure 29** : durée de consommation post-opératoire d'AINS par groupe, significativement inférieure dans le groupe chitosane-SMV [145] p. 90
- Figure 30** : comparaison à 3 mois de coupes CBCT avec substitut osseux d'origine bovine (Bio-Oss Collagen) et un mélange particulière expérimental de PLGA/HA/ β TCP/simvastatine [157] p. 96

Figure 31 : photographies intra-buccales montrant deux cas d'exposition de greffons expérimentaux à base de PLGA/HA/ β TCP/simvastatine [157] p. 97

Figure 32 : Analyse histologique à 9 mois après sinus lift d'un site du groupe test et d'un site du groupe contrôle : on observe un ratio supérieur os mature/tissu ostéoïde dans le premier site ayant reçu l'association β TCP/simvastatine [168] p. 99

Figure 33 : coupe histologique d'un site contrôle à 3 mois (X400) après extraction-implantation immédiate chez le chien, permettant d'observer une formation de tissu conjonctif et de tissu ostéoïde non-minéralisé en regard de l'implant [174] p. 101

Figure 34 : Coupe histologique d'un site test à 3 mois (X400) après extraction-implantation immédiate-comblement par granules de simvastatine chez le chien [174] p. 101

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : présentation des caractéristiques des différentes dyslipidémies selon la classification de Fredrickson [3]	p. 12
Tableau 2 : Outil SCORE pour la prise en charge du patient dyslipidémique [8]	p. 16
Tableau 3 : Prise en charge selon le risque cardio-vasculaire et les objectifs de réduction du LDL-C [8]	p. 17
Tableau 4 : Stratégie de prescription des statines selon la HAS [8]	p. 20
Tableau 5 : Nouvelle classification des parodontites selon 4 stades de sévérité et 3 grades de progression [34]	p. 30
Tableau 6 : Concentrations inhibitrices moyennes ($\mu\text{g/ml}$) d'agents antibiotiques sur <i>Porphyromonas gingivalis</i> et <i>agregatibacter actinomycetemcomitans</i> [38]	p. 33
Tableau 7 : Comparaison des concentrations minimales inhibitrices ($\mu\text{g/ml}$) de trois statines sur des pathogènes bactériens [62]	p. 37
Tableau 8 : Détermination des concentrations minimales inhibitrices ($\mu\text{g/mL}$) de simvastatine sur des cultures de <i>Porphyromonas gingivalis</i> et d' <i>agregatibacter actinomycetemcomitans</i> [63]	p. 38
Tableau 9 : comparaison des indices parodontaux 3 mois après réalisation d'une thérapeutique non-chirurgicale initiale chez des patients normolipémiques (NL), hyperlipémiques avec diète et exercice (HL-N) et hyperlipémiques prenant 20 mg/jour d'atorvastatine (HL-S) [99]	p. 60

Tableau 10 : modifications des indices parodontaux à 6 et 9 mois chez des patients avec atteintes de furcation de classe II, et ayant eu un traitement adjuvant par gel placebo, par gel de rosuvastatine 1,2% ou par gel d'atorvastatine 1,2% [117] p. 65

Tableau 11 : changements à 9 mois de la profondeur de poche (**PD**), du niveau d'attache (**RAL**) et de la mesure radiographique du défaut intra-osseux (**IBD**) chez des patients ayant reçu un traitement adjuvant par gel placebo, gel d'atorvastatine à 1,2% ou de rosuvastatine à 1,2% en complément d'une thérapeutique non-chirurgicale [122] p. 66

Tableau 12 : comparaison des mesures des profondeurs de poches et des niveaux d'attache clinique entre diabétiques et non-diabétiques, consommant quotidiennement ou non une statine [72] p. 67

Tableau 13 : modifications à 3, 6 et 9 mois après thérapeutique non-chirurgicale des profondeurs de poches (**PD**) et des niveaux d'attache (**CAL**) ; mesures radiographiques à 6 et 9 mois des profondeurs des défauts intra-osseux (**IBD depth**) ; pourcentages de réduction des défauts intra-osseux à 6 et 9 mois ; **ATV** : groupe avec traitement adjuvant par gel d'atorvastatine à 1,2% ; **Placebo** : groupe traité par gel placebo [124] p. 68

Tableau 14 : mesures à 0, 3 et 6 mois des profondeurs de poche (**PD**), des niveaux d'attache (**CAL**) et des indices de saignement au sondage (**mSBI**) chez des patients atteints d'une parodontite agressive généralisée après thérapeutique non-chirurgicale ; **Group 1** : groupe traité par gel placebo ; **Group 2** : groupe traité par gel à 1,2% d'atorvastatine [126] p. 71

Tableau 15 : réduction du défaut intra-osseux à 6 mois (mm et %), significatif uniquement pour le groupe traité par gel de statine ; **Group** p. 71

1 : groupe traité par gel placebo ; **Group 2** : groupe traité par gel à 1,2% d'atorvastatine [126]

Tableau 16 : comparaison des améliorations cliniques issues d'une étude de Pradeep *et al.* pour le traitement d'une parodontite chronique avec celles de Priyanka *et al.* pour le traitement d'une parodontite agressive généralisée [96, 126] p. 72

Tableau 17 : Comparaison à huit semaines du nombre de cas de réouvertures d'espaces par groupe ; mesure de l'espace moyen par groupe [127] p. 73

Tableau 18 : comparaison des indices parodontaux et forest plots issus de la meta-analyse d'Akram *et al.*, selon utilisation d'atorvastatine, de simvastatine ou de rosuvastatine chez des patients présentant une parodontite chronique modérée à sévère [134] p. 79

Tableau 19 : proposition par l'outil GRADE de risques de biais potentiels et de leurs possibles provenances dans les études sélectionnées pour la méta-analyse de Meza-Mauricio *et al.* [140] p. 86

Tableau 20 : comparaison des significations statistiques des différences mesurées à 9 mois entre trois groupes de patients atteints de parodontite chronique sévère, chacun ayant reçu l'une ou l'autre technique de chirurgie parodontale : lambeau d'assainissement (**Group 1**), greffe avec membrane PRF (**Group 2**), greffe avec membrane PRF mélangée à un gel à 1,2% de rosuvastatine (**Group 3**) [149] p. 91

Tableau 21 : modifications à 9 mois des indices parodontaux et comparaisons statistiques de sites avec atteintes de classe II de furcation dans trois groupes de patients atteints d'une parodontite chronique : améliorations statistiquement supérieures de tous les p. 92

paramètres pour **Group 3** : lambeau d'assainissement + membrane PRF mélangée à des particules d'hydroxyapatite (600-700 μm) et à un gel à 1,2% de rosuvastatine ; **Group 2** : lambeau d'assainissement + membrane PRF mélangée uniquement aux particules d'hydroxyapatite ; **Group 1** : lambeau d'assainissement + application d'un gel placebo [150]

Tableau 22 : Résultat d'une étude sur l'utilisation de membranes sur des défauts osseux de tibias murins, où on observe une néoformation osseuse significativement plus importante à 4 et 8 semaines avec une membrane résorbable de PGLA à 24 mg/2,4 g de fluvastatine ; Blank : contrôle [163] p. 95

Tableau 23 : résultats des analyses histomorphométriques à 9 mois démontrant un volume significativement supérieur d'os mature dans le groupe test, pour des volumes particulaires résiduels non-significativement différents : **Test** : groupe ayant reçu un substitut mélange de βTCP /simvastatine : **Control** : groupe ayant reçu un substitut de βTCP seul [168] p. 98

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie Université Paris VI. Cours du Pr Raisonnier : Lipides et lipoprotéines (2003-2004). http://umvf.cerimes.fr/media/ressWikinu/Biochimie_UPMC/P6biochimie-II.pdf. Consulté le 11 mars 2019.
- [2] Rachid S, Hassan T. Cholestérol, lipoprotéines et athérosclérose : de la biochimie à la physiopathologie – Janvier 2007. https://www.researchgate.net/publication/26844393_Cholesterol_lipoproteines_et_atherosclerose_de_la_biochimie_a_la_physiopathologie. Consulté le 11 mars 2019.
- [3] Fauvel JM. Dyslipidémies athérogènes – 2009. http://www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/MODULE%209/item_129/polycop/129_2_poly_Dyslipidemies_atherogenes.pdf. Consulté le 11 mars 2019
- [4] De Peretti et al. Cholestérol LDL moyen et prévalence de l'hypercholestérolémie LDL chez les adultes de 18 à 74 ans, étude nationale nutrition santé (ENNS) 2006-2007, France métropolitaine. InVS 2013
- [5] Benn M. Apolipoprotein B levels, APOB alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis* 2009, 206(1), 17-30.
- [6] Bauters C. Physiopathologie de l'athérosclérose. http://www.pifo.uvsq.fr/hebergement/cec_mv/128b.pdf. Consulté le 11 mars 2019
- [7] La Fondation pour la Recherche Médicale et l'athérosclérose : de nouvelles recherches au service de nos vaisseaux – Mai 2012 https://www.frm.org/upload/pdf/dossier-de-presse_frm_atherosclerose.pdf. Consulté le 4 décembre 2018.
- [8] HAS. Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge - février 2017. www.has-sante.fr. Consulté le 4 décembre 2018.
- [9] HAS. Nouvelles recommandations HAS 2017 dyslipidémies : la place des statines réaffirmée – 2017. <http://cprv.pagesperso-orange.fr/recos-has-2017-dyslipidemies.pdf>. Consulté le 4 décembre 2018.

- [10] Clerc P, Podevin V. Le marché des statines dans cinq pays européens, structure et évolution en 2004. Aout 2004.
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er509.pdf>. Consulté le 4 décembre 2018.
- [11] Reilly T, King G, Park JH, Tracy A. Pitavastatin (Livalo) for hyperlipidemia and mixed dyslipidemia A novel therapeutic agent, or a 'me-too' drug? P&T 2010; 35: 197-207.
- [12] AFSSAPS. Mise au point sur les risques musculaires des statines. Juin 2002
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c6090fc66b0777de27e12faf285d4be4.pdf. Consulté le 3 décembre 2018.
- [13] Ji Sung Y, Hyoung Woo L. Diabetogenic effect of statins: a doubled-edged sword? Diabetes Metab J 2013;37: 415-422.
- [14] S.Simsek et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin on glycaemic control in Type 2 diabetes – the CORALL study. Diabetic Medicine 2011.
- [15] Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. Curr Opin Lipidol 2011 222:460-466.
- [16] Waters et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin. J Am Coll Cardiol 2011;57:1535-45.
- [17] Ginsberg H. Statins in cardiometabolic disease: what makes pitavastatin different? Cardiovascular Diabetology 2013, 12(Suppl 1): S1.
- [18] Masana Pitavastatin in cardiometabolic disease: therapeutic profile Cardiovascular Diabetology 2013, 12(suppl 1):S2.
- [19] Rius Tarruella J et al. Statins Diabetogenicity: Are All the Same? State of Art]. [Clin Investig Arterioscler](#).2015.
- [20] Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. J Periodontol. 1996; 67:1123–1137.
- [21] Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. J Clin Periodontol. 2005; 32(Suppl 6):57–71.

- [22] Conférence ADF « Controverses en parodontologie » animée par les Professeurs Henri Tenenbaum, Olivier HUCK et David HERRERA – novembre 2018
- [23] Offenbacher S.(1996) Periodontal diseases : pathogenesis. *Ann Periodontal*, 1(1), 821 – 78.
- [24] Emani S, Gunjiganur G, Mehta D. Determination of the antibacterial activity of simvastatin against periodontal pathogens, *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*: An in vitro study. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2014;5(3):377.
- [25] Brocker C,Thompson D,Matsumoto A,Nebert DW,Vasiliou V(2010). Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Hum Genomics*, 5(1),30-55.
- [26] Ohlrich EJ, Cullinan MP, Seymour G (2009). The immunopathogenesis of periodontal disease *Aust Dent J*, 54(Suppl 1).S2-10.
- [27] George AK, Janam P. The short-term effects of non-surgical periodontal therapy on the circulating levels of interleukin-6 and C-reactive protein in patients with chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2013,17(1),36-41.
- [28] Geivelis M, Turner DW, Pederson ED, Lamberts BL(1993). Measurements of interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *J Periodontol*,64(10),980-3.
- [29] Rath A, Mahendra J, Thomas L, Sandhu M, Namasi A, Ramakrishna T(2012). A clinical, radiological and IL-6 evaluation of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of chronic periodontitis. *Int J Drug Delivery* ,4(1),70-8.
- [30] McGee JM, Tucci MA, Edmundson TP, Serio CL, Johnson RB.(1998). The relationship

between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth. *J Periodontol*, 69(8),865-71.

- [31] Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A (2000). Levels of interleukin- 1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J periodontal*,71(10),1535-1545
- [32] Lagdive SS, Marawar PP, Byakod G, Lagdive SB(2013). Evaluation and comparison of interleukin-8 (IL-8) level in gingival crevicular fluid in health and severity of periodontal disease: a clinico-biochemical study. *Indian J Dent Res*, 24(2),188-92.
- [33] Baehni P, Tsai CC, McArthur WP, Hammond BF, Taichman NS. Interaction of inflammatory cells and oral microorganisms. VIII. Detection of leukotoxic activity of a plaque-derived gram-negative microorganism. *Infect Immun*. 1979;24:233–43.
- [34] Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH et al. Periodontitis. Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018;89(suppl. 1) :S173-S182.
- [35] Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999;4: 1-6.
- [36] Bowers, G. M., Chadroff, B., Carnevale, R., Mellonig, J., Corio, R., Emerson, J., Stevens, M., & Romberg, E. (1989). Histologic evaluation of new attachment apparatus formation in humans: Part III. *Journal of Periodontology*, 60(12), 683-693 .
- [37] Buser, D., Brägger, U., Lang, N., & Nyman, S. (1990). Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clinical Oral Implants Research*, 1(1), 22-32.

- [38] Mombelli A. The use of antibiotics in periodontal therapy. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. UK: Munksgaard; 2003. pp. 106–49.
- [39] Petit C, Huck O, Amar S, Tenenbaum H. Management of localized aggressive periodontitis: A 30-year follow-up. *Quintessence International*. 21 juin 2018;(8):615–624.
- [40] Socransky SS, Haffajee AD. The bacterial etiology of destructive periodontal disease: current concepts. *J Periodontol* 1992;63:322–331.
- [41] Tonetti MS, Mombelli A. Aggressive periodontitis. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP (eds). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, 5th edition. Copenhagen: Blackwell Munksgaard, 2008:428–458.
- [42] Herrera D, Sanz M, Jepsen S, et al. A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *J Clin Periodontol* 2002;29(Suppl 3):136–159.
- [43] Shaddox LM, Spencer WP, Velsko IM, et al. Localized aggressive periodontitis immune response to healthy and diseased subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 2016;43:746–753.
- [44] Sgolastra F, Petrucci A, Gatto R, Monaco A. Effectiveness of systemic amoxicillin/metronidazole as an adjunctive therapy to full-mouth scaling and root planing in the treatment of aggressive periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2012;83:731–743.
- [45] Huck O, Saadi-Thiers K, Tenenbaum H, Davideau J-L, Romagna C, Laurent Y, et al. Evaluating periodontal risk for patients at risk of or suffering from atherosclerosis: Recent biological hypotheses and therapeutic consequences. *Archives of Cardiovascular Diseases*. mai 2011;104(5):352-8.
- [46] Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol*. 2000;71:1554–60.
- [47] Fiehn NE, Larsen T, Christiansen N, Holmstrup P, Schroeder TV. Identification of

periodontal pathogens in atherosclerotic vessels. *J Periodontol.* 2005;76:731–6.

- [48] [Löe H.](#) Periodontal disease. The sixth complication of diabetes mellitus. [Diabetes Care.](#) 1993 Jan;16(1):329-34.
- [49] Demmer RT, Desvarieux M, Holtfreter B et al (2010) Periodontal status and A1C change: longitudinal results from the study of health in Pomerania (SHIP). *Diabetes Care* 33:1037–1043
- [50] Corbella S, Francetti L, Taschieri S, De Siena F, Fabbro MD. Effect of periodontal treatment on glycemic control of patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Investigation.* sept 2013;4(5):502-9.
- [51] Lalla E, Lamster IB, Stern DM, Schmidt AM (2001) Receptor for advanced glycation end products, inflammation, and accelerated periodontal disease in diabetes: mechanisms and insights into therapeutic modalities. *Ann Periodontol* 6:113–118
- [52] Shapira L, Ayalon S, Brenner T. Effects of *Porphyromonas gingivalis* on the Central Nervous System: Activation of Glial Cells and Exacerbation of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Journal of Periodontology.* mai 2002;73(5):511-6.
- [53] Fuggle NR, Smith TO, Kaul A, et al. Hand to mouth: a systematic review and meta-analysis of the association between rheumatoid arthritis and periodontitis. *Front Immunol* 2016;7:80.
- [54] Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *International Immunopharmacology.* janv 2009;9(1):38-42.
- [55] Martin-Cabezas R, Seelam N, Petit C, Agossa K, Gaertner S, Tenenbaum H, et al. Association between periodontitis and arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *American Heart Journal.* oct 2016;180:98-112.
- [56] Nibali L, Tatarakis N, Needleman I, et al. Association between metabolic syndrome and periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*

2013;98:913-20.

- [57] Haffajee AD, Socransky SS. Relation of body mass index, periodontitis and *Tannerella forsythia*. *Journal of Clinical Periodontology*. févr 2009;36(2):89-99.
- [58] Niemann-Jönsson A, Dimayuga P, Jovinge S, Calara F, Ares MP, Fredrikson GN, et al. Accumulation of LDL in rat arteries is associated with activation of tumor necrosis factor-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2205–11.
- [59] Thomas CE, Jackson RL, Ohlweiler DF, Ku G. Multiple lipid oxidation products in low density lipoproteins induce interleukin-1 beta release from human blood mononuclear cells. *J Lipid Res*. 1994;35:417–27.
- [60] Chu X, Newman J, Park B, Nares S, Ordonez G, Iacopino AM. In vitro alteration of macrophage phenotype and function by serum lipids. *Cell Tissue Res*. 1999;296:331–7.
- [61] Bouaziz W, Davideau J-L, Tenenbaum H, Huck O. Adiposity Measurements and Non-Surgical Periodontal Therapy Outcomes. *Journal of Periodontology*. sept 2015;86(9):1030-7.
- [62] Masadeh M, Mhaidat N, Alzoubi K, AlAzzam S, Alnasser Z. Antibacterial activity of statins: A comparative study of atorvastatin, simvastatin, and rosuvastatin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2012;11:13.
- [63] Emani, Shilpa, GayathriV Gunjiganur, et DhoomSingh Mehta. « Determination of the Antibacterial Activity of Simvastatin against Periodontal Pathogens, *Porphyromonas Gingivalis* and *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans*: An in Vitro Study ». *Contemporary Clinical Dentistry* 5, n° 3 (2014): 377. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.137959>.
- [64] Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:362–4.
- [65] Chaudhry MZ, Wang JH, Blankson S, Redmond HP. Statin (cerivastatin) protects mice against sepsis-related death via reduced proinflammatory cytokines and enhanced

bacterial clearance. *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9:183–94.

- [66] Gualtero DF, Viafara-Garcia SM, Morantes SJ, Buitrago DM, Gonzalez OA, Lafaurie GI. Rosuvastatin Inhibits Interleukin (IL)-8 and IL-6 Production in Human Coronary Artery Endothelial Cells Stimulated With *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Serotype b. *Journal of Periodontology*. févr 2017;88(2):225-35.
- [67] Yang JC, Huang F, Wu CJ, Chen YC, Lu TH, Hsieh CH. Simvastatin reduces VCAM-1 expression in human umbilical vein endothelial cells exposed to lipopolysaccharide. *Inflamm Res* 2012;61:485-491. DOI: 10.1007/s00011-012-0435-9.
- [68] 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* 2006;85:520–523
- [69] Sohn SJ, Li D, Lee LK, Winoto A. Transcriptional regulation of tissue-specific genes by the ERK5 mitogen- activated protein kinase. *Mol Cell Biol* 2005;25:8553-8566
- [70] Le NT, Takei Y, Izawa-Ishizawa Y, et al. Identification of activators of ERK5 transcriptional activity by high- throughput screening and the role of endothelial ERK5 in vasoprotective effects induced by statins and antimalarial agents. *J Immunol* 2014;193:3803-3815. DOI: 10.4049/jimmunol.1400571.
- [71] Gu Y, Lee HM, Sorsa T, Salminen A, Ryan ME, Slepian MJ, Golub LM. Non-antibacterial tetracyclines modulate mediators of periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: a mechanistic link between local and systemic inflammation. *Pharmacol Res*. 2011; 64:573–579.
- [72] 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 Diseases*. juill 2016;22(5):438-44.
- [73] Li D, Cai Q, Ma L, Wang M, Ma J, Zhang W, Pan Y, Wang L. Association between MMP-1 polymorphism and periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *PloS one*. 2013; 8:e59513

- [74] Sundararaj KP, Samuvel DJ, Li Y, Nareika A, Slate EH, Sanders JJ, Lopes-Virella MF, Huang Y. Simvastatin suppresses LPS-induced MMP-1 expression in U937 mononuclear cells by inhibiting protein isoprenylation-mediated ERK activation. *J Leukoc Biol.* 2008; 84:1120–1129
- [75] Santos BFE, Souza EQM, Brigagão MRPL, Lima DC de, Fernandes LA. Local application of statins in the treatment of experimental periodontal disease in rats. *Journal of Applied Oral Science.* avr 2017;25(2):168-76.
- [76] Pardo A, Selman M. MMP-1: the elder of the family. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005; 37:283–288.
- [77] Jin J, Machado ER, Yu H, Zhang X, Lu Z, Li Y, et al. Simvastatin Inhibits LPS-induced Alveolar Bone Loss during Metabolic Syndrome. *Journal of Dental Research.* mars 2014;93(3):294-9.
- [78] Lee MS, Kim HS, Yeon JT, Choi SW, Chun CH, Kwak HB, et al. (2009). GM-CSF regulates fusion of mononuclear osteoclasts into bone-resorbing osteoclasts by activating the Ras/ERK pathway. *J Immunol* 183:3390-3399.
- [79] Jin J, Zhang X, Lu Z, Li Y, Lopes-Virella MF, Yu H, et al. Simvastatin inhibits lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis and reduces alveolar bone loss in experimental periodontal disease. *Journal of Periodontal Research.* août 2014;49(4):518-26.
- [80] Ballanti P, Minisola S, Pacitti MT, Scarnecchia L, Rosso R, Mazzuoli GF, Bonucci E. Tartrate-resistant acid phosphate activity as osteoclastic marker: sensitivity of cytochemical assessment and serum assay in comparison with standardized osteoclast histomorphometry. *Osteoporos Int.* 1997;7(1):39-43.
- [81] Messoria MR, Apolinário Vieira GH, Vanderlei JMTMM, Mariguela VC, Fernandes PG, Palioto DB, et al. Rosuvastatin promotes benefits on induced periodontitis in hypertensive rats. *Journal of Periodontal Research.* août 2017;52(4):734-44.
- [82] Tsakos G, Sabbah W, Hingorani AD et al. Is periodontal inflammation associated with raised blood pressure? Evidence from a National US survey. *J Hypertens* 2010;28:2386–2393.

- [83] Morand D, Davideau J-L, Clauss F, Jessel N, Tenenbaum H, Huck O. Cytokines during periodontal wound healing: potential application for new therapeutic approach. *Oral Diseases*. avr 2017;23(3):300-11.
- [84] Lee B-S, Lee C-C, Lin H-P, Shih W-A, Hsieh W-L, Lai C-H, et al. A functional chitosan membrane with grafted epigallocatechin-3-gallate and lovastatin enhances periodontal tissue regeneration in dogs. *Carbohydrate Polymers*. oct 2016;151:790-802.
- [85] Xu, C., Lei, C., Meng, L., Wang, C., & Song, Y. (2012). Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 100(5), 1435-1443.
- [86] Arancibia, R., Maturana, C., Silva, D., Tobar, N., Tapia, C., Salazar, J. C., Martinez, J., & Smith, P. C. (2013). Effects of chitosan particles in periodontal pathogens and gingival fibroblasts. *Journal of Dental Research*, 92(8), 740-745.
- [87] Cao, Y., & Cao, R. (1999). Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature*, 398(6726), 381-381.
- [88] Tominari, T., Matsumoto, C., Watanabe, K., Hirata, M., Grundler, F. M., Miyaoura, C., & Inada, M. (2015). Epigallocatechin gallate (EGCG) suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory bone resorption, and protects against alveolar bone loss in mice. *FEBS Open Bio*, 5, 522-527.
- [89] Kataria, P., Kaur, J., Parvez, E., & Maurya, R. (2014). Statins: The paradigm shift in periodontal regeneration. *SRM Journal of Research in Dental Sciences*, 5(1), 26. Kim, C.-S., Um, Y.-J., Chai, J.-K., Cho, K.-S., Moon, I.-S., Choi, S.-H., Jung, U. -W., Lee, D. -W., & Kim, C. -K. (2011). A canine model for histometric evaluation of periodontal regeneration. *Periodontology 2000*, 56(1), 209-226.
- [90] Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999;286: 1946–1949.

- [91] Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health*. 2008;8:16.
- [92] Cunha-Cruz J, Saver B, Maupome G, Hujoel PP(2006). Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol*,77(6),1061-1066.
- [93] Guyton JR. Benefit versus risk in statin treatment. *Am J Cardiol*. 2006;97:95–97.
- [94] Rogers MJ. Statins: lower lipids and better bones? *Nat Med*. 2000;6:21–23.
- [95] Gutierrez GE, Lalka D, Garrett IR, et al. Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations. *Osteoporos Int*. 2006;17:1033–1042.
- [96] 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;81:214–222
- [97] Gunjiganur Vemanaradhya G, Emani S, Mehta DS, Bhandari S. Effect of 1.2% of simvastatin gel as a local drug delivery system on Gingival Crevicular Fluid interleukin-6 & interleukin-8 levels in non surgical treatment of chronic periodontitis patients. *Archives of Oral Biology*. oct 2017;82:55-61.
- [98] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). Parodontopathie : diagnostic et traitement. *Acta Endoscopica* 28, n° 2 (mai 2002): 151-55.
https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Parodontopathies_recos.pdf. Consulté le 3 novembre 2018.
- [99] Sangwan A, Tewari S, Singh H, Sharma R, Narula S. Effect of hyperlipidemia on response to nonsurgical periodontal therapy: Statin users versus nonusers. *European Journal of Dentistry*. 2016;10(1):69.

- [100] Wong B, Lumma WC, Smith AM, Sisko JT, Wright SD, Cai TQ. Statins suppress THP-1 cell migration and secretion of matrix metalloproteinase 9 by inhibiting geranylgeranylation. *J Leukoc Biol.* 2001;69:959–62.
- [101] Koh KK, Son JW, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Choi YM, et al. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:e19–23.
- [102] Undas A, Brozek J, Musial J. Anti-inflammatory and antithrombotic effects of statins in the management of coronary artery disease. *Clin Lab.* 2002;48:287–96.
- [103] Agarwal S, Chaubey K, Chaubey A, Agarwal V, Madan E, Agarwal M. Clinical efficacy of subgingivally delivered simvastatin gel in chronic periodontitis patients. *Journal of Indian Society of Periodontology.* 2016;20(4):409.
- [104] Lee SJ, Qin H, Benveniste EN. The IFN- γ -induced transcriptional program of the CIITA gene is inhibited by statins. *European Journal of Immunology.* 2008;38(8):2325-36.
- [105] Domínguez PM, López-Bravo M, Kalinke U, Ardavin C. Statins inhibit iNOS-mediated microbicidal potential of activated monocyte-derived dendritic cells by an IFN- β -dependent mechanism. *European Journal of Immunology.* nov 2011;41(11):3330-9.
- [106] Yamashita M, Otsuka F, Mukai T, Otani H, Inagaki K, Miyoshi T et al(2008). Simvastatin antagonizes tumor necrosis factor- α inhibition of bone morphogenetic proteins-2-induced osteoblast differentiation by regulating Smad signaling and Ras/Rho-mitogen-activated protein kinase pathway. *J Endocrinol*,196(3),601-613
- [107] Inoue I, Goto S, Mizotani K, et al. Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitor has an anti-inflammatory effect: Reduction of mRNA levels for interleukin-1 β , interleukin-6, cyclooxygenase-2, and p22phox by regulation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) in primary endothelial cells. *Life Sci.* 2000; 67:863–876.

- [108] Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23:482–486.
- [109] Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, et al. Modulation of inflammatory mediators and PPAR γ and NF κ B expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro. *Pharmacol Res.* 2002;45:147–154.
- [110] Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med.* 2001;7:687–692.
- [111] Maeda T, Matsunuma A, Kurahashi I, Yanagawa T, Yoshida H, Horiuchi N. (2004). Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem* ,92(3),458-71
- [112] Alam S, Ueki K, Nakagawa K, et al. Statin-induced bone morphogenetic protein (BMP) 2 expression during bone regeneration: An immunohistochemical study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:22–29
- [113] Ruan F, Zheng Q, Wang J. Mechanisms of bone anabolism regulated by statins. *Bioscience Reports.* 1 déc 2012;32(6):511-9.
- [114] Cicek Ari V, Ilarslan YD, Erman B, Sarkarati B, Tezcan I, Karabulut E, et al. Statins and IL-1 β , IL-10, and MPO Levels in Gingival Crevicular Fluid: Preliminary Results. *Inflammation.* août 2016;39(4):1547-57.
- [115] Henwood JM, Heel RC. Lovastatin. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic use in hyperlipidemia. *Drugs* 1988;36:429–454
- [116] Pahan K. Lipid-lowering drugs. *Cellular and Molecular Life Sciences.* mai 2006;63(10):1165-78.

- [117] 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. *Journal of Periodontology*. mars 2017;88(3):259-65.
- [118] Khurana S, Gupta S, Bhalla H, Nandwani S, Gupta V. Comparison of anti-inflammatory effect of atorvastatin with rosuvastatin in patients of acute coronary syndrome. *J Pharmacol Pharmacother* 2015;6:130-135.
- [119] Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses. *Am J Cardiol* 2003;93:152–160.
- [120] Barakat L, Jayyousi A, Bener A, Zuby B, Zirie M. Comparison of Efficacy and Safety of Rosuvastatin, Atorvastatin and Pravastatin among Dyslipidemic Diabetic Patients. *ISRN Pharmacol*. 2013;2013:146579- 146585.
- [121] Qian C, Wei B, Ding J et al. Meta-analysis comparing the effects of rosuvastatin versus atorvastatin on regression of coronary atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 2015;116:1521-1526.
- [122] Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Singh SP, Suke DK. 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. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 15 mars 2017;11(1):18-25.
- [123] Klotz U. Pharmacological comparison of the statins. *Arzneimittelforschung* 2003;53(9):605-11.
- [124] Kumari M, Martande SS, Pradeep AR, Naik SB. Efficacy of Subgingivally Delivered 1.2% Atorvastatin in the Treatment of Chronic Periodontitis in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. nov 2016;87(11):1278-85.

- [125] Pradeep AR, Kumari M, Rao NS, Martande SS, Naik SB. Clinical Efficacy of Subgingivally Delivered 1.2% Atorvastatin in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol* 2012 Oct 2
- [126] Priyanka N, Abhilash A, Saquib S, Malgaonkar N, Kudyar N, Gupta A, et al. Clinical Efficacy of Subgingivally Delivered 1.2 mg Simvastatin in the Treatment of Patients with Aggressive Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. mars 2017;37(2):e135-41.
- [127] Jahanbin A, Abtahi M, Namdar P, Heravi F, Sadeghi F, Arab H, et al. Evaluation of the effects of subgingival injection of Simvastatin on space re-opening after orthodontic space closure in adults. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 1 mars 2016;10(1):3-7.
- [128] 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: Pleiotropic effect of statins on chronic periodontitis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. juin 2015;79(6):877-85.
- [129] Meisel P, Kroemer HK, Nauck M, Holtfreter B, Kocher T. Tooth loss, periodontitis, and statins in a population-based follow-up study. *J Periodontol* 2014; 85: e160–168
- [130] Fajardo ME, Rocha ML, Sanchez-Marin FJ, Espinosa-Chavez EJ. Effect of atorvastatin on chronic periodontitis: a randomized pilot study. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 1016–22.
- [131] Subramanian S, Emami H, Vucic E, Singh P, Vijayakumar J, Fifer KM, Alon A, Shankar SS, Farkouh M, Rudd JH, Fayad ZA, Van Dyke TE, Tawakol A. High-dose atorvastatin reduces periodontal inflammation: a novel pleiotropic effect of statins. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2382–91.
- [132] Pradeep AR, Rao NS, Bajaj P, Kumari M. Efficacy of subgingivally delivered simvastatin in the treatment of patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized double-masked controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013; 84: 24–31.

- [133] Shah M, Muley P, Muley A. Are statins worthy for treatment of periodontitis? A systematic review and meta-analysis. *Advances in Human Biology*. 2017;7(1):8.
- [134] 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. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*. mai 2018;9(2):e12304.
- [135] Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Guruprasad CN, Kumaraswamy KM. Efficacy of locally delivered 1.2% rosuvastatin gel to non-surgical treatment of patients with chronic periodontitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Periodontol*. 2015;86:738-745.
- [136] 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*. 2016;87:756-762.
- [137] 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*. 2016;8:e12213.
- [138] Rao NS, Pradeep AR, Bajaj P, Kumari M, Naik SB. Simvastatin local drug delivery in smokers with chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *Aust Dent J*. 2013;58:156-162.
- [139] Muniz FWMG, Taminski K, Cavagni J, Celeste RK, Weidlich P, Rösing CK. The effect of statins on periodontal treatment—a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Clinical Oral Investigations*. mars 2018;22(2):671-87.
- [140] 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. *Clinical Oral Investigations*. sept 2018;22(7):2413-30.

- [141] Smiley CJ, Tracy SL, Abt E, Michalowicz BS, John MT, Gunsolley J, et al. Systematic review and meta-analysis on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc.* 2015 ;146:508–524.e5.
- [142] Michalowicz BS, Hodges JS, Pihlstrom BL. Is change in probing depth a reliable predictor of change in clinical attachment loss? *J Am Dent Assoc.* 2013;144:171–8.
- [143] Claffey N, Egelberg J. Clinical characteristics of periodontal sites with probing attachment loss following initial periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 1994;21: 670–9.
- [144] Badersten A, Nilvéus R, Egelberg J. Scores of plaque, bleeding, suppuration and probing depth to predict probing attachment loss. 5 years of observation following nonsurgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol.* 1990;17:102–7.
- [145] Madi M, Kassem A. Topical simvastatin gel as a novel therapeutic modality for palatal donor site wound healing following free gingival graft procedure. *Acta Odontologica Scandinavica.* 3 avr 2018;76(3):212-9.
- [146] Farsaei S, Khalili H, Farboud ES. Potential role of statins on wound healing: review of the literature. *Int Wound J.* 2012;9:238–247.
- [147] Wilson JR, Mills JG, Prather ID, et al. A toxicity index of skin and wound cleansers used on in vitro fibroblasts and keratinocytes. *Adv Skin Wound Care.* 2005;18:373–378.
- [148] Martande SS, Kumari M, Pradeep AR, Singh SP, Suke DK, Guruprasad CN. Platelet-Rich Fibrin Combined With 1.2% Atorvastatin for Treatment of Intrabony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology.* sept 2016;87(9):1039-46.
- [149] Pradeep AR, Garg V, Kanoriya D, Singhal S. Platelet-Rich Fibrin With 1.2%

Rosuvastatin for Treatment of Intra-bony Defects in Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. déc 2016;87(12):1468-73.

- [150] Pradeep AR, Karvekar S, Nagpal K, Patnaik K, Raju A, Singh P. Rosuvastatin 1.2 mg In Situ Gel Combined With 1:1 Mixture of Autologous Platelet-Rich Fibrin and Porous Hydroxyapatite Bone Graft in Surgical Treatment of Mandibular Class II Furcation Defects: A Randomized Clinical Control Trial. *Journal of Periodontology*. janv 2016;87(1):5-13.
- [151] Choukroun J, Adda F, Schoeffer C, Vervelle A. PRF: an opportunity in perio-implantology (in French). *Implantodontie* 2000;42:55–62.
- [152] Monjo M, Rubert M, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Rosuvastatin promotes osteoblast differentiation and regulates SLCO1A1 transporter gene expression in MC3T3-E1 cells. *Cell Physiol Biochem* 2010;26:647-56.
- [153] Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* 2001;133: 406–412.
- [154] Sezavar, Mehdi, Behnam Bohlouli, Sareh Farhadi, Shiva Tabatabaee, et Reza Latifi. « Simvastatin Effects on Dental Socket Quality: A Comparative Study ». [Contemp Clin Dent](#). 2018 Jan-Mar;9(1):55-59.
- [155] McAllister BS, Haghghat K. Bone augmentation techniques. *J Periodontol*. 2007;78:377–396.
- [156] Encarnação IC, Ferreira Xavier CC, Bobinski F, dos Santos ARS, Corrêa M, de Freitas SFT, et al. Analysis of Bone Repair and Inflammatory Process Caused by Simvastatin Combined With PLGA+HA+βTCP Scaffold: Implant Dentistry. *févr* 2016;25(1):140-8.

- [157] Noronha Oliveira M, Rau LH, Marodin A, Corrêa M, Corrêa LR, Aragones A, et al. Ridge Preservation After Maxillary Third Molar Extraction Using 30% Porosity PLGA/HA/ β -TCP Scaffolds With and Without Simvastatin: A Pilot Randomized Controlled Clinical Trial. *Implant Dentistry*. déc 2017;26(6):832-40.
- [158] Länsman S, Pääkkö P, Ryhänen J, et al. Poly-L/D-lactide (PLDLA) 96/4 fibrous implants: Histological evaluation in the subcuts of experimental design. *J Craniofac Surg*. 2006;17:1121–1128.
- [159] Sui G, Yang X, Mei F, et al. Poly-L- lactic acid/hydroxyapatite hybrid membrane for bone tissue regeneration. *J Biomed Mater Res A*. 2007;82:445–454.
- [160] Messias AD, Aragones A, Duek EAR. PLGA-Hydroxyapatite composite scaffolds for osteoblast-like cells. *Key Eng Mater*. 2009;396:461–464.
- [161] Le Guehenec L, Goyenvallée E, Aguado E, et al. Small-animal models for testing macroporous ceramic bone substitutes. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005;72:69–78.
- [162] Lee JE, Heo SJ, Koak JY, et al. Bone regeneration with rabbit bone marrow-derived mesenchymal stem cells and bone graft materials. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27:1389–1399.
- [163] Zhang H, Moriyama Y, Ayukawa Y, Rakhmatia YD, Tomita Y, Yasunami N, et al. Generation and histomorphometric evaluation of a novel fluvastatin-containing poly(lactic-co-glycolic acid) membrane for guided bone regeneration. *Odontology*. 18 juill 2018; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10266-018-0376-z>
- [164] Khan R, Witek L, Breit M, et al. Bone regenerative potential of modified biphasic graft materials. *Implant Dent*. 2015;24:149–154.
- [165] Jung RE, Philipp A, Annen BM, et al. Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40: 90–98.

- [166] Jung RE, Siegenthaler DW, Hammerle CH. Postextraction tissue management: A soft tissue punch technique. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2004;24:545–553.
- [167] Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, et al. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *J Clin Periodontol*. 2008;35: 906–913.
- [168] Gouda A, Helal E, Ali S, Bakry S, Yassin S. Maxillary sinus lift using osteoinductive simvastatin combined with β -TCP versus β -TCP – a comparative pilot study to evaluate simvastatin enhanced and accelerated bone formation. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2 janv 2018;76(1):39-47.
- [169] Fu J-H, Bashutski JD, Al-Hezaimi K, Wang H-L. Statins, Glucocorticoids, and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Their Influence on Implant Healing. *Implant Dentistry*. oct 2012;21(5):362-7.
- [170] Kellesarian S, Al Amri M, Al-Kheraif A, Ghanem A, Malmstrom H, Javed F. Efficacy of Local and Systemic Statin Delivery on the Osseointegration of Implants: A Systematic Review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. mai 2017;32(3):497-506.
- [171] Sendyk DI, Deboni MCZ, Pannuti CM, Naclério-Homem MG, Wennerberg A. The influence of statins on osseointegration: a systematic review of animal model studies. *Journal of Oral Rehabilitation*. nov 2016;43(11):873-82.
- [172] Moraschini V, Almeida DCF, Calasans-Maia JA, Diuana Calasans-Maia M. The ability of topical and systemic statins to increase osteogenesis around dental implants: a systematic review of histomorphometric outcomes in animal studies. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. août 2018;47(8):1070-8.
- [173] Walter MS, Frank MJ, Rubert M, Monjo M, Lyngstadaas SP, Haugen HJ. Simvastatin-activated implant surface promotes osteoblast differentiation in vitro. *Journal of Biomaterials Applications*. févr 2014;28(6):897-908.

- [174] Mansour G, Al Ashwah A, Koura A. Evaluation of Simvastatin Grafting Around Immediate Dental Implants in Dogs: Implant Dentistry. avr 2014;23(2):195-9.
- [175] Schwinté P, Mariotte A, Anand P, Keller L, Idoux-Gillet Y, Huck O, et al. Anti-inflammatory effect of active nanofibrous polymeric membrane bearing nanocontainers of atorvastatin complexes. Nanomedicine. déc 2017;12(23):2651-74.
- [176] Alghofaily M, Tordik P, Romberg E, Martinho F, Fouad AF. Healing of Apical Periodontitis after Nonsurgical Root Canal Treatment: The Role of Statin Intake. Journal of Endodontics. sept 2018;44(9):1355-60.
- [177] Soares DG, Zhang Z, Mohamed F, Eyster TW, de Souza Costa CA, Ma PX. Simvastatin and nanofibrous poly(L-lactic acid) scaffolds to promote the odontogenic potential of dental pulp cells in an inflammatory environment. Acta Biomaterialia. mars 2018;68:190-203.