

# ANTIMICROBIAL PHOTODYNAMIC THERAPY USING INDOCYANIN GREEN FOR THE TREATMENT OF CHRONIC PERIODONTITIS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Antoine Sfeir\* | Johnny Nohra\*\*

## Abstract

This study evaluates the clinical effect of indocyanine green (ICG) in antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) in a single application as an adjuvant to scaling and root planning (S/RP).

15 patients, non-smokers, with chronic periodontitis, in the periodontal maintenance phase, presenting at least 2 sites in 2 different quadrants with a pocket depth  $\geq 5$  mm, were included in a randomized, controlled, double blind, clinical trial, split mouth design. The sites were randomized by an operator as follows: (A) S/RP + sterile water + inactivated laser (control site); (B) S/RP + ICG activated by a diode laser with a wavelength of 810 nm (test site). The primary parameters are: the relative clinical attachment level (RCAL) and the pocket depth (PD). The secondary parameters are: position of gingival margin (PGM), variation of recession (varREC), full mouth plaque score (FMPS), bleeding on probing (BOP) and visual analogue scale (EVA).

The assessment at baseline (T0) and the reassessment at 3 months (T1) and 6 months (T2) were performed by a second operator.

RCAL and PD were significantly decreased in both groups at T1 without significant difference between the 2 groups. They significantly decreased in the test group at T2, with no significant decrease in the control group. But the difference at T2 was significant in favor of the test group.

The aPDT using ICG, in a single application, as an adjunct to conventional treatment during the periodontal maintenance phase, shows an improvement in the clinical results in the sample studied compared with the control group, in the context of non-invasive treatments for chronic periodontitis, in non-smoking patients, in the medium term (6 months).

Keywords: chronic periodontitis - antimicrobial photodynamic therapy - indocyanine green - photosensitizer - laser - scaling and root planing.

IAJD 2021;12(1): 11-24.

## THÉRAPIE PHOTODYNAMIQUE ANTIMICROBIENNE UTILISANT LE VERT D'INDOCYANINE POUR LE TRAITEMENT DE LA PARODONTITE CHRONIQUE : ESSAI CLINIQUE CONTRÔLÉ RANDOMISÉ

## Résumé

Cette étude a évalué l'effet clinique du vert d'indocyanine (ICG), dans la thérapie photodynamique antimicrobienne (l'aPDT), en une seule application, en tant qu'adjuvant au détartrage/surfaçage (D/S).

15 patients, non-fumeurs, atteints de parodontite chronique, dans la phase de maintenance parodontale, présentant au moins 2 sites dans 2 quadrants différents avec une profondeur de poches  $\geq 5$  mm, ont été inclus dans un essai clinique, randomisé, contrôlé, « split mouth » en double aveugle. Les sites ont été traités par allocation aléatoire comme suit : (A) D/S+ eau stérile + laser inactivé (site contrôle) ; (B) D/S+ICG activé par un laser diode d'une longueur d'onde de 810 nm (site expérimental). Les paramètres primaires étant : le niveau d'attache clinique relatif (RCAL) et la profondeur de poches (PD). Les paramètres secondaires étant : la position de la gencive marginale (PGM), la variation de la récession (varREC), l'indice de plaque-bouche totale (FMPS), l'indice de saignement (BOP) et l'échelle visuelle analogique (EVA).

L'évaluation des paramètres en préopératoire (T0) et la réévaluation à 3 mois (T1) et à 6 mois (T2) ont été réalisés par un second opérateur.

Le RCAL et La PD ont significativement diminué dans les 2 groupes à T1 sans différence significative entre les 2 groupes. Ils ont significativement diminué dans le groupe expérimental à T2, sans diminution significative dans le groupe contrôle. Mais la différence à T2 était significative en faveur du groupe expérimental.

L'aPDT utilisant l'ICG, en une seule application, en tant qu'adjuvant au traitement conventionnel durant la phase de maintenance parodontale, montre une amélioration des résultats cliniques dans l'échantillon étudié à comparer avec le groupe contrôle, dans le cadre des traitements non-invasifs de la parodontite chronique, chez les patients non-fumeurs à moyen terme (6 mois).

Mots clés : parodontite chronique - thérapie photodynamique antimicrobienne - vert d'indocyanine - agent photosensibilisant - laser – détartrage - surfaçage.

IAJD 2021;12(1) : 11-24.

\* D.D.S., Masters student,  
Dpt of Periodontology, Faculty of Dentistry,  
Saint-Joseph University of Beirut, Beirut, Lebanon  
antoinesfeir@live.com

\*\* DDS, Masters in Periodontology  
Teacher, Dpt of Periodontology, Faculty of Dentistry,  
Saint-Joseph University of Beirut, Beirut, Lebanon

## Introduction

La parodontite chronique a été définie comme étant une maladie infectieuse entraînant une inflammation dans les tissus de soutien de la dent, une perte d'attache et une perte osseuse progressives. Elle se caractérise par une formation de poches parodontales et / ou une récession gingivale [1,2].

L'élimination du biofilm bactérien en supra et en sous-gingival est l'objectif principal du traitement parodontal, afin de ralentir ou d'arrêter la progression de la maladie parodontale, à l'aide des thérapies parodontales chirurgicales et non chirurgicales [3-5].

Le traitement mécanique conservateur seul (détartrage/surfaçage) n'est pas suffisant pour éliminer la totalité des parodonto-pathogènes sous-gingivaux situés dans des zones inaccessibles aux instruments parodontaux (les furcations, les concavités, les zones inter-proximales, les poches profondes) [6,7], d'où la nécessité de thérapies adjuvantes notamment l'administration d'agents antimicrobiens systémiques [8] et locaux [9], largement utilisées pour compléter l'effet du traitement mécanique.

Une approche chirurgicale peut être indiquée pour l'élimination des poches parodontales résiduelles, si le but du traitement n'a pas été atteint après la phase initiale du traitement parodontal. Le traitement chirurgical a pour but de faciliter l'instrumentation des surfaces radiculaires, réduire la profondeur de poches et restaurer l'attache clinique.

Malgré les avantages des différentes modalités des thérapies chirurgicales, la morbidité per et post-opératoire reste non négligeable [10], d'où l'intérêt de l'évaluation du traitement non chirurgical en association avec des agents antimicrobiens pour le traitement de la parodontite chronique.

Des études cliniques ont montré une augmentation continue de la résistance aux agents antimicrobiens, liée à la prescription inappropriée d'antibiotiques (en particulier pour les maladies virales), à l'échec de certains

patients à compléter leur régime thérapeutique, à l'utilisation répandue des antibiotiques dans les aliments du bétail et à leur fréquence d'administration [11-13]. Comme les bactéries se répliquent très rapidement, la mutation qui leur permet de survivre en présence d'un antibiotique devient rapidement prédominante dans toute la population microbienne [13].

La résistance bactérienne constitue une menace sérieuse pour la santé publique, conduisant à une augmentation des coûts de soins de santé, à l'échec du traitement et à d'éventuels décès.

Afin de préserver l'efficacité antimicrobienne et de contourner les résistances aux agents antimicrobiens, différentes méthodes de traitement ont été évaluées notamment l'éradication des parodonto-pathogènes par les lasers [14-16].

Les lasers ont un potentiel antibactérien considérable par ablation directe, dénaturation thermique ou autre genre de destruction des cellules bactériennes [58]. Cependant, l'utilisation des lasers à haute puissance peut causer des dommages thermiques irréversibles au niveau des tissus parodontaux environnants, ce qui entraîne des effets secondaires potentiels et inattendus [17].

Afin de potentialiser les effets du laser tout en réduisant les effets secondaires causés par la chaleur émise, des agents photosensibilisants ont été testés en combinaison avec les lasers, dans le but d'entraîner la photo-destruction des cellules cibles sans endommager les cellules parodontales [18].

L'introduction d'un photosensibilisateur permet de réduire le temps de travail et d'exposition, ce qui permet de réduire potentiellement les lésions tissulaires pouvant être causées par la chaleur émise [19,20].

Le complexe laser-agent photosensibilisant, constitue la thérapie photodynamique (PDT). Cette thérapie implique l'utilisation d'un photosensibilisateur et d'un laser à faible puissance avec une longueur d'onde

appropriée pour cibler les microorganismes [21].

C'est une stratégie de traitement adjuvante au traitement mécanique conservateur [22] et pourrait être potentiellement avantageuse dans la thérapie parodontale [23], ainsi que dans le traitement de la péri-implantite [24] et des infections endodontiques [25].

Le vert d'indocyanine (ICG) est un agent photosensibilisant récemment décrit et semble avoir un effet contre l'Aggregatibacter actinomycetemcomitans et la Porphyromonas gingivalis, lorsqu'il est activé à une longueur d'onde de 810 nm par un laser diode [26,27].

L'ICG est une tricarboxycyanine qui appartient à la famille des cyanines. C'est un colorant fluorescent, soluble dans l'eau. Sa structure moléculaire lui confère des propriétés amphiphiles. Le caractère amphiphile de cette molécule explique son affinité pour les protéines plasmatiques notamment les lipoprotéines. Il n'est pas chimiquement altéré dans le corps et existe dans un état stable (sans photoactivation). L'ICG a un poids moléculaire égal à 775 daltons. Grâce à sa propriété fluorescente, l'ICG est utilisé comme colorant en médecine. Il est approuvé par la « food and drug administration » pour une utilisation cardiovasculaire. Il est également utilisé pour mesurer le débit cardiaque, le volume plasmatique, la fonction hépatique et l'angiographie ophtalmique [28-30]. Il a une faible toxicité et une élimination hépato-biliaire rapide [26,31].

La PDT associée au détartrage/surfaçage (D/S) peut être considérée comme une approche thérapeutique non invasive, avantageuse lors de la phase initiale [32-34] et la phase de maintenance parodontale [35,36] chez les patients atteints de parodontite chronique.

Bien qu'elles soient rares, certaines données suggèrent que la PDT en monothérapie pourrait avoir des résultats favorables dans les poches résiduelles [37,38].

Plusieurs études cliniques ont évalué l'effet de la PDT en tant qu'adjuvant au traitement conventionnel non chirurgical lors de la phase initiale ou la maintenance parodontale, utilisant différents photosensibilisateurs. Les résultats ont montré que la PDT pourrait être bénéfique en termes de réduction des profondeurs de poches et de gain d'attache clinique [36,39-43].

La PDT nécessite la présence simultanée d'un photosensibilisateur, d'une énergie lumineuse et de l'oxygène.

L'application de la PDT est basée sur le principe suivant [44] (Schéma 1) :

Un agent photoactivable (photosensibilisateur) qui absorbe la lumière est apte à se fixer, de manière préférentielle, sur les bactéries. Quand le photosensibilisateur est exposé à la lumière d'une longueur d'onde appropriée (telle que celle émise par un laser de faible puissance) en présence d'oxygène, il génère un singlet d'oxygène et des radicaux libres qui sont cytotoxiques pour les microorganismes et leurs produits.

Contrairement aux agents antimicrobiens, le développement d'une résistance à l'aPDT semble peu probable car son activité bactéricide est provoquée par la libération d'un singlet d'oxygène et d'autres espèces réactives telles que les radicaux hydroxyles, qui affectent une gamme de cibles cellulaires [45].

Le but de cette étude est d'évaluer la variation des paramètres cliniques au niveau des dents atteintes de parodontite chronique modérée ou sévère. L'aPDT avec l'ICG (Perio green®) a été utilisée en tant qu'adjuvant au D/S en une seule application, dans un essai clinique randomisé, contrôlé, double aveugle « split mouth », durant la phase de maintenance parodontale.

Les objectifs primaires sont l'évaluation du niveau d'attache clinique relatif (RCAL) et la profondeur de poches (PD).

Bien que les objectifs secondaires soient l'évaluation de la position de la gencive marginale (PGM), la variation de la récession (varREC),

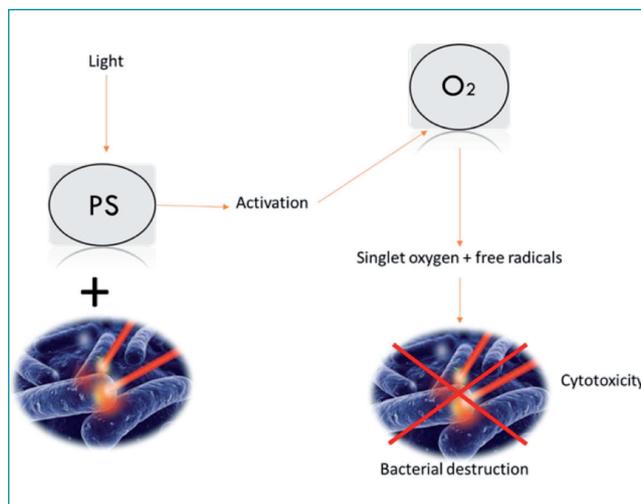


Schéma 1 : mécanisme d'action d'un photosensibilisateur.

l'indice de plaque-bouche totale (FMPS), l'indice de saignement (BOP) et l'échelle visuelle analogique (EVA).

## Matériels et méthodes

### Recrutement

Quinze Patients (6 hommes et 9 femmes) en bonne santé générale, âgés entre 45 et 79 ans, présentant une parodontite chronique modérée à sévère dans la phase de maintenance parodontale, ont été sélectionnés du service de parodontologie, au centre de soins de la faculté de médecine dentaire de l'Université Saint-Joseph, Beyrouth. Le protocole de l'étude a été approuvé par le comité d'éthique de l'Université Saint-Joseph de Beyrouth (USJ -2016-60).

### Critères d'inclusion

- . Patients en bonne santé générale.
- . Prêts à signer un consentement éclairé.
- . Parodontite chronique modérée à sévère (évidence clinique de présence de poches parodontales)
- . Patients dans la phase de maintenance parodontale ayant subi la phase initiale depuis au moins 2 mois.

### Critères d'exclusion

- . Fumeur actuel (> 10 cigarettes/jour).
- . Problèmes de santé générale.

- . Grossesse/allaitement.
- . Administration d'antibiotiques au cours des 3 derniers mois.
- . Utilisation d'un bain de bouche qui contient un agent antimicrobien au cours des 2 derniers mois.
- . Sites molaires.

### Protocole expérimental

C'est une étude prospective, randomisée, contrôlée, « split mouth » en double aveugle.

Les patients ayant été inclus, avaient reçu la phase initiale consistant en un D/S à l'aide des ultrasons et des curettes manuelles, des extractions (des dents condamnées) et des restaurations acryliques provisoires (des dents à couronner).

Huit semaines après la phase initiale, le premier opérateur (AS) a évalué les paramètres parodontaux à T0 (avant toute thérapie de maintenance parodontale) et a sélectionné des sites de PD  $\geq$  5 mm (au moins 2 sites dans 2 quadrants différents). Il a ensuite effectué un D/S dans le cadre de la maintenance parodontale. Les instructions d'hygiène ont été renforcées tout en s'assurant de l'abstinence de tout type de bain bouche et d'antibiotique durant la période de l'étude.

Des guides acryliques individualisés ont été préparés pour les sites sélectionnés afin de standardiser la

position de la sonde parodontale (University of North Carolina probe no. 15, Hu-Friedy) durant les mesures au cours de l'étude. Au moins deux sites dans différents quadrants ont été traités par allocation aléatoire (pile ou face) comme suit :

Groupe A : D/S+ eau stérile + laser inactivé (site contrôle).

Groupe B : D/S+ICG activé par un laser diode d'une longueur d'onde de 810 nm (site expérimental).

Les traitements cités ci-dessus ont été réalisés par un autre opérateur (JN), tout en s'assurant de l'ignorance du patient quant aux sites contrôles et sites expérimentaux.

Le premier opérateur (AS) a réalisé une réévaluation à T1 (à 12 semaines) et à T2 (à 24 semaines).

Durant les séances de réévaluation des D/S, polissage et renforcement de l'hygiène buccale ont été réalisés par le premier opérateur dans le cadre de la maintenance parodontale tout en s'assurant de l'abstinence de tout type de bain bouche et d'antibiotiques durant la période de l'étude (Schéma 2).

### Calibrage de l'opérateur

Pour la reproductibilité intra-opérateur, avant le début de l'étude clinique, cinq patients ont été évalué par le premier opérateur (AS), non liés à l'étude, présentant chacun deux paires de dents controlatérales avec des PD > 5 mm. Ces mesures ont été réalisées pour le calibrage de l'examineur, la PD a été mesurée à deux reprises, à 48 heures d'intervalle. Les mesures au départ et à 48 heures étaient semblables à plus de 90%, le calibrage a été donc réalisé.

### Préparation de la solution ICG

La solution d'ICG a été préparée selon les recommandations du fabricant comme suit :

Le principe actif est délivré sous forme de comprimé (Perio green®) qui contient 0,2 mg d'ICG. (Fig. 1).

Il a été dissout dans 2 ml d'eau stérile pour obtenir une concentration de 0.1 mg/ml (une augmentation de la

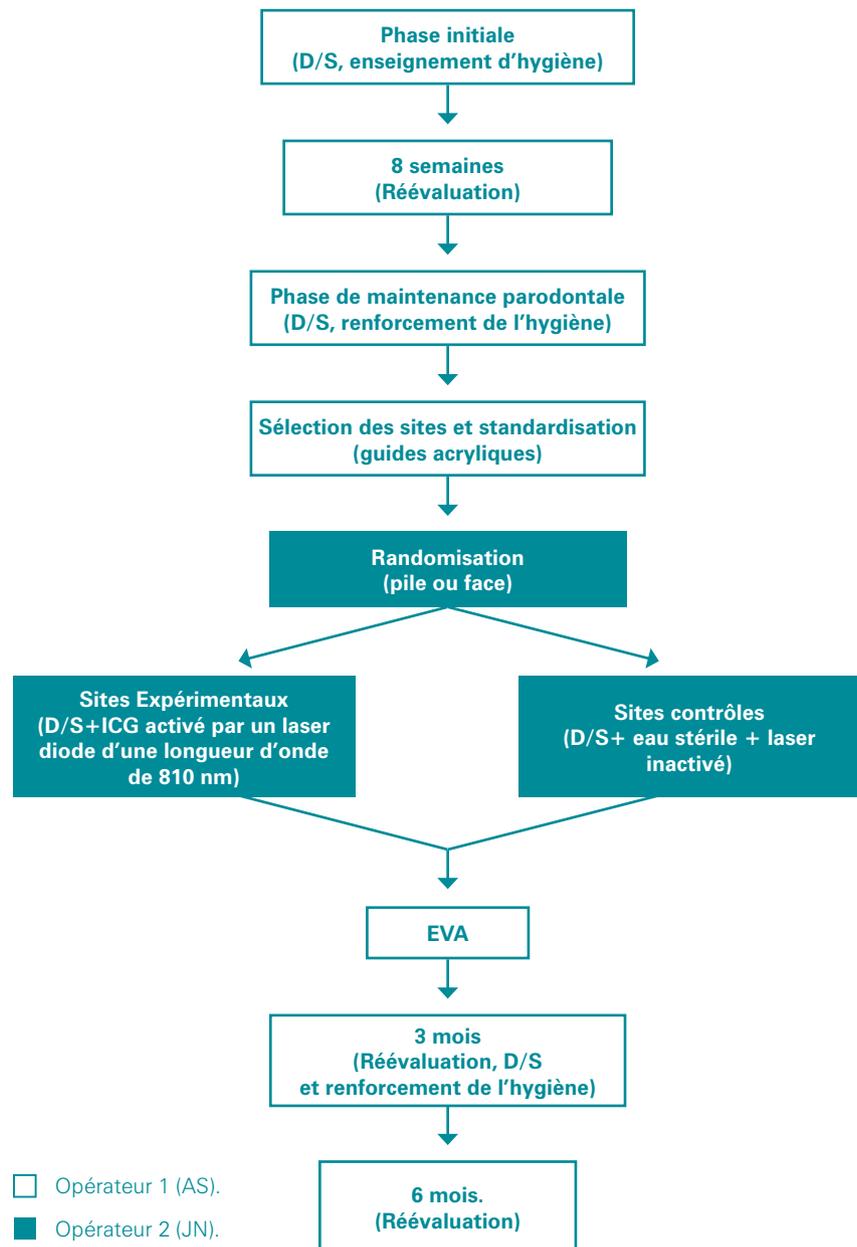


Schéma 2 : résumé de l'étude au cours du temps.



Fig. 1 : capsule Perio Green®.



Fig. 2 : application de l'ICG.



Fig. 3 : application du laser.

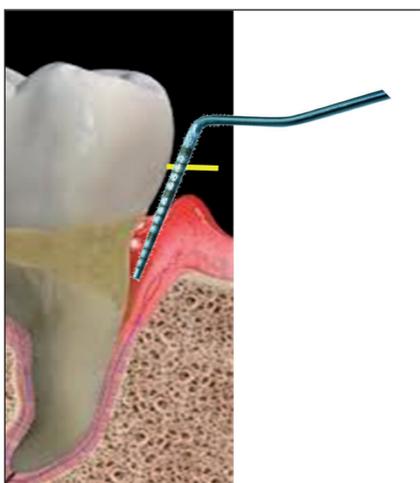


Fig. 4 : RCAL : distance du guide jusqu'au fond de la poche parodontale.



Fig. 5 : PGM : distance du guide jusqu'à la gencive marginale.

concentration ne permet pas d'augmenter l'efficacité).

Pour la dissolution, 2ml d'eau stérile ont été versés dans un flacon stérile de 10 ml (délivré dans le kit). Le comprimé du principe actif a été ensuite versé dans le flacon qui a été hermétiquement fermé et secoué jusqu'à ce que le comprimé soit entièrement dissout pour donner un liquide vert clair. Cette opération dure environ 2 minutes. Le contenu du flacon a été ensuite aspiré par une seringue à aiguille stérile. Ensuite la seringue a été tenue à la verticale, l'aiguille vers le haut pour vider les bulles d'air éventuelles contenues à l'intérieur. La solution préparée est ensuite utilisée dans les 2 heures qui suivent.

#### Application de l'ICG dans les poches parodontales

Avant l'application dans les poches parodontales, le biofilm a été éliminé à l'aide d'ultrasons (opérateur 2).

Trois à quatre gouttes ont été injectées dans chaque site en commençant du fond de la poche parodontale, pour s'assurer que le liquide a imprégné toutes les zones infectées (Fig. 2).

Le principe actif est ensuite laissé pour agir pendant 1 à 5 minutes avant de le rincer à l'eau stérile.

#### Application du laser

Durant les applications, le laser a été réglé selon les recommandations du fabricant : La puissance a été réglée à 0.3 W.

La longueur d'onde a été de 808 nm +/- 20 nm et la fréquence d'impulsion a été de 10 000 Hz.

L'applicateur est sous forme de pointe en fibre de 300 .

Durant cette phase, la fibre du laser a été maintenue en mouvement constant pour garantir une irradiation complète de toutes les zones pendant 40 secondes à 2 positions différentes (vestibulaire-linguale) en mode continu comme recommandé par le fabricant (Fig. 3).

#### Paramètres cliniques

RCAL : distance du guide acrylique jusqu'au fond de la poche parodontale (Fig. 4).

PGM : distance du guide acrylique jusqu'à la gencive marginale (Fig. 5).

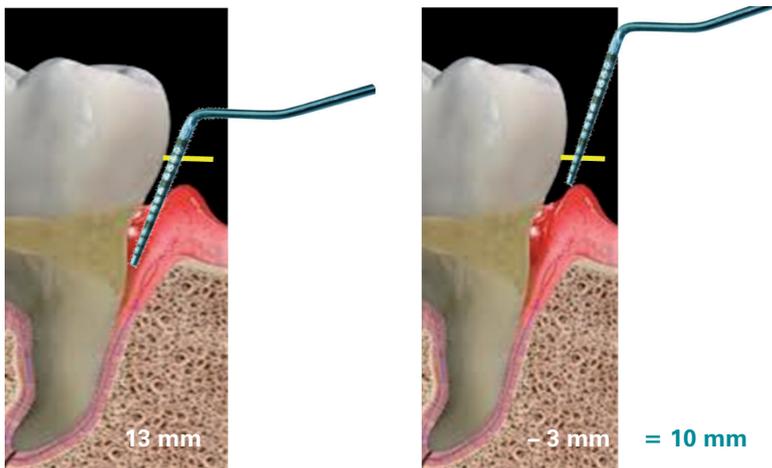


Fig. 6 : PD : calculée en retranchant RCAL de PGM.

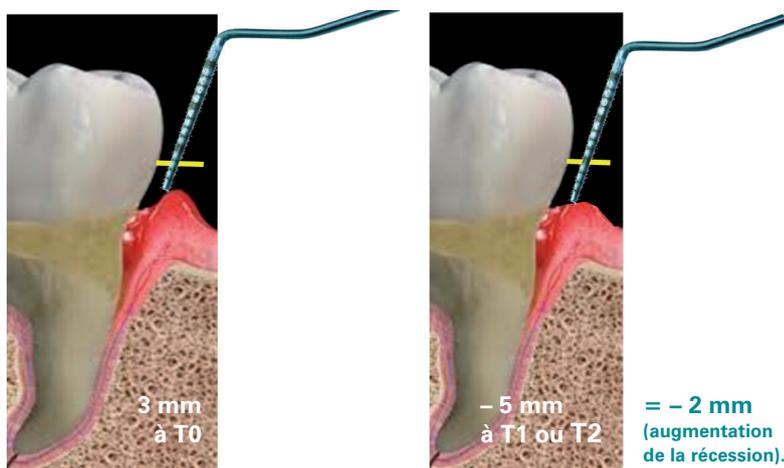


Fig. 7a : varREC : calculée en retranchant PGM1 (à T0) de PGM2 (à T1) ou de PGM3 (à T2). Une valeur négative indique une augmentation de la récession.

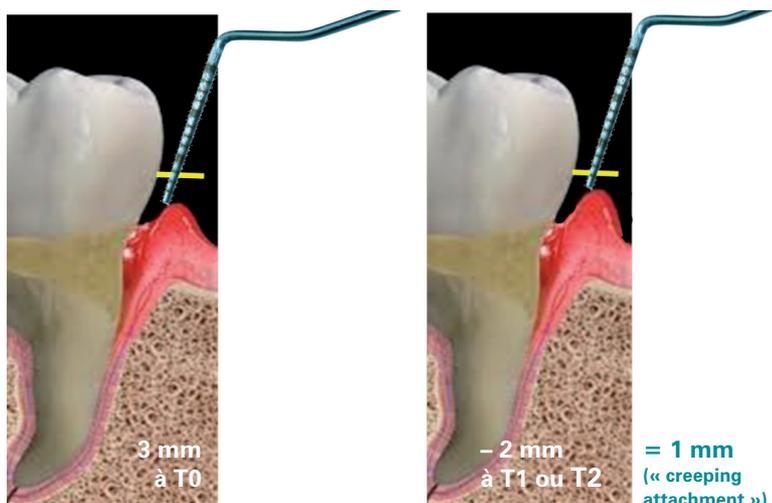


Fig. 7b : varREC : calculée en retranchant PGM1 (à T0) de PGM2 (à T1) ou de PGM3 (à T2). Une valeur positive indique un « creeping attachment ».

PD : calculée en retranchant RCAL de PGM (Fig. 6).

VarREC : calculée en retranchant PGM1 (à T0) de PGM2 (à T1) ou de PGM3 (à T2) ; une valeur négative indique une augmentation de la récession (Fig. 7a), alors qu'une valeur positive indique un « creeping attachment » (Fig. 7b). (Ex : VarREC12 = PGM1-PGM2 = 7-8 = -1 → augmentation de la récession de 1 mm).

BOP : considéré positif si un saignement est observé dans les 30 secondes qui suivent le sondage.

FMPS : dichotomique, appliqué à toutes les dents présentes, à l'exception des troisièmes molaires.

### Analyse statistique

Le logiciel statistique SPSS for Windows (Chicago, IL, USA, version 22.0) a été utilisé pour l'analyse statistique des données. Le seuil de signification retenu correspond à  $p \leq 0.05$ .

Le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé afin de s'assurer de la distribution normale des variables quantitatives.

Les tests de Chi-Deux ont été utilisés pour comparer les variables qualitatives et les tests de Student et de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Les tests d'analyses de variances à mesures répétées ont été menés afin

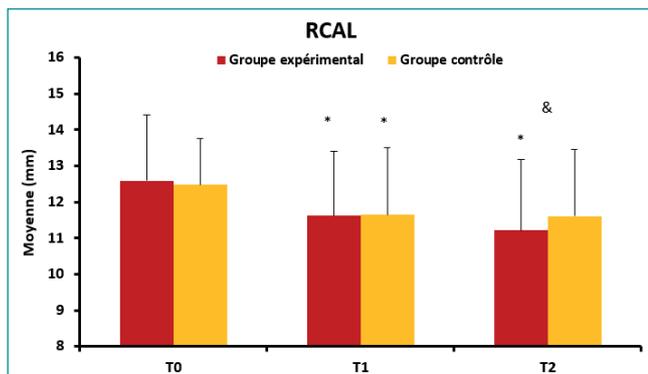


Fig. 8 : RCAL au niveau des groupes au cours du temps.  
\* : différence significative intragroupe au cours du temps.  
& : différence significative intergroupe.

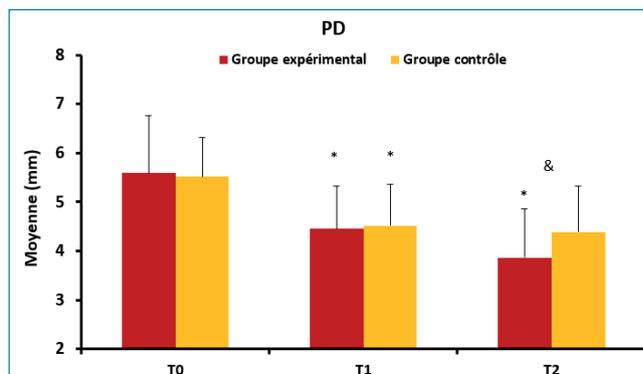


Figure 9 : PD au niveau des groupes au cours du temps.  
\* : différence significative intragroupe au cours du temps.  
& : différence significative intergroupe.

d'étudier la variation du FMPS et le BOP au cours du temps.

Des analyses de variances à mesures répétées dont un facteur inter-sujet (traitement) et un facteur intra-sujet (temps) ont été exécutées afin de comparer chacun de ces critères au niveau des groupes, au cours du temps. Ces analyses ont été suivies par des analyses univariées et des comparaisons multiples de Bonferroni.

## Résultats

### Description de l'échantillon

Quinze patients d'âge moyen  $59.53 \pm 7.51$  ans dont 6 (40%) hommes et 9 (60%) femmes ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des hommes était de  $65.67 \pm 7.15$  ans et celui des femmes de  $55.44 \pm 4.45$  ans. Les données de 52 dents ont été analysées : 29 dents ont constitué le groupe expérimental (ICG et diode Laser) et 23 dents ont constitué le groupe contrôle (Placebo et diode Laser inactif).

### Comparabilité initiale entre les groupes

Au début de l'étude, les deux groupes étaient comparables du point de vue position des dents sur l'arcade ( $p > 0.05$ ) et du point de vue paramètres cliniques ( $p > 0.05$ ).

À T0, le RCAL, la PGM et la PD n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes ( $p > 0.05$ ).

### Comparaison du RCAL au cours du temps

#### Comparaison au cours du temps

Le RCAL a significativement changé au niveau du groupe expérimental au cours du temps ( $p < 0.001$ ). Il a significativement diminué entre T0 et T1 ( $p < 0.001$ ) et entre T1 et T2 ( $p = 0.028$ ).

Le RCAL a significativement changé au niveau du groupe contrôle au cours du temps ( $p = 0.005$ ). Il a significativement diminué entre T0 et T1 ( $p = 0.004$ ) mais il n'y avait pas de différence significative entre T1 et T2 ( $p = 1.000$ ) (Fig. 8).

#### Comparaison entre les groupes

À T1, le RCAL a significativement diminué de  $0.966 \pm 1.239$  mm au niveau du groupe expérimental ( $p < 0.001$ ), et a significativement diminué de  $0.826 \pm 1.072$  mm au niveau du groupe contrôle ( $p = 0.004$ ). La diminution à T1 par rapport à T0 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ( $p = 0.885$ ).

À T2 (par rapport à T0), le RCAL a significativement diminué de  $1.379 \pm 1.399$  mm au niveau du groupe expérimental ( $p < 0.001$ ) et a significativement diminué de  $0.870 \pm 1.180$

mm au niveau du groupe contrôle ( $p = 0.007$ ). La diminution à T2 par rapport à T0 était significativement plus importante au niveau du groupe expérimental comparé au groupe contrôle ( $p = 0.020$ ).

### Comparaison de la PD

#### Comparaison au cours du temps

La PD a significativement changé au niveau du groupe expérimental au cours du temps ( $p < 0.001$ ). Elle a significativement diminué entre T0 et T1 ( $p < 0.001$ ), puis entre T1 et T2 ( $p = 0.002$ ).

La PD a significativement changé au niveau du groupe contrôle, au cours du temps ( $p = 0.001$ ). Elle a significativement diminué entre T0 et T1 ( $p = 0.001$ ). Mais la différence n'a pas été significative entre T1 et T2 ( $p = 1.000$ ) (Fig. 9).

#### Comparaison entre les groupes

À T1, la PD a significativement diminué de  $1.138 \pm 1.382$  mm au niveau du groupe expérimental, et a significativement diminué de  $1.000 \pm 1.044$  mm au niveau du groupe contrôle ( $p$ -value = 0.001). La diminution en T1 par rapport à T0 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ( $p = 0.887$ ).

À T2 (par rapport à T0), la PD a significativement diminué de  $1.724 \pm 1.533$

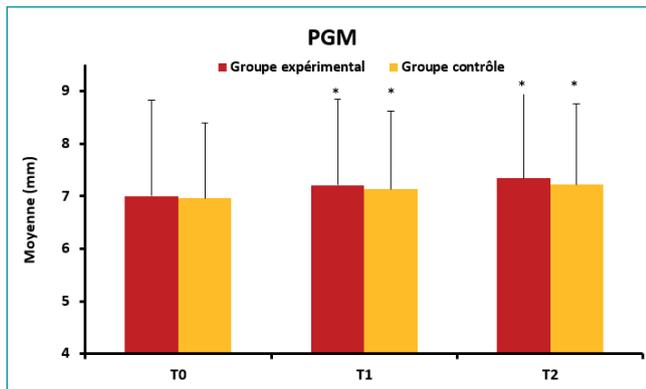


Fig. 10 : PGM au niveau des groupes au cours du temps. \* : différence significative intragroupe au cours du temps.

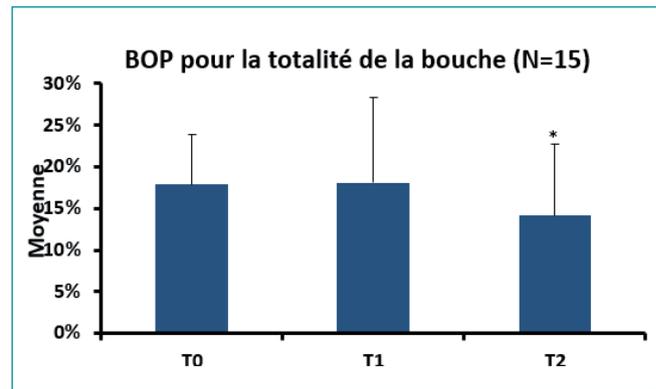


Fig. 11 : variation du BOP au cours du temps. \* : différence significative au cours du temps.

mm au niveau du groupe expérimental ( $p < 0.001$ ), et a significativement diminué de  $1.130 \pm 1.180$  mm au niveau du groupe contrôle ( $p = 0.001$ ). La diminution en T2 par rapport à T0 était significativement plus importante au niveau du groupe expérimental comparé au groupe contrôle ( $p = 0.020$ ).

### Comparaison de la PGM

#### Comparaison au cours du temps

La PGM a significativement changé au niveau du groupe expérimental au cours du temps ( $p = 0.017$ ). La PGM a progressivement augmenté de T0 à T2 ( $p = 0.004$ ).

Au niveau du groupe contrôle, la PGM a significativement augmenté de T0 à T2 ( $p = 0.048$ ). (Fig. 10)

#### Comparaison entre les groupes

À T1 (par rapport à T0), la PGM a significativement augmenté de  $0.207 \pm 0.559$  mm au niveau du groupe expérimental et a significativement augmenté de  $0.174 \pm 0.576$  mm au niveau du groupe contrôle. L'augmentation en T1 par rapport à T0 n'était pas significativement différente entre les deux groupes ( $p = 0.836$ ).

À T2 (par rapport à T0), la PGM a significativement augmenté de  $0.345 \pm 0.614$  mm au niveau du groupe expérimental ( $p = 0.004$ ), et a significativement augmenté de  $0.261 \pm 0.620$  mm au niveau du groupe contrôle

( $p = 0.048$ ). Bien que l'augmentation en T2 par rapport à T0 fût plus importante au niveau du groupe expérimental, mais la différence n'a pas été significative entre les deux groupes ( $p = 0.887$ ).

VarREC À T1/T0, dans le groupe expérimental, 27.6% des sites ont présenté une récession gingivale, 6.9% ont présenté un gain et 65.5% ont gardé une position gingivale stable.

À T1/T0, dans le groupe contrôle, 26.1% des sites ont présenté une récession gingivale, 8.7% ont présenté un gain et 65.2% ont gardé une position gingivale stable.

La différence n'a pas été significative entre les 2 groupes ( $p > 0.05$ ).

À T2/T0, dans le groupe expérimental, 34.4% des sites ont présenté une récession gingivale, 3.4% ont présenté un gain et 62.1% ont gardé une position gingivale stable.

À T2/T0, dans le groupe contrôle, 26% des sites ont présenté une récession gingivale, 4.3% ont présenté un gain et 69.6% ont gardé une position gingivale stable.

La différence n'a pas été significative entre les 2 groupes ( $p > 0.05$ ).

Comparaison du FMPS Le FMPS n'a pas significativement changé au cours du temps ( $p = 0.804$ ).

Comparaison du BOP Le BOP n'a pas significativement changé entre T0 et T1 ( $p = 0.916$ ) mais a significativement diminué entre T1 et T2 ( $-p\text{-value} = 0.033$ ) (Fig. 11).

Description de la douleur, de la brûlure et de la sensibilité Brûlures 93.3% des patients n'ont senti aucune brûlure et 6.7% ont reporté un score de 1/10.

#### Douleurs :

46.7% des patients n'ont senti aucune douleur, 6.7% ont reporté un score de 1/10, 33.3% ont reporté un score de 2/10, 6.7% ont reporté un score de 4/10 et 6.7% ont reporté un score de 5/10.

#### Sensibilité :

Aucun patient n'a reporté une sensibilité post-opératoire.

73.3% n'ont reporté aucune sensibilité per-opératoire, 13.3% ont reporté un score de 1/10, 6.7% un score de 2/10 et 6.7% un score de 4/10.

### Discussion

Cette étude prospective est un essai clinique contrôlé, randomisé, double aveugle « split mouth » qui a évalué les effets cliniques de l'aPDT en tant qu'adjuvant au traitement conventionnel non chirurgical chez 15 patients non-fumeurs, utilisant l'ICG dans la phase de maintenance parodontale.

Tous les patients ont été examinés avant le début du traitement puis à 3 et à 6 mois par un seul opérateur calibré.

Le modèle d'étude double aveugle, permet d'éviter le biais de suivi qui se rapporte à la différence de prise en charge entre le groupe contrôle et le groupe expérimental. Dans la présente étude, le patient et l'opérateur 1 sont aveugles vis-à-vis du site expérimental et du site contrôle. Cela signifie que l'hygiène du patient n'est pas affectée par la subjectivité en faveur du site expérimental ainsi que la réévaluation réalisée par l'opérateur 1, du fait qu'ils ignorent les sites expérimentaux et les sites contrôles.

Le modèle d'étude « split mouth », permet d'éviter le biais d'attrition qui est dû à des différences entre les groupes initiaux et les groupes finaux, liés à des interruptions de traitement ou à des sorties de l'essai clinique. Ces biais peuvent avoir lieu dans les modèles d'étude parallèles.

Afin d'éviter le biais de durée et pour pouvoir comparer l'évolution de la parodontite chronique dans le temps entre les 2 groupes, la présente étude a été réalisée sur une période de 6 mois.

En effet, une durée de 3 mois est suffisante pour observer l'effet du traitement sur le parodonte mais demeure insuffisante pour analyser l'évolution du traitement, avec le temps, en termes de paramètres parodontaux. Pour cela, une durée de 6 mois semble être suffisante afin de tirer des conclusions plus pertinentes sur l'efficacité du traitement à court et à très moyen termes.

Pour avoir une reproductibilité des mesures, un guide acrylique a été réalisé. Il permet la standardisation de la position de la sonde parodontale durant les séances de réévaluation. Le niveau d'attache clinique mesuré serait donc relatif (RCAL) puisqu'il n'est pas mesuré de la jonction amélo-cémentaire jusqu'au fond de la poche parodontale, mais d'une limite définie au niveau du guide acrylique et jusqu'au fond de la poche.

Dans la présente étude, un gain d'attache clinique est observé à 3 et à 6 mois dans le groupe expérimental. Un gain d'attache est observé à 3 mois

dans le groupe contrôle, mais il n'y avait pas une différence significative à 6 mois.

Le gain d'attache à 3 mois n'est pas significatif entre les 2 groupes. Mais, il est significativement plus important dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle à 6 mois. Le gain d'attache à T2 par rapport à T0 est donc plus important dans le groupe expérimental.

La PD a diminué avec le temps dans le groupe expérimental (à 3 mois et à 6 mois).

Elle a diminué dans le groupe contrôle jusqu'à 3 mois. Elle n'a pas significativement varié à 6 mois. Mais, il y avait une différence significative entre T2 et T0.

Il n'y avait pas de différence significative à 3 mois entre les groupes. La diminution à 6 mois était donc plus importante dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle.

Le gain d'attache et la diminution de la PD dans le groupe contrôle sont expliqués par le fait que le D/S seul chez les patients atteints de parodontite chronique est un traitement efficace à lui seul pour réduire la PD et améliorer le niveau d'attache clinique (CAL) [46].

Les patients qui ont été inclus dans notre étude étaient dans la phase de maintenance parodontale. La phase initiale a été réalisée par des résidents en médecine dentaire, en deuxième cycle (5<sup>ème</sup> année). Durant la sélection des patients, l'opérateur 1, qui est un résident en parodontologie, a réalisé un D/S chez les patients inclus. À T0 le D/S des poches sélectionnées a été repris par l'opérateur 2, qui est plus expérimenté, juste avant l'application de l'aPDT.

Ce D/S répétitif professionnel pourra expliquer l'amélioration des paramètres parodontaux à 3 mois dans le groupe contrôle et dans le groupe expérimental.

Le gain d'attache significatif et la diminution significative de la profondeur de poches à 6 mois dans le groupe expérimental sont probablement dû à l'effet de l'aPDT, puisqu'en revanche

le changement n'a pas été significatif dans le groupe contrôle à 6 mois.

L'amélioration intergroupe à 6 mois en faveur du groupe expérimental montre que l'aPDT utilisant l'ICG en une seule application, a probablement un effet à long terme.

Ces résultats sont en désaccord avec l'étude de Srikanth et coll. (2015) [18] dans laquelle l'effet de l'ICG en tant qu'adjuvant au traitement non chirurgical a été évalué chez 30 patients non-fumeurs atteints de parodontite chronique dans un modèle « split mouth » sur une période de 6 mois. Le groupe aPDT a montré un changement significatif en termes de CAL et de PD par rapport au D/S seul à 3 mois. Ce désaccord peut être dû aux variations initiales significatives de CAL et de PD entre les groupes à T0.

En revanche, ces résultats sont également en désaccord avec l'étude de Kolbe et coll. (2014) [47] dans laquelle l'effet de l'aPDT (bleu de méthylène) réalisée en une seule application a été évalué dans la phase de maintenance parodontale dans un modèle « split mouth » chez 22 patients non-fumeurs atteints de parodontite chronique sur une période de 6 mois. Cette étude ne révèle aucune différence entre l'aPDT et le D/S en termes d'amélioration de CAL et de PD, cela peut être dû à la différence de nature du photosensibilisateur utilisé et la différence de la longueur d'onde du laser (660nm).

Al-Zahrani et coll. (2011) [43] ont comparé l'effet de l'aPDT (bleu de méthylène) en une seule application en tant qu'adjuvant au traitement conventionnel dans le traitement de la parodontite chronique chez 20 patients fumeurs, à l'effet du D/S dans un modèle « split mouth » à court terme (3 mois). Les résultats montrent qu'il y a eu une réduction de la PD et un gain d'attache à 3 mois plus important dans le groupe expérimental que dans le groupe contrôle.

Ces résultats sont en accord avec les résultats de la présente étude, à l'exception de la différence significative entre le groupe expérimental et le groupe contrôle à 3 mois. Cela peut

être dû au fait que les patients inclus sont des fumeurs, à la différence de nature du photosensibilisateur utilisé et à la différence de la longueur d'onde du laser (670nm).

Berakdar et coll. (2012) [42] ont comparé l'effet de l'aPDT (bleu de méthylène) en une seule application en adjonction au traitement conventionnel, au D/S seul, chez 22 patients non-fumeurs atteints de parodontite chronique sur une période de 6 mois dans une étude « split mouth ». Dans le groupe D/S + aPDT, la PD a significativement diminué par rapport au groupe contrôle à 6 mois et il y a eu un gain d'attache significativement plus important dans le groupe expérimental relativement au groupe contrôle à 6 mois. Ces résultats sont en accord avec les résultats de l'étude actuelle.

Dans l'étude de Braun et coll. (2008) [41] l'effet de l'aPDT (chlorure de phénothiazine, 'Helbo Photodynamic Systems') en tant que traitement adjuvant au traitement conventionnel a été évalué dans la phase initiale dans une étude « split mouth » à court terme (3mois) chez 20 patients non-fumeurs. Il y a eu une réduction de PD et un gain d'attache significatifs dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle.

Ces résultats sont en accord avec les résultats de l'étude actuelle. Pourtant la différence significative entre le groupe expérimental et le groupe contrôle à 3 mois est en désaccord avec les résultats de l'étude actuelle. Cela peut être dû à la différence de nature du photosensibilisateur utilisé et à celle de la longueur d'onde du laser (660nm), au fait que le traitement est réalisé dans la phase initiale et non pas dans la phase de maintenance parodontale et à la différence du temps d'exposition (10 secondes/site).

Dans l'étude de Campos et coll. (2013) [36], l'effet de l'aPDT (bleu de méthylène) en tant que traitement adjuvant au traitement conventionnel a été évalué en une seule application durant la phase de maintenance parodontale dans une étude « split

mouth » à court terme (3mois) chez 13 patients non-fumeurs. Il y a eu une réduction de PD et un gain d'attache significatifs dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle à 3 mois. Ces résultats sont en accord avec les résultats de la présente étude, à l'exception de la différence significative entre le groupe expérimental et le groupe contrôle à 3 mois. Cela peut être dû à la différence de la nature du photosensibilisateur utilisé et de la longueur d'onde du laser (660nm) et à la différence du temps d'exposition (60 secondes/site).

Cappuyns et coll. (2012) [38] ont évalué l'effet de l'aPDT (chlorure de phénothiazine - Helbo Blue®) en tant que traitement adjuvant au traitement conventionnel, le laser diode (Elexxion®) en tant qu'adjuvant au D/S et le D/S seul dans une étude « split mouth ». L'étude a inclus 32 patients atteints de parodontite chronique fumeurs et non-fumeurs sur une période de 6 mois, dans la phase de maintenance parodontale ; les résultats n'ont pas montré de différences significatives en termes de CAL et PD, ce qui est en désaccord avec la présente étude. Cela peut être attribué à l'inclusion de patients fumeurs et non-fumeurs, la nature différente du photosensibilisateur utilisé et la longueur d'onde du laser (660 nm).

Chondros et coll. (2009) [35] ont comparé l'effet de l'aPDT (chlorure de phénothiazine) en une seule application en adjonction au traitement conventionnel, au D/S seul chez 24 patients. Les participants étaient des fumeurs et non-fumeurs, atteints de parodontite chronique dans la phase de maintenance parodontale sur une période de 6 mois, dans une étude parallèle ; les résultats ont montré une amélioration intra-groupe de PD et de CAL à 3 mois et à 6 mois, mais pas de différences significatives entre les groupes à 3 et à 6 mois. Ces résultats sont partiellement en accord avec la présente étude. La différence réside en l'amélioration intra-groupe à 6 mois dans le groupe contrôle et

l'absence de différence significative dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle à 6 mois. Le désaccord peut être dû à l'inclusion de patients fumeurs et non-fumeurs, au modèle d'étude parallèle qui est différent du modèle de la présente étude, à l'utilisation d'un photosensibilisateur d'une autre nature, à la différente longueur d'onde du laser (670nm) et à la différence du temps d'exposition (60 secondes/dent).

Christodoulides et coll. (2008) [48], ont comparé l'effet de l'aPDT (chlorure de phénothiazine) en une seule application en adjonction au traitement conventionnel, au D/S seul, chez 24 patients fumeurs et non-fumeurs atteints de parodontite chronique sur une période de 6 mois, dans une étude parallèle. Il y a eu une amélioration intra-groupe de la PD et de CAL à 3 mois et à 6 mois, mais pas de différences significatives entre les groupes à 3 et à 6 mois. Ces résultats sont partiellement en accord avec la présente étude, la différence réside en l'amélioration intra-groupe à 6 mois dans le groupe contrôle et l'absence de différence significative dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle à 6 mois. Le désaccord peut être dû à l'inclusion de patients fumeurs et non-fumeurs, au modèle d'étude parallèle qui est différent du modèle de la présente étude, à l'utilisation d'un photosensibilisateur d'une autre nature, à la différente longueur d'onde du laser (670nm) et à la différence du temps d'exposition (60 secondes/dent). Pourtant l'étude de Christodoulides et coll. [48] est en accord avec l'étude de Chondros et coll. [35] puisque ces 2 études ont inclus le même nombre de patients (24), fumeurs et non-fumeurs, utilisant le même photosensibilisateur, activé par un laser diode avec la même longueur d'onde (670nm), dans un modèle parallèle sur une durée de 6 mois.

Lulic et coll. (2009) [40], ont comparé l'effet de l'aPDT (chlorure de phénothiazine) en cinq applications durant 2 semaines en adjonction au traitement conventionnel, au D/S avec

laser non activé, chez dix patients fumeurs et non-fumeurs dans la phase de maintenance parodontale, dans une étude parallèle, il y a eu une réduction significative de PD et un gain d'attache significatif dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle à 6 mois. Ces résultats sont en accord avec la présente étude.

Les types de photosensibilisateurs, les dispositifs d'application de lumière, la puissance des dispositifs, les longueurs d'onde et la durée d'exposition varient selon les études. Et ces différences peuvent interférer avec les résultats cliniques, entravant les comparaisons directes entre les études.

De plus, l'utilisation de l'aPDT en une seule application ou en applications répétées, l'inclusion des molaires dans certaines études et l'inclusion des fumeurs, peuvent interférer avec les résultats cliniques, rendant la comparaison difficile.

En effet, les poches parodontales associées à des atteintes furcatrices et à des dents multiradiculées, réagissent moins favorablement au D/S que les poches sur d'autres sites (non molaires) [49,50].

D'autre part, Rieder et coll. (2004) [51] ont mis en évidence une relation dose-dépendante entre le tabagisme et l'augmentation des poches résiduelles chez les sujets sous traitement parodontal. Pour cela, afin d'éliminer l'effet de confusion du tabac, nous avons opté à inclure des patients non-fumeurs, ce qui a probablement influencé positivement les résultats cliniques, même pour une seule application d'aPDT.

D'autres moyens ont été évalués dans le but du traitement de la parodontite chronique.

Tomasi et coll. (2008) [52] ont démontré que la doxycycline (doxycycline gel-8.8%) administrée localement comme adjuvant au débridement mécanique lors de la phase de maintenance parodontale chez 32 patients, n'améliorait pas la réduction de la PD et le gain d'attache clinique, comparativement au débridement mécanique seul.

En fait, une revue systématique a révélé que la majorité des études utilisant des agents antimicrobiens locaux, tels que la tétracycline, la minocycline, le métronidazole et la chlorhexidine, en complément au D/S dans le traitement de la parodontite, ont montré des améliorations cliniques mineures ou non significatives [53].

Dans la présente étude, les résultats montrent une différence de 0.509 mm de gain d'attache clinique à 6 mois en faveur du groupe expérimental. Ces résultats ressemblent aux résultats de l'étude de Paolantonio et coll. dans laquelle l'effet d'une puce de chlorhexidine placée en sous-gingivale a été évaluée en adjonction au D/S sur une période de 6 mois dans une étude « split mouth ». Les résultats montrent une différence de 0.5 mm de gain d'attache clinique à 6 mois en faveur du groupe chlorhexidine + D/S [54]. Cependant, même si les résultats sont statistiquement significatifs, reste à voir leur signification clinique.

La PGM a été mesurée d'un point de référence au niveau du guide acrylique jusqu'à la gencive marginale. La PGM a significativement augmenté avec le temps dans le groupe expérimental ainsi que dans le groupe contrôle. Le changement de la PGM n'est pas significatif entre les 2 groupes, bien qu'elle ait significativement changé en intra-groupe avec le temps.

La position de la gencive à 3 et à 6 mois, dans la majorité des sites dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle est restée stable. La minorité des sites a présenté un « creeping attachment » et entre 26% et 34.4% des sites ont présenté une récession.

La différence n'a pas été significative entre les 2 groupes à 3 mois et à 6 mois ( $p > 0.05$ ).

Ces résultats sont en accord avec l'étude de Braun et coll. (2008) [41], dans laquelle la différence de récession gingivale entre les 2 groupes n'était pas significative à 3 mois.

Un niveau d'hygiène acceptable a été maintenu par les patients tout au long de l'étude, avec une moyenne de FMPS variable entre 19% et 21.53%,

sans différence statistiquement significative.

Ceci peut être expliqué par le fait que les patients inclus dans l'étude sont déjà passés par la phase initiale dans laquelle un enseignement d'hygiène rigoureux a été réalisé, et ont une hygiène acceptable qui ne peut varier largement.

Cela est en accord avec l'étude de Kolbe et coll. (2014) [47], dans laquelle les variations de l'indice de plaque n'ont pas été statistiquement significatives tout au long de l'étude (T0 : 29.20 38.02, trois mois : 28.09 30.72, six mois : 25.73 22.12).

Il n'y avait pas de changement significatif du BOP à 3 mois, mais il a significativement diminué à 6 mois.

La diminution du BOP dans la présente étude s'accompagne d'une diminution de l'inflammation parodontale [55].

Une force de sondage standardisée est importante, dans le but d'éviter les mesures fausses positives [56]. Par conséquent, un sondage à type de balayage léger de la poche parodontale a été réalisé par un seul opérateur calibré pour évaluer le BOP afin d'éviter la différence de pression de sondage entre les opérateurs. Idéalement, une sonde calibrée en termes de pression serait un meilleur moyen pour l'évaluation du BOP, mais le calibrage de l'opérateur I (AS) est considéré suffisant pour éviter les biais de mesures.

La grande majorité des patients n'avaient pas présenté de brûlure en per-opérateur. Presque la moitié des patients avaient présenté une douleur en per-opérateur ; le score de douleur maximale était de 5/10 chez un seul patient.

En per-opérateur, la majorité des patients n'avaient pas de sensibilité et le score maximale était de 4/10 chez un seul patient, alors qu'en post-opérateur aucun patient n'a reporté une sensibilité.

Cela signifie que la morbidité était négligeable et que l'aPDT dans la phase de maintenance parodontale ne nécessite pas d'anesthésie préalable.

Ceci est en accord avec les conclusions tirées de l'étude de Kolbe et coll. [47].

Ces résultats hétérogènes prouvent que la douleur associée aux soins dentaires est une réaction subjective fortement influencée par certains facteurs tels que le sexe, la personnalité et surtout des expériences de soins dentaires antérieures [57].

Malgré certaines limitations, cette étude est caractérisée par son modèle (étude prospective, contrôlée, double aveugle, randomisée), la standardisation de la réévaluation clinique par le biais d'un guide acrylique individualisé pour le positionnement de la sonde parodontale, la singularité et la calibration de l'opérateur responsable de l'évaluation clinique, la singularité de l'opérateur responsable de l'application laser + ICG, la comparabilité statistique des 2 groupes à T0 et l'inclusion des patients ayant arrêté les bains de bouche contenant des agents antimicrobiens depuis 2 mois et les antibiotiques depuis 3 mois.

## Conclusion

Avec les limitations de la présente étude, on peut conclure que l'aPDT utilisant l'ICG, en une seule application, en tant qu'adjuvant au traitement conventionnel durant la phase de maintenance parodontale pourra être bénéfique en termes de paramètres parodontaux dans le traitement de la parodontite chronique chez les patients non-fumeurs à moyen terme (6 mois).

Cette technique est considérée non-invasive et ne nécessite aucune anesthésie préopératoire.

Bien que la différence des paramètres cliniques évalués soit statistiquement significative, l'amélioration clinique semble être légère. Ce qui remet en question l'utilité quotidienne de cette approche clinique du fait de son coût élevé et de sa faible efficacité clinique.

D'autres études cliniques, englobant un échantillon plus important, des patients fumeurs, non-fumeurs

et anciens fumeurs, seraient nécessaires afin de tirer des conclusions pertinentes.

Il serait intéressant d'évaluer l'effet de l'aPDT utilisant l'ICG en tant qu'adjuvant au traitement conventionnel durant la phase de maintenance parodontale en plusieurs applications cliniques (1 application tous les 3 mois) dans une étude parallèle (pour tirer de meilleures conclusions se rapportant aux FMPS, BOP et EVA entre les groupes), à plus long terme (12 mois) et de réaliser une évaluation microbiologique au court du temps (afin d'évaluer l'effet de l'ICG sur les parodontopathogènes), dans 4 groupes différents, D/S (contrôle), D/S + laser seul, D/S + photosensibilisateur seul, D/S + aPDT (ICG).

## Références

1. Consensus Report: Chronic Periodontitis. 1999 International Workshop for a Classification of Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol* 1999;4:38.
2. Panos P, Mariano S, Nurcan B. 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.
3. Cobb CM. Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol*. 1996 Nov;1(1):443-90.
4. Greenstein G. Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *J Am Dent Assoc*. 2000 Nov;131(11):1580-92.
5. Rabbani GM, Ash MM Jr, Caffesse RG. The effectiveness of subgingival scaling and root planing in calculus removal. *J Periodontol*. 1981 Mar;52(3):119-23.
6. Bower RC. Furcation morphology relative to periodontal treatment. Furcation root surface anatomy. *J Periodontol*. 1979 Jul;50(7):366-74.
7. Brayer WK, Mellonig JT, Dunlap RM, Marinak KW, Carson RE. Scaling and root planing effectiveness: the effect of root surface access and operator experience. *J Periodontol*. 1989 Jan;60(1):67-72.
8. 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 Jun ;83(6) :731-43.
9. Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared to subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2013 Mar;40(3):227-41.
10. Klooster PW, Eber RM, Wang HL, Inglehart MR. Surgical versus non-surgical periodontal treatment: Psychosocial factors and treatment outcomes. *J Periodontol*. 2006 Jul;77(7):1253-60.
11. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol*. 1990 Aug;17(7 (Pt 2)):479-93.
12. Feres M, Haffajee AD, Allard K, Som S, Goodson JM, Socransky SS. Antibiotic resistance of subgingival species during and after antibiotic therapy. *J Clin Periodontol*. 2002 Aug;29(8):724-35.
13. Tianhong D, Ying-Ying H, Michael R H. Photodynamic therapy for localized infections – state of the art. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2009 Sep-Dec;6(3-4): 170–188.
14. Ando Y, Aoki A, Wantanbe H, Ishikawa I. Bactericidal effect of Erbium YAG laser on periodontopathic bacteria. *Lasers Surg Med*. 1996;19(2):190-200.
15. Yamaguchi H, Kobayashi K, Osada R et al. Effects of irradiation of an erbium: YAG laser on root surfaces. *J Periodontol*. 1997 Dec;68(12):1151-5.
16. Schwarz F, Sculean A, Berakdar M, Georg T, Reich E, Becker J. Clinical evaluation of an Er:YAG laser combined with scaling and root planing for non-surgical periodontal treatment. A controlled, prospective clinical study. *J Clin Periodontol*. 2003 Jan;30(1):26-34.
17. Konopka K, Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. *J Dent Res*. 2007 Aug;86(8):694-707.
18. Srikanth K, Chandra RV, Reddy AA, Reddy BH, Reddy C, Naveen A. Effect of a single session of antimicrobial photodynamic therapy using indocyanine green in the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled pilot trial. *Quintessence Int*. 2015 May;46(5):391-400.
19. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Jun 17;90(12):889-905.
20. Sharman WM, Allen CM, van Lier JE. Photodynamic therapeutics: basic principles and clinical applications. *Drug Discov Today*. 1999 Nov ;4(11) :507-517.
21. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol* 2000. 2013 Jun;62(1):218-31.
22. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Graziani F, Gatto R, Monaco A. Adjunctive photodynamic therapy to non-surgical treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2013 May;40(5):514-26.
23. Azarpazhooh A, Shah PS, Tenenbaum HC, Goldberg MB. The effect of photodynamic therapy for periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2010 Jan;81(1):4-14.
24. Haas R, Baron M, Dörtbudak 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 May-Jun;15(3):374-82.
25. Garcez AS, Ribeiro MS, Tegos GP, Núñez SC, Jorge AO, Hamblin MR. Antimicrobial photodynamic therapy combined with conventional endodontic treatment to eliminate root canal biofilm infection. *Lasers Surg Med*. 2007 Jan;39(1):59-66.
26. Boehm TK, Ciancio SG. Diode laser activated indocyanine green selectively kills bacteria. *J Int Acad Periodontol*. 2011 Jul;13(2):58-63.
27. Parker S. The use of diffuse laser photonic energy and indocyanine green photosensitizer as an adjunct to periodontal therapy. *Br Dent J*. 2013 Aug;215(4):167-71.
28. Benson RC, Kues HA. Fluorescence properties of indocyanine green as related to angiography. *Phys Med Biol*. 1978 Jan;23(1):159-63.
29. Kogure K, David NJ, Yamanouchi U, Choromokos E. Infrared absorption angiography of the fundus circulation. *Arch Ophthalmol*. 1970 Feb;83(2):209-14.
30. Flower RW, Hochheimer BF. A clinical technique and apparatus for simultaneous angiography of the separate retinal and choroidal circulations. *Invest Ophthalmol*. 1973 Apr;12(4):248-61.
31. Genina EA, Bashkatov AN, Simonenko GV, Odoevskaya OD, Tuchin VV, Altshuler GB. Low-intensity indocyanine-green laser phototherapy of acne vulgaris: pilot study. *J Biomed Opt*. 2004 Jul-Aug;9(4):828-34.
32. Ge L, Shu R, Li Y et al. Adjunctive effect of photodynamic therapy to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Photomed Laser Surg*. 2011 Jan;29(1):33-7.

33. Theodoro LH, Silva SP, Pires JR et al. Clinical and microbiological effects of photodynamic therapy associated with nonsurgical periodontal treatment. A 6- month follow-up. *Lasers Med Sci.* 2012 Jul;27(4):687-93.
34. Luchesi VH, Pimentel SP, Kolbe MF et al. Photodynamic therapy in the treatment of class II furcation: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2013 Aug;40(8):781-8.
35. Chondros P, Nikolidakis D, Christodoulides N, Rössler 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 Sep;24(5):681-8.
36. Campos GN, Pimentel SP, Ribeiro FV et al. The adjunctive effect of photodynamic therapy for residual pockets in single-rooted teeth: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2013 Jan;28(1):317-24.
37. Rühling A, Fanghänel J, Houshmand M et al. Photodynamic therapy of persistent pockets in maintenance patients — a clinical study. *Clin Oral Investig.* 2010 Dec;14(6):637-44.
38. Cappuyns I, Cionca N, Wick P, Giannopoulou C, Mombelli A. Treatment of residual pockets with photodynamic therapy, diode laser, or deep scaling. A randomized, split-mouth controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2012 Sep;27(5):979-86.
39. 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(2):34-8.
40. Lulic M, Leiggenger Görög I, Salvi GE, Ramseier CA, Mattheos N, Lang NP. One-year outcomes of repeated adjunctive photodynamic therapy during periodontal maintenance: a proof-of-principle randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009 Aug;36(8):661-6.
41. 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 Oct;35(10):877-84.
42. Berakdar M, Callaway A, Eddin MF, Ross A, Willershausen B. Comparison between scaling-root-planing (SRP) and SRP/ photodynamic therapy: six-month study. *Head Face Med.* 2012 Apr 5; 8:12.
43. Al-Zahrani M, Austah ON. Photodynamic therapy as an adjunctive to scaling and root planing in treatment of chronic periodontitis in smokers. *Saudi Med J.* 2011 Nov;32(11):1183-8.
44. Kömerik 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 Mar; 47(3): 932–940.
45. 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 Jun;78(6):965-73.
46. 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.
47. Kolbe MF, Ribeiro FV, Luchesi VH, Casarin RC et coll. Photodynamic therapy during supportive periodontal care: clinical, microbiologic, immunoinflammatory, and patient-centered performance in a split-mouth randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2014 Aug;85(8): e277-86.
48. Christodoulides N, Nikolidakis D, Chondros P et coll. Photodynamic therapy as an adjunct to non-surgical periodontal treatment : a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2008 Sep;79(9):1638-44.
49. Pihlstrom BL, Oliphant TH, McHugh RB. Molar and non-molar teeth compared over 6 1/2 years following two methods of periodontal therapy. *J Periodontol.* 1984 Sep;55(9):499-504.
50. Del Peloso Ribeiro E, Bittencourt S, Nociti FH Jr, Sallum EA, Sallum AW, Casati MZ. Comparative study of ultrasonic instrumentation for the non-surgical treatment of interproximal and non-interproximal furcation involvements. *J Periodontol.* 2007 Feb;78(2):224-30.
51. Rieder C, Joss A, Lang NP. Influence of compliance and smoking habits on the outcomes of supportive periodontal therapy (SPT) in a private practice. *Oral Health Prev Dent.* 2004;2(2):89-94.
52. Tomasi C, Koutouzis T, Wennström JL. Locally delivered doxycycline as an adjunct to mechanical debridement at retreatment of periodontal pockets. *J Periodontol.* 2008 Mar;79(3):431-9.
53. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol.* 2005 Aug;76(8):1227-36.
54. Paolantonio M, Dolci M, Perfetti G et al. Effect of a subgingival chlorhexidine chip on the clinical parameters and the levels of alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during the non-surgical treatment of periodontitis. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2008 Jan-Mar;22(1):63-72.
55. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol.* 1990 Nov;17(10):714-21.
56. Lang NP, Nyman S, Senn C, Joss A. Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health. *J Clin Periodontol.* 1991 Apr;18(4):257-61.
57. Williams JM, Murray JJ, Lund CA, Harkiss B, de Franco A. Anxiety in the child dental clinic. *J Child Psychol Psychiatry.* 1985 Mar;26(2):305-10.