

La thérapie photodynamique

Une nouvelle approche anti-infectieuse en parodontologie ?

Photodynamic therapy

Is it a new relevant antimicrobial approach in periodontology?

Philippe BIDAULT¹
Cyril LUITAUD¹
Claude BIGOT²

- 1- DCD, Paris
Master en sciences et certificat de
parodontologie, Université Laval, Québec
- 2- DCD, DSO, DEO,
MCU-PH au service de parodontologie,
Faculté de chirurgie dentaire de
Montrouge, Paris-V
AP-HP à l'hôpital Bretonneau

Accepté pour publication :
3 mars 2010

RÉSUMÉ

Compte tenu des résultats parfois insuffisants des approches mécaniques conventionnelles en parodontie, différentes solutions thérapeutiques ont été décrites. Récemment, une nouvelle technique, la thérapie photodynamique, a été introduite. C'est un traitement anti-infectieux local qui s'appuie sur l'activation d'un colorant par une lumière à une longueur d'onde donnée. Elle est efficace contre les bactéries parodontopathogènes, qu'elles soient résistantes ou non aux antibiotiques. En outre, elle n'est pas associée à l'apparition de résistance bactérienne. Enfin, le traitement est rapide, simple de mise en œuvre et ponctuel. Cette thérapie permet donc s'affranchir de la plupart des limites des traitements antibiotiques. Les résultats cliniques ont montré son efficacité. D'autres études sont nécessaires pour en préciser les indications et le bénéfice réel.

MOTS CLÉS

Parodontite, thérapie photochimique, agents photosensibilisants, agents antibactériens.

ABSTRACT

Considering limited results of mechanical approaches in periodontology, different treatment modalities have been documented. Recently, a new technology, photodynamic therapy has been utilised as a local anti-infective technique based on the activation of a dye by a light source with specific wavelength. It is efficient in killing periodontopathic bacteria, whether or not they are resistant to antibiotics. Furthermore, there is no induction of bacterial resistance. Thus, photodynamic therapy overcomes the limits of antibiotics treatments. The treatment time is short, and the technique is easy to implement. First clinical results have demonstrated some improvements for usual clinical parameters, but further studies are necessary to confirm its beneficial effect.

KEY WORDS

Periodontitis, photochemotherapy, photosensitizing agents, anti-bacterial agents.

La thérapie photodynamique. Une nouvelle approche anti-infectieuse en parodontologie ? Photodynamic therapy. Is it a new relevant antimicrobial approach in periodontology?

Introduction

La désorganisation mécanique du biofilm dentaire et l'élimination des facteurs irritants locaux constituent le fondement des thérapeutiques étiologiques parodontales. Des études longitudinales ont démontré l'efficacité de cette approche fondée sur le détartrage-surfaçage radiculaire, le renforcement de l'hygiène et un suivi régulier (Hallmon et Rees, 2003 ; Van der Weijden et Timmerman, 2002). Cependant, tous les patients et tous les sites ne répondent pas uniformément et favorablement à cette approche dite mécanique. On peut alors être amené à adjoindre une thérapeutique chimique par l'utilisation d'antibiotiques, d'antiseptiques ou encore d'agents modulateurs de la réponse de l'hôte. Pour s'affranchir des limites respectives de ces traitements, de nouvelles solutions sont en cours d'élaboration. C'est le cas, par exemple, de la thérapie photodynamique (TPD). Cette technique est déjà commercialisée aux États-Unis et dans certains pays européens ; son introduction en France est imminente. Nous avons donc souhaité présenter ici cette approche innovante.

Pour bien comprendre l'intérêt potentiel de la thérapie photodynamique, seront rappelées, dans une première partie, les limites des principales approches pharmacologiques disponibles. Dans une deuxième partie, les mécanismes fondamentaux de la thérapie photodynamique seront décrits. Enfin, le point sur l'état actuel des connaissances en matière de résultats de la thérapie photodynamique en parodontologie sera fait.

Limites des traitements actuels

La thérapie photodynamique et ses propriétés anti-infectieuses sont décrites en médecine depuis le début du siècle dernier. De nombreuses indications ont été proposées, notamment en dermatologie et en ophtalmologie (Nestor et al., 2006 ; Silva et al., 2008). L'application la plus connue et reconnue scientifiquement concerne les traitements contre le cancer (Brown et al., 2004 ; Juarranz et al., 2008). Ce n'est que récemment que son action anti-infectieuse a connu un regain d'intérêt (Hamblin et Hasan, 2004). Cette évolution répond au besoin de mettre au point de nouvelles stratégies face à la problématique de la résistance bactérienne aux antibiotiques. Ce phénomène de résistance bactérienne est global : il concerne, à des degrés divers, toutes les espèces bactériennes, toutes les molécules antibiotiques et tous les domaines de la médecine. La cavité buccale n'est donc pas épargnée.

Dans la flore buccale, la résistance aux pénicillines a été documentée pour la première fois en 1983 en Afrique du Sud pour différents streptocoques (Farber et al., 1983). Cette observation a été régulièrement confirmée par la suite. Toutes les bactéries testées et tous les antibiotiques prescrits en odontologie sont concernés (Sweeney et al., 2004 ; Bidault et al., 2007). Or, la prévalence des résistances bactériennes est, semble-t-il, proportionnelle à l'utilisation des antibiotiques. Le développement de ce phénomène dans la cavité buccale est donc en partie lié à l'utilisation des antibiotiques par les dentistes eux-mêmes. De ce fait, il leur

est recommandé de réduire leur utilisation aux bonnes indications et d'adopter des protocoles efficaces pour réduire la prévalence des résistances (Samaranayake et Johnson, 1999). Ces recommandations prennent tout leur sens quand on sait qu'il existe une grande variabilité des prescriptions antibiotiques en odontologie tant en termes d'indication que de choix de la molécule ou de la posologie (durée et dosage) (Epstein et al., 2000 ; Palmer et Martin, 1998 ; Thomas et al., 1996 ; Palmer, 2003). Par ailleurs, ces recommandations s'inscrivent dans une dynamique globale. En effet, si on considère que les dentistes sont responsables d'environ 7 à 10 % de l'ensemble des prescriptions antibiotiques (Al-Haroni et Skaug, 2007 ; Pallasch, 2003), on peut penser que la contribution de la dentisterie aux problèmes de résistance est substantielle (Pallasch, 2003). Les chirurgiens-dentistes ont donc un rôle à jouer au-delà de la sphère buccale dans cette problématique.

À un échelon individuel, les antibiotiques sont associés à différents effets indésirables, essentiellement cutanés, gastriques ou allergiques (Roberts, 2002). En outre, comme toute médication, ils présentent aussi un risque d'interactions médicamenteuses (Hersh et Moore, 2008). Parmi les antibiotiques utilisés en parodontologie, citons par exemple le cas du métronidazole qui, en présence d'alcool ou chez un patient prenant du lithium, peut conduire à des complications sévères (effet antabuse). Enfin, le succès d'un traitement antibiotique est aussi limité par sa bonne application par le patient. Il est également important de mentionner que l'organisation spécifique

P. BIDAULT, C. LUITAUD, C. BIGOT

en biofilm des bactéries parodontopathogènes leur confère une résistance accrue aux antibiotiques (Socransky et Haffajee, 2002). Au sein d'un biofilm, une bactérie peut être jusqu'à 1 000 fois plus résistante que sous une forme planctonique. De ce fait, la désorganisation mécanique du biofilm est un élément indispensable et préalable à un éventuel traitement antibiotique.

Compte tenu de ces limites, l'antibiothérapie locale ou les antiseptiques locaux peuvent constituer une option complémentaire. Globalement, pour la plupart des molécules testées, les résultats montrent une amélioration statistiquement significative des paramètres cliniques par rapport à une approche mécanique seule (Greenstein, 2005 ; Bonito *et al.*, 2005 ; Hanes et Purvis, 2003). Mais cette amélioration, même significative, reste faible (de 0,1 à 0,5 mm de réduction supplémentaire de profondeur de poche), temporaire et marginale au regard des résultats obtenus avec une approche conventionnelle. La pertinence clinique de cette approche est donc discutée et d'autres études sont nécessaires. Concernant les agents modulateurs de la réponse de l'hôte, l'utilisation par voie systémique d'anti-inflammatoires ou de doxycycline à des doses sous-antimicrobiennes en complément du détartrage-surfçage a montré certains bénéfices (Preshaw *et al.*, 2004 ; Reddy *et al.*, 2003). Cependant, des interrogations demeurent (Salvi et Lang, 2005 ; Greenstein, 2006 ; Needleman *et al.*, 2007) et une utilisation à grande échelle ne fait l'objet d'aucune recommandation professionnelle. Sans vouloir nier les bénéfices réels des solutions existantes, notamment

ceux de l'antibiothérapie systémique (Herrera *et al.*, 2008), on comprend que les limites décrites ci-dessus motivent les chercheurs à élaborer de nouvelles stratégies comme la thérapie photodynamique.

Bases fondamentales de la thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique (Jori, 2006 ; Wainwright, 1998) repose sur la combinaison de deux éléments : la lumière et un agent photosensibilisant (AP).

Sous l'effet d'une radiation lumineuse d'une longueur d'onde spécifique, un agent photosensibilisant est activé. Sous sa forme activée, il interagit alors, d'une part, avec les molécules biologiques environnantes par transfert d'électrons (réaction de type I) et, d'autre part, avec l'oxygène présent localement par transfert d'énergie (réaction de type II). Ces réactions aboutissent à la formation de radicaux libres (RL), très réactifs, responsables de l'effet létal de la thérapie photodynamique sur toutes les cellules qui leur sont proches. Cet effet létal survient par altération soit de l'ADN, soit de la membrane cellulaire, provoquant sa rupture ou l'inactivation des systèmes membranaires protéiques de transport.

Source lumineuse

La source lumineuse est une lumière visible de faible puissance à une longueur d'onde donnée. Compte tenu de son efficacité et de ses caractéristiques de diffusion au niveau des tissus humains, la lumière rou-

ge (longueur d'onde entre 630 et 700 nm) est la plus souvent choisie.

À ce jour, pour des raisons de coût, de sécurité et de facilité d'utilisation, les lasers à diode sont majoritairement employés. En parodontologie, la lumière est transmise à travers une fibre optique courbe et de faible diamètre. Celle-ci s'insère facilement dans les poches parodontales, permettant à la lumière de diffuser en profondeur.

Agent photosensibilisant

De nombreux composés naturels ou synthétiques ont des propriétés de photosensibilisation. En bouche, les deux agents décrits classiquement sont le bleu de toluidine et le bleu de méthylène. Ces composés sont cationiques. De ce fait, ils sont préférés à d'autres molécules car ils sont efficaces sur les bactéries à Gram négatif et à Gram positif. L'agent photosensibilisant n'a pas besoin d'être au contact ni de pénétrer les cellules cibles, il suffit qu'il soit assez près de celles-ci pour que les radicaux libres produits par l'activation puissent diffuser jusqu'à elles.

La thérapie photodynamique est efficace sur les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. Il n'a pas été mis en évidence de phénomène de résistance à ce procédé et les bactéries résistantes aux antibiotiques y sont sensibles. Enfin, il semble qu'elle soit, à l'inverse des antibiotiques, également efficace contre les bactéries organisées en biofilm et, notamment, le biofilm que constitue la plaque dentaire (O'Neill *et al.*, 2002 ; Wood *et al.*, 1999 ; Soukos *et al.*, 2003 ; Muller *et al.*, 2007 ; Zanin *et al.*, 2006). L'action

La thérapie photodynamique. Une nouvelle approche anti-infectieuse en parodontologie ? Photodynamic therapy. Is it a new relevant antimicrobial approach in periodontology?

destructrice contre le biofilm s'expliquerait par la capacité des radicaux libres à détruire la matrice extracellulaire de polymères qui entoure les bactéries d'un biofilm.

Résultats en parodontologie

Comme souvent pour les techniques innovantes, on manque encore d'informations sur la thérapie photodynamique. En parodontologie par exemple, la variabilité des sources lumineuses, des longueurs d'onde et des agents photosensibilisants testés rend difficile une synthèse des résultats. Nous avons donc choisi de les présenter ici en fonction du type d'étude.

Études *in vitro*

Les études *in vitro* ont montré l'efficacité de la thérapie photodynamique pour détruire de façon significative et souvent complète un grand nombre de bactéries de la cavité buccale (Konopka et Goslinski, 2007 ; Qin *et al.*, 2008a). Parmi les espèces testées, on retrouve les principaux parodontopathogènes tels qu'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella nigrescens* et *Campylobacter rectus*.

Il a également été montré que la thérapie photodynamique réduit le potentiel de certains facteurs de virulence clés (lipopolysaccharides et protéases) (Komerik *et al.*, 2000). Ces éléments sont à la fois liés au déclenchement de la cascade inflammatoire et responsables direc-

tement d'une partie des destructions tissulaires observées (protéases bactériennes). La réduction de l'activité de ces facteurs de virulence constituerait donc un atout additionnel intéressant de la thérapie photodynamique.

Études animales

Des études animales chez le rat et le chien ont confirmé l'effet létal de la thérapie photodynamique, notamment contre *P. gingivalis* (Sigusch *et al.*, 2005 ; Komerik *et al.*, 2003). Il a aussi été démontré qu'elle permettait une réduction significative de l'inflammation gingivale (Sigusch *et al.*, 2005 ; Komerik *et al.*, 2003 ; Qin *et al.*, 2008b) et de la résorption osseuse (De Almeida *et al.*, 2008 ; Fernandes *et al.*, 2009 ; Komerik *et al.*, 2003).

L'observation de coupes histologiques a démontré l'absence d'altération des tissus parodontaux à la suite de l'application de la thérapie photodynamique (Luan *et al.*, 2009 ; Komerik et Wilson, 2002). Cette innocuité sur les tissus environnants s'explique, entre autres, par la courte durée d'action et une diffusion limitée des radicaux libres. L'action de la thérapie photodynamique est très locale et s'interrompt immédiatement après l'arrêt de la lumière.

Études cliniques

L'effet de la thérapie photodynamique en complément de la thérapie initiale mécanique a été évalué chez des patients souffrant de parodontite chronique (Braun *et al.*, 2008 ; Andersen *et al.*, 2007) (fig. 1 à 4). Les résultats montrent, à 3 mois, une amélioration plus importante des para-

mètres cliniques (gain d'attache clinique, saignement au sondage et réduction de la profondeur de sondage) dans les sites traités avec détartrage-surfçage plus thérapie photodynamique que dans les sites traités avec une approche mécanique seule. À l'inverse, d'autres auteurs n'ont pas montré d'effet bénéfique additionnel de la thérapie photodynamique en termes de réduction de profondeur de sondage et de gain d'attache clinique (Christodoulides *et al.*, 2008 ; Chondros *et al.*, 2009 ; Polansky *et al.*, 2009).

L'effet de la thérapie photodynamique par rapport au détartrage-surfçage a aussi été évalué chez des patients souffrant de parodontite agressive (De Oliveira *et al.*, 2007, 2009) (fig. 5 à 8). Les auteurs ont ici comparé l'approche mécanique à la thérapie photodynamique seule et non pas en complément du détartrage-surfçage. Au bout de 3 mois, la réduction de la profondeur de poche et le gain d'attache clinique sont semblables pour les deux traitements. Les mêmes auteurs avec le même protocole ont étudié la réduction de marqueurs de l'inflammation dans le fluide gingival. À nouveau, il n'y avait pas de différence entre les deux modalités de traitement et ils ont conclu que la thérapie photodynamique était une alternative de traitement intéressante en cas de parodontite agressive (fig. 9 à 13).

Des recherches sont en cours sur d'autres applications dentaires. La thérapie photodynamique a par exemple été étudiée dans le traitement des péri-implantites (Haas *et al.*, 2000 ; Hayek *et al.*, 2005 ; Shibli *et al.*, 2003, 2006), en endodontie (Fimple *et al.*, 2008 ; Fonseca *et al.*, 2008 ;

Cas 1. Patient de 50 ans souffrant d'une parodontite chronique modérée à sévère associée à la plaque dentaire

(fig. 1 à 4)

Case 1. 50 years old male patient with a chronic periodontitis, moderate to severe

(fig. 1 to 4)



Fig. 1 et 2. Abscès parodontal avec sondage profond localisé et saignement lors de la consultation initiale.

Fig. 1 and 2. First consultation. Periodontal abscess with deep localised probing and bleeding on probing.



Fig. 3. Contraction importante des tissus, réduction de la profondeur de sondage et absence de saignement 1 mois après le détartrage-surfacement et une application de thérapie photodynamique.

Fig. 3. One month after SRP and PDT. Significant tissue retraction and probing depth reduction, No bleeding.



Fig. 4. Stabilité des résultats 1 an et demi après la première consultation.

Fig. 4. Clinical stability one year and half after the first appointment.

La thérapie photodynamique. Une nouvelle approche anti-infectieuse en parodontologie ?
Photodynamic therapy. Is it a new relevant antimicrobial approach in periodontology?

Cas 2. Patiente de 40 ans présentant, malgré une hygiène adéquate, une perte d'attache généralisée

(fig. 5 à 8)

Cas 2. 40 years old female patient with generalised attachment loss despite good oral hygiene

(fig. 5 to 8)

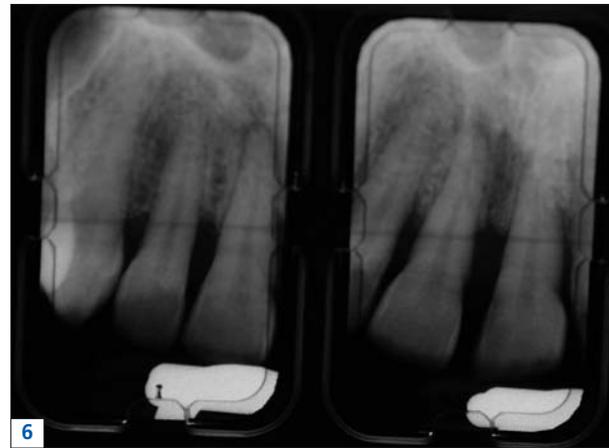


Fig. 5 et 6. Consultation initiale. Peu de plaque, pas de tartre et les tissus sont peu inflammatoires.

Fig. 5 and 6. First consultation. Few dental plaque and calculus. Discrete inflammation.



Fig. 7. Un mois après détartrage-surfaçage et thérapie photodynamique. Nette amélioration clinique

Fig. 7. One month after SRP and PDT. Significant clinical improvement.



Fig. 8. Réévaluation 4 mois après la consultation, les résultats sont stables. Mise en place du programme de maintenance.

Fig. 8. 4 month recall. Clinical stability. Beginning of the maintenance phase.

Cas 3. Patient de 50 ans, présentant une perte d'attache sévère localisée (fig. 9 à 13)

Case 3. 50 years old patient with severe localised attachment loss (fig. 9 to 13)



Fig. 9. Consultation initiale.

Fig. 9. First consultation.

Fig. 10 et 11. Après surfaçage, application de la thérapie photodynamique. Irrigation sous-gingivale avec solution de bleu de méthylène.

Fig. 10 and 11. After SRP, subgingival irrigation with toluidine blue.

Fig. 12. Illumination de la solution avec l'aide d'une fibre optique courbe insérée dans la poche.

Fig. 12. Light activation.

Fig. 13. Résultat au bout de 6 semaines.

Fig. 13. Results 6 weeks later.



10



11



12



13

La thérapie photodynamique. Une nouvelle approche anti-infectieuse en parodontologie ?

Photodynamic therapy. Is it a new relevant antimicrobial approach in periodontology?

Garcez *et al.*, 2008 ; Soukos *et al.*, 2006) et dans le traitement d'infections muqueuses telles que les lésions herpétiques ou les candidoses (Donnelly *et al.*, 2007).

Comme toute thérapeutique, la thérapie photodynamique n'est pas exempte de risques ou de complications potentielles. En médecine, on décrit notamment les phénomènes de phototoxicité et de photo-allergie (Epstein, 1999). Compte tenu de la nature locale du procédé, de la faible pénétration et du faible dosage utilisé dans les applications dentaires, ces risques sem-

blent très faibles. À notre connaissance, aucune complication de la thérapie photodynamique n'a été rapportée en odontologie.

Conclusion

La thérapie photodynamique est un traitement local anti-infectieux introduit récemment en odontologie. Son utilisation n'a pas vocation à remplacer les antibiotiques mais à en limiter les indications pour s'affranchir notamment du risque d'apparition de résistances bactériennes.

En outre, elle semble efficace contre les bactéries organisées en biofilm et contre celles qui sont résistantes aux antibiotiques. Son action est rapide, son coût est limité et son résultat n'est pas subordonné à la bonne application du traitement par le patient. Tous ces éléments font d'elle une solution intéressante en parodontologie. Certains résultats cliniques sont intéressants mais d'autres études sont nécessaires pour, d'une part, confirmer ces observations et, d'autre part, évaluer les différentes indications pressenties. □

BIBLIOGRAPHIE

- **Al-Haroni M, Skaug N.** Incidence of antibiotic prescribing in dental practice in Norway and its contribution to national consumption. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:1161-1166.
- **Andersen R, Loebel N, Hammond D, Wilson M.** Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planing. *J Clin Dent* 2007;18:34-38.
- **Bidault P, Chandad F, Grenier D.** Risk of bacterial resistance associated with systemic antibiotic therapy in periodontology. *J Can Dent Assoc* 2007;73:721-725.
- **Bonito AJ, Lux L, Loh, KN.** Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol* 2005;76:1227-1236.
- **Braun A, Dehn C, Krause F, Jepsen S.** Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2008;35:877-884.
- **Brown SB, Brown EA, Walker I.** The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *Lancet Oncol* 2004;5:497-508.
- **Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, Rossler R, Gutknecht N, Sculean A.** Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci* 2009;24:681-688.
- **Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P, Becker J, Schwarz F, Rossler R et al.** Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2008;78:1638-1644.
- **De Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Bonfante S, Garcia VG.** Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in rats with diabetes. *J Periodontol* 2008;78:2156-2165.
- **De Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB Jr, Taba M Jr.** Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: a preliminary randomized controlled clinical study. *J Periodontol* 2007;78:965-973.
- **De Oliveira RR, Schwartz-Filho HO, Novaes AB, Garlet GP, De Souza RF, Taba M et al.** Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. *J Periodontol* 2009;80:98-105.
- **Donnelly RF, Mccarron PA, Tunney MM, David Woolfson A.** Potential of photodynamic therapy in treatment of fungal infections of the mouth. Design and characterisation of a mucoadhesive patch containing toluidine blue O. *J Photochem Photobiol B* 2007;86:59-69.
- **Epstein JH.** Phototoxicity and photoallergy. *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:274-284.
- **Epstein JB, Chong S, Le ND.** A survey of antibiotic use in dentistry. *J Am Dent Assoc* 2000;131:1600-1609.
- **Farber BF, Eliopoulos GM, Ward JI, Ruoff K, Moellering RC Jr.** Resistance to penicillin-streptomycin synergy among clinical isolates of viridans streptococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:871-875.
- **Fernandes LA, De Almeida JM, Theodoro LH, Bosco AF, Nagata MJ, Martins TM et al.** Treatment of experimental periodontal disease by photodynamic therapy in immunosuppressed rats. *J Clin Periodontol* 2009;36:219-228.
- **Fimple JL, Fontana CR, Foschi F, Ruggiero K, Song X, Pagonis TC et al.** Photodynamic treatment of endodontic polymicrobial infection *in vitro*. *J Endod* 2008;34:728-734.
- **Fonseca MB, Junior PO, Pallota RC, Filho HF, Denardin OV, Rapoport A et al.** Photodynamic therapy for root canals infected with *Enterococcus faecalis*. *Photomed Laser Surg* 2008;26:209-213.
- **Garcez AS, Nunez SC, Hamblin MR, Ribeiro MS.** Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion. *J Endod* 2008;34:138-142.
- **Greenstein G.** Position paper: the role of supra- and subgingival irrigation in the treatment of periodontal diseases. *J Periodontol* 2005;76:2015-2027.
- **Greenstein G.** Local drug delivery in the treatment of periodontal diseases: assessing the clinical significance of the results. *J Periodontol* 2006;77:565-578.
- **Haas R, Baron M, Dortbudak O, Watzek G.** Lethal photosensitization, autogenous bone, and e-PTFE membrane for the treatment of peri-implantitis: preliminary results. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2000;15:374-382.

P. BIDAULT, C. LUITAUD, C. BIGOT

- **Hallmon WW, Rees TD.** Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:99-114.
- **Hamblin MR, Hasan T.** Photodynamic therapy: a new antimicrobial approach to infectious disease? *Photochem Photobiol Sci* 2004;3:436-450.
- **Hanes PJ, Purvis JP.** Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:79-98.
- **Hayek RR, Araujo NS, Gioso MA, Ferreira J, Baptista-Sobrinho CA, Yamada AM et al.** Comparative study between the effects of photodynamic therapy and conventional therapy on microbial reduction in ligature-induced peri-implantitis in dogs. *J Periodontol* 2005;76:1275-1281.
- **Herrera D, Alonso B, Leon R, Roldan S, Sanz M.** Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2008;35:45-66.
- **Hersh EV, Moore PA.** Adverse drug interactions in dentistry. *Periodontol* 2000 2008;46:109-142.
- **Jori G.** Photodynamic therapy of microbial infections: state of the art and perspectives. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2006;25:505-519.
- **Juarranz A, Jaen P, Sanz-Rodriguez F, Cuevas J, Gonzalez S.** Photodynamic therapy of cancer. Basic principles and applications. *Clin Transl Oncol* 2008;10:148-154.
- **Komerik N, Wilson M.** Factors influencing the susceptibility of Gram-negative bacteria to toluidine blue O-mediated lethal photosensitization. *J Appl Microbiol* 2002;92:618-623.
- **Komerik N, Wilson M, Poole S.** The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria. *Photochem Photobiol* 2000;72:676-680.
- **Komerik N, Nakanishi H, MacRobert AJ, Henderson B, Speight P, Wilson M.** *In vivo* killing of *Porphyromonas gingivalis* by toluidine blue-mediated photosensitization in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:932-940.
- **Konopka K, Goslinski T.** Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res* 2007;86:694-707.
- **Luan XL, Qin YL, Bi LJ, Hu CY, Zhang ZG, Lin J et al.** Histological evaluation of the safety of toluidine blue-mediated photosensitization to periodontal tissues in mice. *Lasers Med Sci* 2009;24:162-166.
- **Muller P, Guggenheim B, Schmidlin PR.** Efficacy of gasform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm *in vitro*. *Eur J Oral Sci* 2007;115:77-80.
- **Needleman I, Suvan J, Gilthorpe MS, Tucker R, St George G, Giannobile W et al.** A randomized-controlled trial of low-dose doxycycline for periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol* 2007;34:325-333.
- **Nestor MS, Gold MH, Kauvar AN, Taub AF, Geronemus RG, Ritvo EC et al.** The use of photodynamic therapy in dermatology: results of a consensus conference. *J Drugs Dermatol* 2006;5:140-154.
- **O'Neill JF, Hope CK, Wilson M.** Oral bacteria in multi-species biofilms can be killed by red light in the presence of toluidine blue. *Lasers Surg Med* 2002;31:86-90.
- **Pallasch TJ.** Antibiotic resistance. *Dent Clin North Am* 2003;47:623-639.
- **Palmer NA.** Revisiting the role of dentists in prescribing antibiotics. *Dent Update* 2003;30:570-574.
- **Palmer N, Martin M.** An investigation of antibiotic prescribing by general dental practitioners: a pilot study. *Prim Dent Care* 1998;5:11-14.
- **Polansky R, Haas M, Heschl A, Wimmer G.** Clinical effectiveness of photodynamic therapy in the treatment of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2009;36:575-580.
- **Preshaw PM, Hefti AF, Jepsen S, Etienne D, Walker C, Bradsha WMH.** Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review. *J Clin Periodontol* 2004;31:697-707.
- **Qin Y, Luan X, Bi L, He G, Bai X, Zhou C et al.** Toluidine blue-mediated photoinactivation of periodontal pathogens from supragingival plaques. *Lasers Med Sci* 2008a;23:49-54.
- **Qin YL, Luan XL, Bi LJ, Sheng YQ, Zhou CN, Zhang ZG.** Comparison of toluidine blue-mediated photodynamic therapy and conventional scaling treatment for periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 2008b;43:162-167.
- **Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC.** Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:12-37.
- **Roberts MC.** Antibiotic toxicity, interactions and resistance development. *Periodontol* 2000 2002;28:280-297.
- **Salvi GE, Lang NP.** The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs selective and non-selective on the treatment of periodontal diseases. *Curr Pharm Des* 2005;11:1757-1769.
- **Samaranayake LP, Johnson NW.** Guidelines for the use of antimicrobial agents to minimise development of resistance. *Int Dent J* 1999;48:189-195.
- **Shibli JA, Martins MC, Nociti FH Jr, Garcia VG, Marcantonio E Jr.** Treatment of ligature-induced peri-implantitis by lethal photosensitization and guided bone regeneration: a preliminary histologic study in dogs. *J Periodontol* 2003;74:338-345.
- **Shibli JA, Martins MC, Ribeiro FS, Garcia VG, Nociti FH Jr, Marcantonio E Jr.** Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri-implantitis: an experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:273-281.
- **Sigusch BW, Pfitzner A, Albrecht V, Glockmann E.** Efficacy of photodynamic therapy on inflammatory signs and two selected periodontopathogenic species in a beagle dog model. *J Periodontol* 2005;76:1100-1105.
- **Silva JN, Filipe P, Morliere P, Maziere JC, Freitas JP, Gomes MM et al.** Photodynamic therapy: dermatology and ophthalmology as main fields of current applications in clinic. *Biomed Mater Eng* 2008;18:319-327.
- **Socransky SS, Haffajee AD.** Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000 2002;28:12-55.
- **Soukos NS, Mulholland SE, Socransky SS, Doukas AG.** Photodestruction of human dental plaque bacteria: enhancement of the photodynamic effect by photomechanical waves in an oral biofilm model. *Lasers Surg Med* 2003;33:161-168.
- **Soukos NS, Chen PS, Morris JT, Ruggiero K, Abernethy AD, Som S et al.** Photodynamic therapy for endodontic disinfection. *J Endod* 2006;32:979-984.
- **Sweeney LC, Dave J, Chambers PA, Heritage J.** Antibiotic resistance in general dental practice – A cause for concern? *J Antimicrob Chemother* 2004;53:567-576.
- **Thomas DW, Satterthwaite J, Absi EG, Lewis MA, Shepherd JP.** Antibiotic prescription for acute dental conditions in the primary care setting. *Br Dent J* 1996;181:401-404.
- **Van Der Weijden GA, Timmerman MF.** A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29(suppl. 3):55-71.
- **Wainwright M.** Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT). *J Antimicrob Chemother* 1998;42:13-28.
- **Wood S, Nattress B, Kirkham J, Shore R, Brookes S, Griffiths J et al.** An *in vitro* study of the use of photodynamic therapy for the treatment of natural oral plaque biofilms formed *in vivo*. *J Photochem Photobiol B* 1999;50:1-7.
- **Zanin IC, Lobo MM, Rodrigues LK, Pimenta LA, Hofling JF, Goncalves RB.** Photosensitization of *in vitro* biofilms by toluidine blue O combined with a light-emitting diode. *Eur J Oral Sci* 2006;114:64-69.

Demande de tirés à part

Philippe BIDAULT : 8, rue des Colonels-Renard – 75017 PARIS – FRANCE.