



HAL
open science

La thérapie photodynamique en médecine bucco-dentaire

Oussama Kaabar

► **To cite this version:**

Oussama Kaabar. La thérapie photodynamique en médecine bucco-dentaire. Sciences du Vivant [q-bio]. 2012. hal-01739053

HAL Id: hal-01739053

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739053>

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE D'ODONTOLOGIE

ANNEE 2012

THESE

Pour le

DOCTORAT EN CHIRURGIE DENTAIRE

Par

Oussama KAABAR

Né le 13 Juin 1984 à TOULOUSE (31)

<p>LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE EN MEDECINE BUCCO-DENTAIRE</p>

Présentée et soutenue publiquement le

24 Septembre 2012

Examineurs de la Thèse :

P.AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
J.M.MARTRETTE	Maître de Conférences des Universités	Juge
M. ENGELS-DEUTSCH	Maître de Conférences des Universités	Juge
G.DOLIVET	Docteur en Médecine	Juge
F.BDEOUI	Chirurgien-dentiste	Juge

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que
les opinions émises dans les dissertations
qui lui seront présentées
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.*

Administrateur provisoire : Professeur J.P. FINANCE

Doyen : Docteur Jean-Marc MARTRETTE

Vice Doyens : Pr Pascal AMBROSINI Pr François JANOT Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr I. BART Pr S. DURVAUX Pr A. FONTAINE Pr G. JACQUART Pr D. ROZENCWIG Pr M. VIVIER

Doyen Titulaire : Pr J. VAUJ

Sous-section 56-01 Odontologie pédiatrique	Mme	<u>DROZ Dominique (Desprez)</u>	Maitre de Conférences*
	M.	PREVOST Jacques	Maitre de Conférences
Sous-section 56-02 Orthopédie Dento-Faciale	M.	BODQUEL Julien	Assistant
	Mme:	JULHIEN-COSTER Charlotte	Assistante
	Mlle:	PHULPIN Berengere	Assistante
	Mme:	<u>FILLEUL Marie Pierryla</u>	Professeur des Universités*
	M.	BOLENDER Yves	Maitre de Conférences
	M.	EGLOFF Benoit	Assistant
Sous-section 56-03 Prévention, Ep. démologie, Economie de la Santé Odontologie légale	Mlle:	<u>CLEMENT Céline</u>	Maitre de Conférences*
	M.	JANOT Francis	Professeur Contractuel
Sous-section 57-01 Parodontologie	M.	<u>AMBROSINI Pascal</u>	Professeur des Universités*
	Mme:	BISSON Catherine	Maitre de Conférences*
	M.	MILLER Neal	Maitre de Conférences
	M.	PENAUD Jacques	Maitre de Conférences
	M.	GALLINA Sébastien	Assistant
	M.	JOSEPH David	Assistant
Sous-section 57-02 Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique Anesthésiologie et Réanimation	M.	<u>BRAVETTI Pierre</u>	Maitre de Conférences
	M.	ARTIG Jean-Paul	Professeur 1er grade
	M.	VIENNET Daniel	Maitre de Conférences
	M.	WANG Christian	Maitre de Conférences*
	M.	BALLY Julien	Assistant
	M.	BAPTISTA Augusto André	Assistant
	M.	CURIEN Rémi	Assistant
	Mme:	GUILLET Julie	Assistante
Sous-section 57-03 Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M.	<u>WESTPHAL Alain</u>	Maitre de Conférences*
	M.	MARTRETTE Jean-Marc	Maitre de Conférences*
	M.	YASUKAWA Kazutosyo	Assistant Associé
Sous-section 58-01 Odontologie Conservatrice, Endodontie	M.	<u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u>	Maitre de Conférences
	M.	AMORY Christophe	Maitre de Conférences
	M.	MORTIER Eric	Maitre de Conférences
	M.	BALTHAZARD Remy	Assistant
	M.	CUNY Pierre	Assistant
	Mlle:	PECHOUX Sophie	Assistante
Sous-section 58-02 Prothèses (Prothèse conjointe, Prothèse adjointe partielle, Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M.	<u>LOUIS Jean-Paul</u>	Professeur des Universités*
	M.	ARCHIEN Claude	Maitre de Conférences*
	M.	DE MARCH Pascal	Maitre de Conférences
	M.	SCHOLIVR Jacques	Maitre de Conférences
	M.	BARONC Serge	Assistant
	M.	LACZNY Sébastien	Assistant
	M.	MAGNIN Gilles	Assistant
	Mlle:	MONDUN-MARQUES Helene	Assistante
	Mlle:	RIFFAULT Amélie	Assistante
Sous-section 58-03 Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle:	<u>STRAZIELLE Catherine</u>	Professeur des Universités*
	M.	RAPIN Christophe (Sect. 33)	Professeur des Universités*
	Mme:	MOBY Vanessa (Stutzmann)	Maitre de Conférences*
	M.	SALOMON Jean-Pierre	Maitre de Conférences
Mme:	JAVELOT Cécile (Jacquelin)	Assistante Associée	

souligné : responsable de la sous-section * temps plein

Mis à jour le 01.03.2012

A NOTRE PRÉSIDENT ET JUGE,

Monsieur le Professeur Pascal AMBROSINI,

Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy 1
Vice-Doyen au budget et aux affaires hospitalières
Habilité à diriger des recherches
Professeur des Universités
Responsable de la sous-section : Parodontologie

Nous vous remercions pour votre disponibilité et vos bons conseils durant nos études et nos vacances de Parodontologie.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect pour la qualité de votre enseignement tout au long de notre internat.

Qu'il vous assure de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur Jean-Marc MARTRETTE,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lorraine

Docteur en Sciences Pharmacologiques

Maître de Conférence des Universités

Sous section : Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie,
Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie,
Pharmacologie)

*Vous avez accepté très naturellement de participer à notre
jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et
de notre profond respect.*

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur Marc ENGELS-DEUTSCH

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg

Maître de conférences des Universités

Responsable de la Sous-section : Odontologie Conservatrice Endodontie

Nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous témoigner en acceptant de siéger parmi le jury de cette thèse.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre sincère estime.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur Gilles DOLIVET

Docteur en Médecine

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy I

Habilité à Diriger des Recherches

Chirurgien de la face et du cou

Responsable de l'unité d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale

du Centre Alexis Vautrin

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous remercions infiniment pour votre présence et vos conseils pour la rédaction de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE JUGE,

Monsieur le Docteur Fadi BDEOUI

Docteur en Odontologie
Praticien hospitalier

Vous nous faites l'immense plaisir d'accepter de faire partie de notre jury de thèse. Nous vous remercions pour vos conseils et votre accompagnement durant nos études. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A ma famille,

A ma femme,

Tu m'as soutenu pendant tout l'internat et tu m'as témoigné une confiance qui m'a permis d'avancer. Pardonne-moi pour l'indisponibilité que j'ai pu montrer à cause de ma formation. Merci de ton accompagnement, de ton aide et de ton soutien.

A mes parents,

Vous m'avez toujours poussé de l'avant. Aujourd'hui, si j'en suis arrivé là, c'est grâce à vous. J'espère que ce modeste travail vous témoignera de ma profonde gratitude et l'honneur que j'ai d'être votre fils.

A Addine et Fou,

Merci de votre soutien, chacun a sa manière. Cher frère, j'espère pouvoir assister à mon tour à ta soutenance prochainement. Quant à toi, chère sœur, merci d'avoir comblé le vide de nos absences, à Addine et à moi, dues à nos formations. J'espère que nous pourrons te rendre la pareille lorsque tu partiras au Québec.

A mes beaux-parents,

Merci de la confiance que vous me témoignez.

A mes grands-parents,

J'aurais voulu que vous soyez présents pour ce jour si important dans ma vie. Je vous dédie ce travail. Grand-père, ta rigueur, ton amour du travail et de la terre t'honorent. Tu es pour moi un exemple. Grand-mère, ta bienveillance, ton éternel inquiétude pour nous, ta joie et ton sens de l'humour me remplissent le cœur.

A mes oncles et tantes,

Malgré la distance, vous avez toujours été présents pour moi. Merci pour tout.

A mes cousins et cousines,

Vous êtes pour moi plus que des cousins, vous êtes des frères. J'espère que ce pas ouvrira le bal de toute une série de distinctions professionnelles pour chacun d'entre vous.

A Yaya, Romain, Chau, Toto, Ai my et Chris,

Que de temps s'est écoulé depuis la sixième année et nos midis « Nintendo DS » et « pendu » sur le tableau de l'amphi G2 ! Depuis nos looongs retours de Créteil, fatigués, mais heureux de nos journées de stage clinique ! Vous avez été pour moi de vrais piliers pour m'aider à franchir ces années qui n'ont pas toujours été de tout repos.

A Anne-So, Tic et Tac, Aurélie et Julie,

Chères co-internes, merci de m'avoir accueilli à Nancy, d'avoir répondu présente lorsque j'avais besoin de vous. Ça a été un vrai plaisir d'être un garçon entouré de gazelles (comme dirait le Dr. Archien).

A Bérengère et à toute l'équipe du CAV,

J'ai passé un excellent stage. J'ai beaucoup appris. Merci pour tout !

Aux services d'Odontologie des CHR de Thionville et Metz,

Merci aux chefs, les Docteurs Anastasio et Gérard, ainsi qu'à tous les PH, merci au personnel soignant et aux secrétaires, votre enseignement et vos sourires auront fait de mon passage dans vos services des moments d'apprentissage, de découverte de l'Odontologie hospitalière et de bonheur.

A mes co-internes que j'ai rencontrés dans les internats de Metz et Thionville,
J'ai passé d'excellents moments à vos côtés. Merci pour tout.

A tous ceux qui ont croisé mon chemin et qui ont compté pour moi ...

1.	<i>Introduction</i>	19
2.	<i>Principes physiques et Mécanismes d'action</i>	20
A.	BASES MOLECULAIRES DE LA THERAPIE PHOTODYNAMIQUE.....	20
	<i>i. Transitions non radiatives</i>	20
	<i>ii. Transitions radiatives</i>	21
	<i>iii. Autre type de transition</i>	22
B.	SOURCES LUMINEUSES.....	25
C.	PHOTOSENSIBILISANTS.....	28
	<i>i. Historique</i>	28
	<i>ii. Cahier des charges du photosensibilisant idéal[5]</i>	29
3.	<i>Applications en cancérologie buccale</i>	33
A.	INTRODUCTION.....	33
B.	CLASSIFICATION TNM.....	36
C.	PROTOCOLES CLASSIQUES.....	37
	<i>i. Traitement des lésions précancéreuses et des précurseurs du carcinome épidermoïde</i>	37
	<i>ii. Chirurgie</i>	38
	Localisation principale.....	38
	Reconstruction.....	40
	Résultats fonctionnels.....	41
	<i>iii. Radiothérapie</i>	42
	Méthodes d'irradiation.....	43
	• La radiothérapie externe.....	43
	• La curiethérapie.....	43
	Indications de la radiothérapie.....	44
	• Stades précoces (T1,2 - N0 : Stades I et II).....	44
	• Stades localement avancés (Stades III et IV).....	45
	• Indications de la radiothérapie postopératoire.....	46
D.	CONSEQUENCES DE LA RADIOTHERAPIE SUR LA CAVITE BUCCALE.....	46
4.	<i>Chimiothérapie</i>	49
5.	<i>Photosensibilisant</i>	50

A.	HISTORIQUE.....	50
B.	PRINCIPE D’ACTION	53
C.	PROPRIETES PHYSICOCHIMIQUES D’UN PHOTOSENSIBILISANT	54
	<i>i. Propriétés spectrales.....</i>	54
	<i>ii. Coefficient d’extinction molaire</i>	55
	<i>iii. Hydrosolubilité/Liposolubilité</i>	55
	<i>iv. Photobleaching « Blanchiment »</i>	56
D.	LE PHOTOSENSIBILISANT IDEAL.....	56
6.	<i>Photosensibilisants utilisés en cancérologie buccale</i>	58
7.	<i>Mécanismes d’éradication tumorale après PDT.....</i>	61
A.	EFFETS DIRECTS	61
B.	EFFETS INDIRECTS : REACTIONS IMMUNITAIRES, INFLAMMATOIRES ET EFFETS ANTI-VASCULAIRES[16]	63
	• Effet immunitaire et inflammatoire.....	65
	• Effet anti vasculaire	66
8.	<i>Données expérimentales.....</i>	68
A.	LESION OU AFFECTION POTENTIELLEMENT MALIGNE	68
	<i>i. Définition.....</i>	68
	<i>ii. Données expérimentales sur les lésions potentiellement malignes</i>	69
	1. <i>Études in vivo</i>	69
	• Sélectivité de la photothérapie dynamique	69
	• Prévention des récives	71
	• Action de la Photothérapie dynamique sur un modèle de hamster	72
	2. <i>Études cliniques.....</i>	74
B.	TUMEURS DEBUTANTES.....	76
	<i>i. La photothérapie dynamique est-elle un traitement alternatif adapté pour les cancers précoces de la tête et du cou ?.....</i>	83
C.	TUMEURS AVANCEES	85
	<i>i. Photothérapie dynamique à l’aide de photosensibilisants de première génération.....</i>	85
	<i>ii. Photothérapie dynamique à l’aide de photosensibilisants de deuxième génération.....</i>	87

iii.	<i>Avis de la HAS</i>	89
1.	Intérêt de santé publique attendu :	90
2.	Place dans la stratégie thérapeutique.....	91
D.	TUMEURS RECIDIVANTES	92
1.	<i>L'illumination interstitielle</i>	92
E.	AUTRES TYPES DE CANCER.....	95
9.	<i>Effets indésirables</i>	96
10.	<i>Controverses</i>	98
11.	<i>Application sur les lésions buccales d'origine infectieuse</i>	99
A.	INTRODUCTION.....	99
B.	PHOTOSENSIBILISANTS	100
i.	<i>Cahier des charges du photosensibilisant idéal</i>	100
ii.	<i>Photosensibilisants disponibles</i>	101
➤	Les dérivés phénothiaziques	101
➤	Cyanines et merocyanines	102
➤	Dérivés Macrocycliques	103
•	Porphyrines et dérivés porphyriques.....	103
•	Phthalocyanines.....	103
➤	Photosensibilisants naturels	104
•	Les psoralènes	104
12.	<i>Lésions d'origine virale</i>	104
A.	HERPES.....	104
i.	<i>Etiopathologie</i>	104
ii.	<i>Arsenal thérapeutique</i>	105
iii.	<i>Données expérimentales</i>	107
13.	<i>Conclusion</i>	111
14.	<i>Lésions d'origine fongique</i>	112
A.	CANDIDOSES.....	112
i.	<i>Etiopathologie</i>	112
ii.	<i>Arsenal thérapeutique classique</i>	112

iii.	<i>Données expérimentales</i>	114
	In vitro	114
	In vivo	116
	Clinique.....	117
15.	<i>Affections bactériennes</i>	118
A.	BACTERIES GRAM POSITIF ET NEGATIF	118
i.	<i>Structure membranaire</i>	118
ii.	<i>Principe d'action</i>	120
	➤ Pénétration du photosensibilisant dans la bactérie.....	120
	➤ Mécanismes d'inactivation bactérienne	121
	➤ Mécanisme d'action des dérivés phénothiaziques	123
iii.	<i>Sélectivité</i>	124
B.	MALADIES PARODONTALES	125
i.	<i>Etiopathologie</i>	125
ii.	<i>Traitement non chirurgical</i>	129
iii.	<i>Données expérimentales</i>	132
	➤ Etudes in vitro	132
	➤ Etudes in vivo	135
	➤ Etudes cliniques	137
	Parodontite agressive	138
	Parodontite chronique.....	139
	Maintenance parodontale	144
	Comparaison photothérapie dynamique vs DSR	144
	La photothérapie dynamique en traitement adjuvant au DSR	145
iv.	<i>Conclusion</i>	145
C.	ENDODONTIQUE.....	146
i.	<i>Bactéries responsables</i>	146
ii.	<i>Résultats des traitements actuels</i>	148
iii.	<i>Données expérimentales</i>	150
	➤ Données ex vivo	150

➤	Effet de la photothérapie dynamique sur <i>E. faecalis</i>	152
➤	Données cliniques	153
D.	LESIONS CARIEUSES	157
i.	<i>Limites des traitements actuels</i>	158
ii.	<i>Données expérimentales</i>	159
➤	Etudes in vitro	159
➤	Etudes cliniques	161
E.	PERI IMPLANTITE	162
i.	<i>Etiopathologie</i>	162
ii.	<i>Traitements actuels</i>	163
➤	Traitement non chirurgical.....	163
➤	Traitement chirurgical.....	165
iii.	<i>Apports de la Photothérapie dynamique</i>	167
16.	<i>La PACT est-elle une technique sûre ?</i>	171
17.	<i>Autres applications</i>	174
A.	LICHEN PLAN	174
i.	<i>Etiopathologie</i>	174
ii.	<i>Traitements actuels</i>	174
iii.	<i>Données expérimentales</i>	175
18.	<i>Perspectives et directions futures</i>	176
A.	NOUVELLES STRATEGIES EN PDT.....	176
i.	<i>Photothérapie dynamique à 2 photons (PDT à 2 photons)</i>	176
ii.	<i>PDT métronomique</i>	177
iii.	<i>Balises moléculaires</i>	178
iv.	<i>Nanotechnologie en PDT[4, 142]</i>	179
v.	<i>Internalisation photochimique</i>	181
B.	DIAGNOSTIC DES LESIONS POTENTIELLEMENT MALIGNES GRACE A L'UTILISATION DE FLUORESCENCE INDUITE PAR LE 5-ALA	
	184	
➤	Introduction	184

➤	Principe de la photodétection.....	185
➤	Historique du diagnostic par fluorescence.....	187
➤	Piste de recherches.....	187
i.	<i>Résultats</i>	188
ii.	<i>Comparaison avec d'autres méthodes de diagnostic</i>	189
➤	Autofluorescence.....	189
iii.	<i>Comparaison des combinaisons de techniques basées sur la fluorescence avec des nouvelles techniques d'imagerie dans la détection de tumeur.</i>	190
➤	Bleu de toluidine.....	190
➤	Dérivés de l'hématoporphyrine	192
➤	Tétracyclines.....	192
c.	CONTROVERSES.....	193
19.	<i>Conclusion</i>	194
20.	<i>Bibliographie</i>	195
21.	<i>Table des matières</i>	207

La thérapie photodynamique en médecine bucco-dentaire

1. Introduction

La thérapie photodynamique ou PDT (PhotoDynamic Therapy) est préconisée dans le traitement de certaines maladies dermatologiques, ophtalmologiques et en oncologie. Celle-ci associe l'action conjuguée d'une molécule photoactivable (agent photosensibilisant ou photosensibilisateur, PS), de la lumière et de l'oxygène. Cette thérapie se distingue de la photochimiothérapie qui n'implique pas l'oxygène et de la photothérapie utilisant les propriétés intrinsèques de la lumière.

Les applications de la photothérapie dynamique en médecine bucco-dentaire sont de plus en plus nombreuses: traitement du cancer buccal, traitements des infections bactériennes, virales et fongiques, et le diagnostic photodynamique de la transformation maligne des lésions buccales. La photothérapie dynamique a montré un potentiel dans le traitement de la leucoplasie buccale, du lichen plan, et du cancer de la tête et du cou. La chimiothérapie photodynamique antimicrobienne (PACT) a été efficace dans le traitement des infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales

La photothérapie dynamique représente une nouvelle approche thérapeutique dans la gestion des biofilms oraux[2]

L'objectif de ce travail est de faire le point sur l'état de la recherche fondamentale et clinique sur les possibilités actuelles et les applications potentielles de la photothérapie dynamique en médecine bucco-dentaire, d'identifier les limites et les obstacles persistants à l'utilisation de ce procédé qui a fait ses preuves dans plusieurs autres domaines de la médecine.

2. Principes physiques et Mécanismes d'action

Le principe de la photothérapie dynamique, s'il est simple à énoncer, masque une réalité beaucoup plus complexe. Il s'agit d'un procédé permettant de détruire un tissu d'origine tumorale ou une pathologie non maligne par l'action conjointe d'une molécule photosensibilisante et d'une illumination par une source laser.

Ce genre de technique demande de réunir deux éléments : une molécule photosensibilisante ayant des propriétés physicochimiques optimales pour l'indication recherchée et une source laser avec des fibres adaptées pour transporter la lumière à l'endroit voulu ;

De plus, une connaissance de la pharmacocinétique de la molécule est indispensable, car c'est d'elle que dépend, en grande partie, le protocole d'illumination. [3]

a. Bases moléculaires de la thérapie photodynamique

La thérapie photodynamique implique l'utilisation d'un agent photosensibilisant coloré capable de produire des espèces réactives de l'oxygène (reactiv oxygen species (ROS) suite à une irradiation lumineuse. Ainsi, lorsqu'un agent photosensibilisant coloré absorbe un photon, un électron passe de son état basal à un état électroniquement excité qui renvoie de l'énergie à travers trois voies :

i. Transitions non radiatives.

Elles n'impliquent pas de photons. Les espèces à l'état excité relarguent l'excès d'énergie sous forme de chaleur par 3 processus :

- Relaxation vibrationnelle (R) : la molécule excitée diminue son énergie vibrationnelle dans un seul état électronique. Il s'agit d'une relaxation d'un état vibrationnel excité

vers un état vibrationnel plus stable. Le processus implique la dissipation d'énergie de la molécule vers ses voisines.

- Conversion interne (IC) : se produit quand un état vibrationnel peut se coupler avec un état vibrationnel d'un état de spin de plus basse énergie, généralement suivi par une relaxation vibrationnelle.
- Conversion intersystème (ISC) : Il s'agit d'une transition entre deux états électroniques avec un état de nombre de spin différent, généralement suivi par une relaxation vibrationnelle.

ii. Transitions radiatives.

Les espèces excitées redistribuent l'excès d'énergie grâce à une radiation électromagnétique.

Elle se divise en deux types de procédés :

- Fluorescence (F): émission spontanée de radiation suite à une transition entre deux états électroniques avec le même nombre de spin.
- Phosphorescence (P): émission spontanée de radiation suite à une transition entre deux états électroniques avec des nombres de spins différents

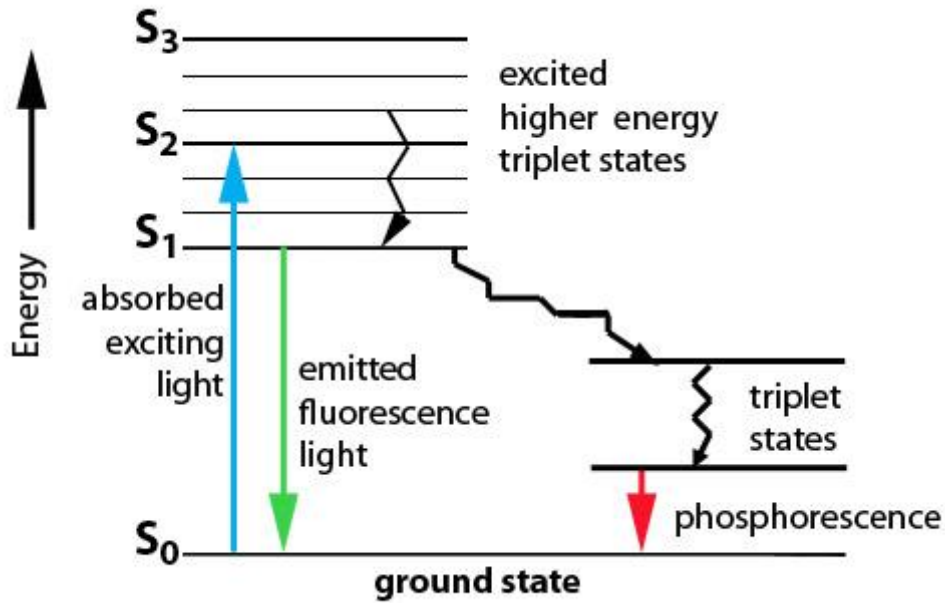
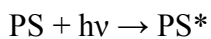


Figure 1 Diagramme de Jablonski

iii. Autre type de transition.

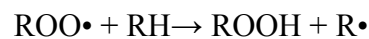
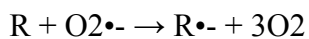
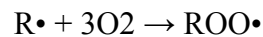
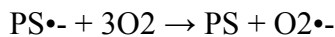
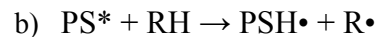
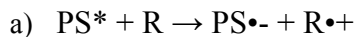
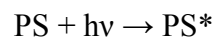
Les molécules à l'état excité peuvent subir des réactions photochimiques ou photophysiques ou une photosensibilisation.

La photosensibilisation est le processus par lequel une altération photophysique ou photochimique se produit sur une entité moléculaire (A) à la suite d'une absorption initiale de radiation par une autre entité appelée photosensibilisant (PS). Cela peut être schématiquement représenté ainsi :

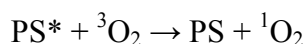
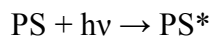


Lorsque les molécules d'oxygène sont impliquées dans la photosensibilisation, ce processus est alors appelé " action photodynamique " et deux mécanismes sont alors possibles :

- ✓ Mécanisme de Type I : le photosensibilisant (PS) dans son état excité singulet ou triplet réagit avec un substrat via (a) un transfert d'électron ou (b) l'abstraction d'hydrogène pour donner des radicaux qui réagissent facilement avec de l'oxygène pour former des radicaux peroxydes, et à son tour initier une chaîne de réaction radicalaire.



- ✓ Mécanisme de Type II : Dans ce processus, le sensibilisant dans son état excité (généralement dans son état triplet) transfère son énergie à une molécule d'oxygène à un état électronique de base, la réaction résulte en un photosensibilisant à un état de base et un singulet d'oxygène (1O_2), espèce hautement réactive de l'oxygène envers les substrats riches en électrons tels que les alcènes, les noyaux aromatiques, les phénols, les amines et les thioéthers.



En général, dans les milieux biologiques, l'effet photodynamique intervient simultanément par l'intermédiaire de ces 2 mécanismes. L'importance relative de l'un de ces mécanismes sur l'autre dépend, entre autres facteurs du substrat, de la concentration en oxygène, et de la distance entre photosensibilisant et substrat. Toutefois, l'ensemble de ces mécanismes peut produire une photooxydation de biomolécules particulières, comme les acides aminés, les bases nucléiques et les lipides, ce qui peut entraîner des altérations de protéines, de l'ADN et des membranes, c'est-à-dire, conduire à la mort cellulaire.[1]

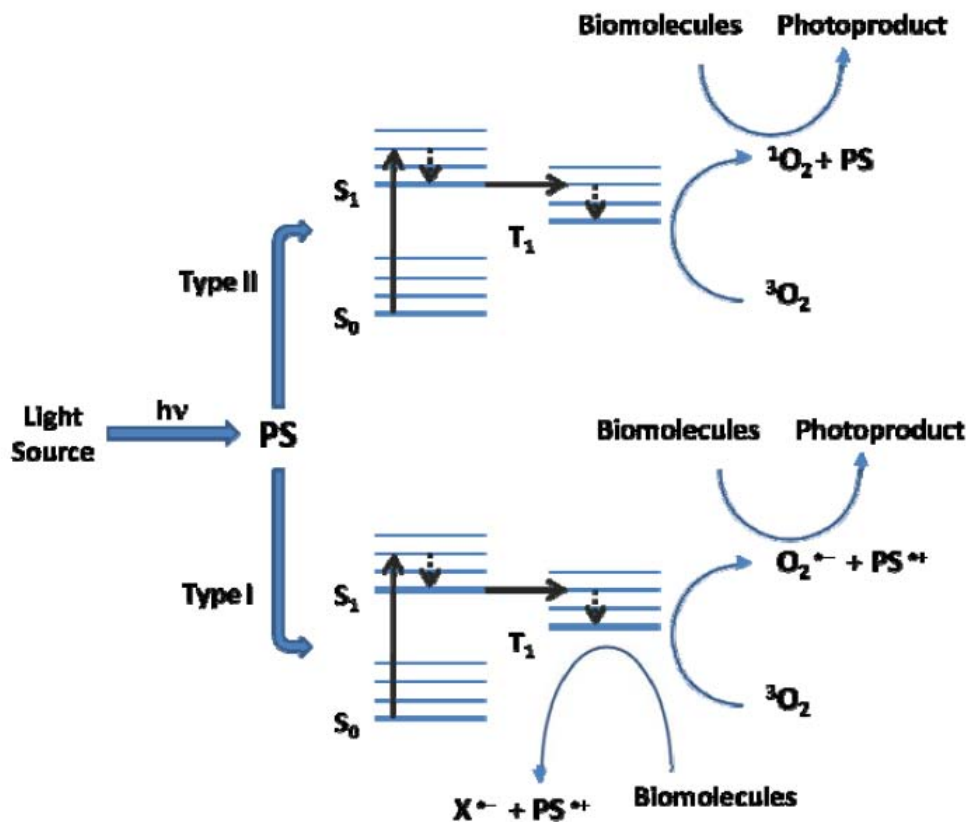


Figure 2 Mécanismes de générations d'espèces réactives de l'oxygène par combinaison de lumière, d'un photosensibilisant et d'oxygène à l'état de base (non excité). Le photosensibilisant (S_0) de bas stade est irradié avec une lumière visible produisant alors un photosensibilisant à l'état excité (S_1). La relaxation de S_1 peut se faire vers un état de triplet excité (T_1), générant alors des radicaux libres (mécanisme de type I) et/ou de l'oxygène singulet (mécanisme de type II).

b. Sources lumineuses

La thérapie photodynamique nécessite une source de lumière qui va activer le photosensibilisant grâce à une exposition à une lumière visible de faible puissance à une longueur d'onde spécifique. La lumière bleue pénètre moins efficacement à travers les tissus, alors que les radiations rouges et infrarouges pénètrent plus profondément (cf. Figure 3 Propagation de la lumière à travers les tissus). La fourchette comprise entre 600 et 1200 nm est souvent appelée fenêtre optique des tissus. Bien que la lumière de longueur d'onde proche de 800 nm puisse générer de l'oxygène singulet, les longueurs d'onde plus grandes ont une énergie insuffisante pour initier une réaction photodynamique [4]. Par conséquent, la plupart des photosensibilisants sont activés par une lumière rouge comprise entre 630 et 700 nm de longueur d'onde, permettant une pénétration de la lumière de 0,5 cm (à 630 nm) à 1.5 cm (à ~ 700 nm). Cela permet de limiter la profondeur de nécrose et/ou d'apoptose et définit l'effet thérapeutique.

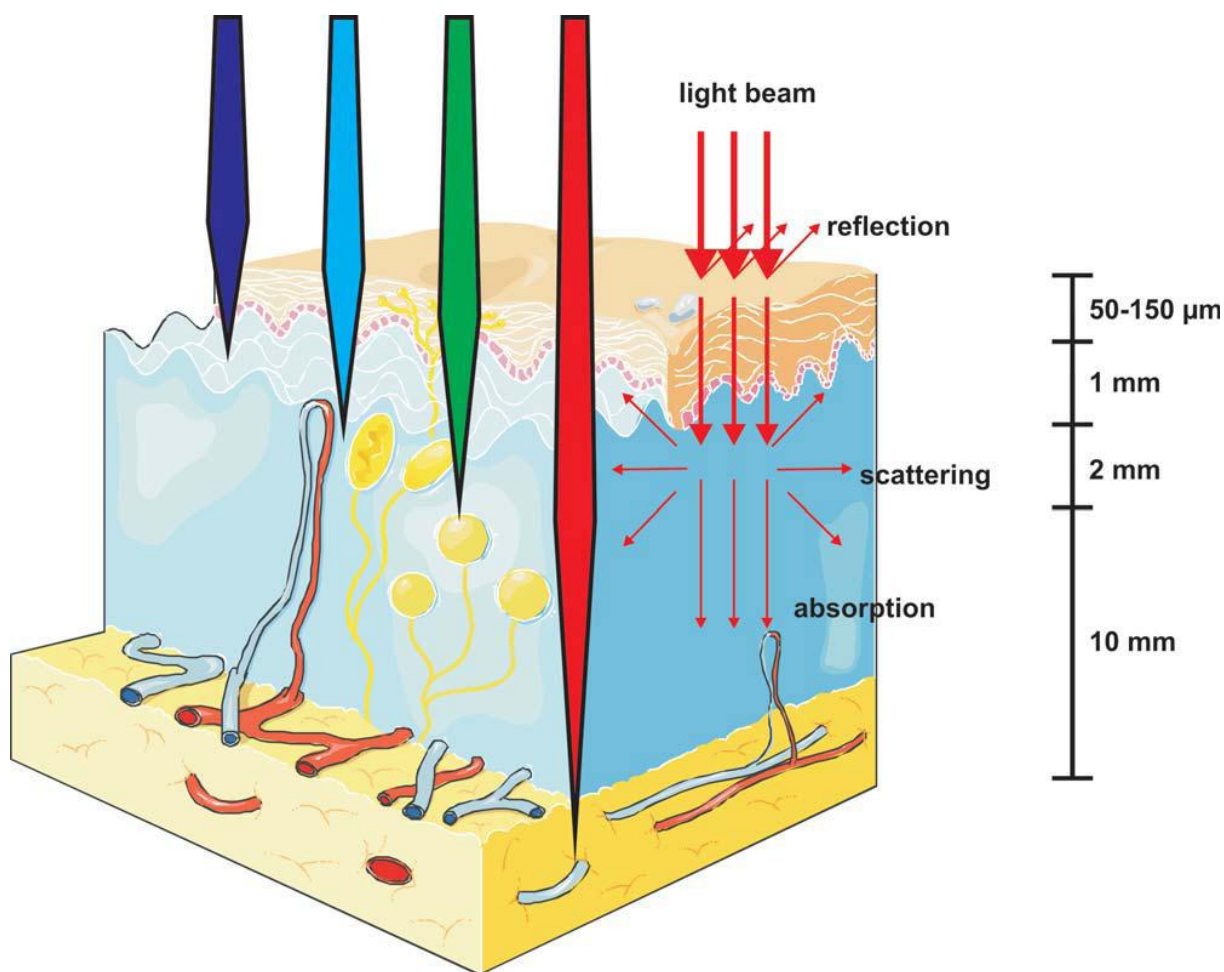


Figure 3 Propagation de la lumière à travers les tissus [4]

Il en résulte que les volumineuses tumeurs solides ne peuvent être uniformément illuminées, à cause de la profondeur limitée de pénétration de la lumière. La dose totale de lumière, les taux de dose, et la profondeur de destruction varient avec chaque tissu traité et chaque photosensibilisant.

Dans le passé, l'activation des photosensibilisants était obtenue grâce à une variété de sources de lumière, comme les lasers argon ou neodymium:yttrium aluminium garnet (Nd/YAG) à colorants pompés, les lasers potassium titanyle phosphate (KTP), et les lasers à vapeur d'or ou de cuivre. Tous ces systèmes de laser sont complexes et chers. Actuellement les systèmes de diode laser, faciles d'utilisation et de transport et peu onéreux sont utilisés de façon prédominante. Pour le traitement de plus grandes surfaces, des sources de lumière non

cohérentes, comme les filaments de tungstène, le quartz halogène, les arcs de xénon, les lampes à métal halide, et les lampes sodium phosphore sont utilisées. L'avantage des lasers à colorants est de pouvoir ajuster la longueur d'onde ; en revanche, ils sont volumineux, coûteux et délicats à utiliser expliquant ainsi le développement des lasers à diode, connus sous le nom de diodes (light emitting diode [LED]), plus simples d'emploi, moins encombrants et tout à fait adaptés à la pratique médicale. Ils ne sont, en revanche, pas ajustables au niveau de la longueur d'onde, et ne conviennent qu'à la molécule pour laquelle ils ont été conçus. Ces sources de lumière sont bien moins onéreuses, petites, de faible poids et très flexibles.

Les sources utilisées en thérapie photodynamique varient. Elles dépendent de la localisation et de la morphologie de la lésion, mais sont généralement des cathéters de fibre optique dont l'extrémité se termine avec des diffuseurs cylindriques ou des lentilles pour les applications en « terrain plat ». Le champ de lumière produit doit être uniforme permettant un calcul précis de la dose délivrée. L'extrémité de la fibre peut être fabriquée de différentes formes, permettant la diffusion dans toutes les directions ou la concentration en un unique point. Malheureusement, les différentes fibres ne sont pas toujours disponibles et sont très coûteuses. Ainsi, les fibres de diffusion (1 à 5 cm) sont généralement les seules disponibles commercialement, alors que les systèmes de fibre optique qui transmettent la lumière aux lésions sont devenus plus flexibles et plus fiables. Bien que les systèmes modernes de fibre optique et les différents types d'endoscope puissent cibler de façon plus précise quasiment toutes les parties du corps, des fibres de taille et de forme adaptées sont nécessaires pour une illumination plus homogène.

Deux autres enjeux de l'utilisation des sources lumineuses dans la thérapie photodynamique sont : (i) un calibrage précis quelque soit la source de lumière utilisée, et (ii) le contrôle de l'administration de lumière et de médicament. Les équipements qui seraient capables de contrôler simultanément l'administration de lumière et la fluorescence du photosensibilisant

permettraient une avancée majeure de la thérapie photodynamique en tant que traitement clinique routinier.[2]

c. Photosensibilisants

i. Historique

Les traitements utilisant la lumière et les composés activés par la lumière sont référencés dans les temps anciens, et furent utilisés dans le traitement d'une variété de pathologies. Des pommades étaient placées sur des tumeurs cutanées puis exposées à la lumière du soleil, avec de bons résultats. Le prix Nobel décerné en 1903 fut remis à Niels Finsen pour son travail sur la photothérapie. Finsen avait découvert que le traitement à la lumière permettait de contrôler les manifestations cutanées de la tuberculose, une affection très commune à cette époque. De façon similaire, la lumière pouvait traiter d'autres affections comme le rachitisme ou l'hyperbilirubinémie néo natale. L'ajout d'un chimiophotosensibilisant, plutôt que l'utilisation d'un chromophore, fut développé progressivement par les études de Raab, de Jesionek et Von Tappeiner. Dans les travaux initiaux de Raab, ajouter des colorants dans des boîtes de Pétri de paramécies provoquait une mort inexplicée pendant les expérimentations de jour, mais pas pendant celles de nuit. Plutôt que d'ignorer ces constatations, Raab tenta de prouver systématiquement le lien entre la photoactivation de ces colorants et les résultats thérapeutiques. La poursuite des travaux a révélé les bases de la réaction photodynamique utilisant de l'oxygène et de la lumière. Il est intéressant, mais pas surprenant de constater qu'à la même époque, des cas cliniques de porphyrie furent largement décrits avec leur inhérente photosensibilité et ses conséquences. Les bases fondamentales de ces affections furent expliquées comme étant un excès de porphyrines. Pour la plupart, ces constatations cliniques et scientifiques étaient considérées comme des curiosités jusque dans les années 1970 lorsque Dougherty, tout comme Raab, placèrent des agents sensibles, dans des cultures cellulaires

près des fenêtres du laboratoire et notèrent des morts cellulaires de façon significative. Plutôt que de tenir compte des conseils de ses collègues de travail de mettre les cultures à l'abri de la lumière, Dougherty isola et étudia l'agent responsable, qui ne fut autre qu'une porphyrine.[5]

ii. Cahier des charges du photosensibilisant idéal[5]

Afin de critiquer les photosensibilisants disponibles, il est nécessaire de définir le cahier des charges du photosensibilisant idéal. Cependant, le photosensibilisant idéal pourrait varier des cliniciens aux puristes

- Toxicité

Les produits chimiques toxiques ne sont pas souhaitables, autrement les agents pourraient être utilisés comme chimiothérapeutiques. De plus, le métabolisme des photosensibilisants ne doit pas créer de nouveaux sous-produits toxiques.

- Mutagénicité /cancérogénicité

Le photosensibilisant ne devrait pas guérir une maladie si cela en crée une autre

- Élimination

Le déplacement du photosensibilisant lors de son élimination devrait être d'utilité clinique. Il peut être souhaitable de retraiter un patient sans avoir à réadministrer le photosensibilisant, sa demi-vie doit donc être conséquente.

- Sélectivité/cible

Il peut être bénéfique qu'un photosensibilisant s'accumule dans les tissus cibles de façon sélective. Cela suppose de choisir correctement la cible de l'illumination et de l'activation. Les cibles intracellulaires, comme les membranes mitochondriales, vont entraîner une mort intracellulaire programmée par apoptose. Lorsque les membranes cellulaires ou les vaisseaux sanguins sont pris pour cible, il y aura mort cellulaire par un phénomène de nécrose. La nécrose fait intervenir une cascade de cytokine avec des conséquences systémiques. La cible des destructions est importante et peut avoir des conséquences cliniques. Ce fait peut être exploité afin de créer des vaccins de photothérapie dynamique et ainsi profiter soit de la réponse systémique, soit d'une réponse apoptotique très sélective [6]. De plus, l'action des photosensibilisants peut être conjuguée, par exemple, à un système de transport, à des anticorps monoclonaux, des sources radioactives, etc. afin d'améliorer spécificité et capacité destructrice (cf Perspectives et directions futures).

- Activation

Une activation fiable à travers une longueur d'onde lumineuse appropriée est nécessaire afin d'empêcher les accidents de traitement.

- Précaution d'exposition à la lumière du soleil

Dans certaines indications, les photosensibilisants sont amenés à se distribuer à la peau, il est donc nécessaire de prendre des précautions quant au degré d'exposition au soleil. Idéalement, cela se mesurerait en heures ou en jours et non en semaines ou en mois.

- Administration

Elle doit pouvoir se faire par plusieurs modes : topique, per os, par inhalation ou en intra vasculaire, selon la situation clinique. Dans tous les cas, une toxicité minimale (c'est-à-dire, hypotension, réaction allergique) et la facilité d'administration sont des caractéristiques pertinentes.

- Indications

Serait-il préférable de disposer de molécules très spécifiques pour des indications médicales spécifiques (c'est-à-dire une famille de photosensibilisants avec des indications spécifiques) ou une molécule qui agit sur la plupart des affections ?

- Fiabilité

Même le meilleur photosensibilisant théorique doit atteindre sa cible et ne s'activer que lorsqu'il le faut. Autrement, il est presque inutile.

- Indolore

Comme la photothérapie dynamique se fait en ambulatoire et ne présente habituellement pas besoin d'une sédation, un photosensibilisant qui induirait une douleur pendant et après le traitement ne permettra pas de soins ambulatoires avec succès.

- Traitement ambulatoire

Un traitement ambulatoire est plus agréable au patient que l'hospitalisation. C'est également plus rentable. Comme le coût de traitement joue un rôle important dans la prise de décision du patient, le maintenir moins coûteux que d'autres thérapeutiques est important.

- Disponibilité

Le photosensibilisant doit être disponible commercialement et reconstituable par une pharmacie locale plutôt que par des sous laboratoires spécialisés.

- Coût

Un coût prohibitif de la molécule empêcherait une large utilisation.

- Sûreté

Idéalement, l'administration du photosensibilisant ne doit pas susciter d'inquiétude au thérapeute. Le photosensibilisant ne doit pas provoquer de morbidité importante telle que des accidents vasculaires ou des infarctus, etc.

- Biochimie

Les photosensibilisants solubles dans l'eau traversent facilement le corps. Avec des modifications chimiques, des photosensibilisants peuvent être synthétisés avec des transporteurs appropriés pour permettre une utilisation clinique.

- Longueur d'onde

De grandes longueurs d'onde d'activation permettent une pénétration tissulaire plus profonde. Une activation à 400 nm permet une pénétration à une profondeur de 1 mm. À 630 nm, la pénétration atteint 10 mm de profondeur. Ce qui suppose que la lumière pénètre dans les tissus normaux et les tissus tumoraux de façon similaire, ce qui n'est cliniquement pas le cas.

- Capacité d'intégration dans l'arsenal thérapeutique

Un photosensibilisant idéal pourra être utilisé en conjonction avec d'autres formes de traitement comme la chirurgie, la radiothérapie, et la chimiothérapie. Un photosensibilisant qui empêcherait l'utilisation de ces autres thérapeutiques ne serait pas utilisable.

- Tolérance

Avec une dosimétrie disponible limitée, des photosensibilisants hautement actifs devraient permettre un surdosage de traitement. Les photosensibilisants les moins actifs doivent être encore plus tolérants vis-à-vis d'un excès d'illumination.

- Transparence

Le photosensibilisant idéal devrait être facilement administrable et en toute sécurité, cibler les structures appropriées, éviter les tissus normaux, être activé au besoin jusqu'à ce que la structure en question soit détruite puis s'éliminer tout seul sans causer de dommages permanents au reste du corps. Il devrait permettre au praticien de savoir si l'objectif a été atteint et le guider si ce n'était pas le cas.

3. Applications en cancérologie buccale

a. Introduction

En 2005, l'incidence mondiale du carcinome épidermoïde de la tête et du cou était d'environ 640 000 [7]. Avec une estimation en 2008 s'élevant à 16 000 nouveaux cas par an, les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) se situent au cinquième rang des cancers les plus fréquents en France [8].

Les traitements de base pour les stades précoces des carcinomes de la tête et du cou sont la chirurgie, la radiothérapie, incluant la radiochirurgie et la radiothérapie conformationnelle à modulation d'intensité (RCMI), ou une association de chirurgie et de radiothérapie. Dans les stades précoces, la chirurgie et la radiothérapie donnent de bons taux de succès, mais ils sont souvent associés à des préjudices esthétiques et fonctionnels.

La chirurgie des carcinomes épidermoïdes nécessite de larges marges d'excision et, à cause de la proximité des différentes structures anatomiques dans la tête et le cou, des dommages aux structures adjacentes ou sous-jacentes peuvent causer des déficits de degrés variés, comme des perturbations de l'occlusion dentaire, des difficultés à parler, des baisses de la mobilité de la langue et des gênes à la déglutition.

Dans les tumeurs plus avancées nécessitant de plus grandes excisions, les pertes de substances doivent être reconstruites avec des lambeaux libres ou pédiculés, qui peuvent causer encore plus de morbidité et la formation de disgracieuses cicatrices.

La radiothérapie peut aussi être associée à de considérables complications à court et long terme, comme la xérostomie, les mucites, les dysgueusies et plus de lésions carieuses. La toxicité à long terme se manifeste par une fibrose radio induite et peut engendrer des dysphagies et des difficultés à parler, à aspirer et à finir un repas. Dans certains cas plus extrêmes, des fibroses musculaires et sous-cutanées, des ulcérations, des dysphagies et des ostéoradionécroses de la mandibule peuvent apparaître.

Un autre inconvénient de la radiothérapie est la longue durée du traitement, de 6 à 7 semaines. Un tel programme appelant un planning prolongé, nécessitant des visites quotidiennes chez le radiothérapeute, est contraignant, en particulier pour les personnes âgées et n'est souvent pas réalisable dans les pays en voie de développement. Les effets aigus et tardifs de la radiochimiothérapie sont de nature similaire, mais de plus grande intensité que pour une

radiothérapie seule. La radiothérapie radicale et la radiochimiothérapie ne peuvent généralement être utilisées qu'une seule fois, ce qui constitue un inconvénient en cas de récurrence ou de seconde localisation dans le champ irradié.

Les cancers de la tête et du cou sont souvent accompagnés d'une seconde localisation synchrone ou métachrone dans le tractus aérodigestif. 4 % par an des patients avec un cancer de la cavité buccale, de l'oropharynx, de l'hypopharynx et du larynx développent un second néoplasme, plus fréquemment un carcinome du tractus aérodigestif.

Il en résulte que le risque de développer un second cancer est de 20 à 30 % après un traitement radical d'un premier cancer de la tête et du cou. Le traitement de ces lésions peut être compromis par les effets d'un précédent traitement radical.

Une chirurgie de sauvetage sur le même site est difficile ou même dans certains cas impossible, à cause de la progressive perte tissulaire. La réirradiation augmente le risque d'effets néfastes, car les tissus alentour ont déjà reçu la dose tolérable maximale de radiations ionisantes. Cela met en évidence la nécessité de nouvelles alternatives de traitement. À cet égard, la PDT semble un bon candidat.

Depuis 1988, la thérapie photodynamique a été activement étudiée dans divers essais cliniques. Cette thérapie a été approuvée pour des traitements cliniques aux États unis, au Canada, dans l'Union Européenne, et au Japon pour plusieurs indications oncologiques incluant les carcinomes précoces et obstruant de l'œsophage, les carcinomes de l'estomac, de l'arbre trachéo-bronchique et le carcinome récurrent de la vessie. Cette thérapie a aussi été approuvée aux États-Unis pour le traitement de la dégénérescence maculaire et la kératose actinique. D'importants essais cliniques ont mis en évidence d'excellents résultats avec la thérapie photodynamique pour les carcinomes baso-cellulaires et les carcinomes épidermoïdes de la peau et l'œsophage du Barrett. De plus, des essais cliniques ont montré une grande

efficacité de la thérapie photodynamique en traitement curatif des carcinomes précoces et récurrents de la tête et du cou, incluant la cavité buccale, le pharynx, le nasopharynx, la peau et le larynx.[9]

Après avoir rappelé le protocole classique des traitements actuels des cancers buccaux, nous nous attarderons à explorer les apports de la thérapie photodynamique dans ce cadre.

b. Classification TNM

Tout au long de notre exposé, nous utiliserons, afin de distinguer les différents stades de la maladie cancéreuse, la classification TNM, dont voici un rappel :

T- tumeur primitive

- Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 : pas de signes de tumeur primitive
- Tis : carcinome in situ-non invasif
- T1 : taille \leq à 2 cm dans sa plus grande dimension
- T2 : taille $>$ à 2 cm et \leq à 4 cm dans sa plus grande dimension
- T3 : taille $>$ à 4 cm dans sa plus grande dimension
- T4 : tumeur ayant envahi les structures voisines

N- Adénopathies régionales

- Nx : renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N0 : pas de signes d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
- N1 : ganglion homolatéral unique \leq à 3 cm
- N2a : ganglion homolatéral unique $>$ à 3 cm mais \leq à 6 cm

- N2b : ganglions homolatéraux multiples \leq à 6 cm
- N2c : ganglions bilatéraux ou controlatéraux \leq à 6 cm
- N3 : ganglion $>$ à 6 cm

M-métastases à distance

- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0 : pas de métastases
- M1 : présence de métastase (s) à distance.

c. Protocoles classiques

i. Traitement des lésions précancéreuses et des précurseurs du carcinome épidermoïde

En général, l'exérèse est effectuée sous anesthésie locale au bistouri à lame en un temps, ou quelquefois en plusieurs temps si elle est très étendue ou si elle chevauche plusieurs zones anatomiques (par exemple commissure labiale et régions rétro-commissurale et jugale).

Les autres moyens d'exérèse (bistouri électrique, électrocoagulation, cryothérapie, lasers) sont déconseillés, car ils occasionnent une destruction partielle ou totale de la lésion, ne permettant pas un examen histologique complet de la pièce d'exérèse, avec contrôle de ses limites.

Certes, la chimiothérapie guérit la plupart des carcinomes verruqueux et ce traitement, lourd et agressif, est éventuellement envisagé lorsqu'il paraît souhaitable d'obtenir une réduction tumorale avant l'exérèse chirurgicale.

Quant à la radiothérapie, elle doit être formellement déconseillée, car elle peut accélérer la transformation maligne de la lésion traitée et/ou favoriser l'apparition ou l'évolution de lésions précancéreuses sur le reste de la muqueuse buccale irradiée.[10]

ii. Chirurgie

La chirurgie peut être réalisée par voie externe ou par voie endoscopique.

La chirurgie carcinologique doit permettre une exérèse complète de la tumeur avec des marges de sécurité (résection en tissu sain) tout en visant au maximum à préserver la fonction de l'organe atteint. Le curage ganglionnaire peut être plus ou moins étendu, uni ou bilatéral, fonctionnel ou radical selon le siège de la tumeur primitive et le stade de la maladie.

Selon la topographie et l'étendue de la résection, une reconstruction est souvent nécessaire.

Une trachéotomie provisoire et/ou une alimentation par sonde entérale peuvent être nécessaires.

Le traitement conventionnel pour le cancer de la tête et du cou comprend de la chirurgie et de la radiothérapie. La chirurgie reste le traitement de choix pour la gestion des cancers buccaux, car la radiothérapie radicale est associée à de considérables effets locaux secondaires comme la xérostomie, mais aussi un risque d'osteoradionécrose pour les tumeurs proches de la mandibule qui ne peut être sous-estimé. Cependant, comme avec la plupart des traitements des cancers, il y a eu une évolution vers une utilisation accrue des chimio-radiothérapies concomitantes dans le cadre d'une stratégie de préservation des organes. [11]

Localisation principale

Approximativement un tiers des patients présentant des tumeurs de type carcinome épidermoïde présente un cancer de stade précoce. La chirurgie peut alors être la seule

modalité de traitement. La localisation principale est traitée principalement à travers une approche péri-orale et une large exérèse locale de la tumeur avec une marge clinique d'un centimètre de tissu sain environnant. L'ajout d'un régime de chimio-radiothérapie en post-opératoire est assez rare et dépend principalement de la présence de caractéristiques histopathologiques suspectes. Le schéma d'invasion tumoral, l'infiltration péri neurale et une réponse lymphocytaire faible de l'hôte sont considérés comme des facteurs prédictifs significatifs et indépendants des récives locales et de la survie globale, même en tenant compte du statut de marge. Il a été préconisé que les patients avec un score élevé dans l'évaluation des risques histopathologiques bénéficient de modalités de traitement supplémentaire. Globalement, le pronostic des patients atteints de cancers buccaux à un stade précoce est excellent avec des taux de guérison attendus de 65 % à 80 %.

Deux tiers des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou présentent un cancer au stade avancé. Ce groupe de patient constitue un challenge chirurgical puisque la tumeur s'étend à plus d'une localisation de la cavité buccale et/ou à une extension régionale dans le cou vers les ganglions lymphatiques cervicaux. L'exérèse chirurgicale se base sur :

- Accessibilité de la tumeur permettant une exérèse suffisante
- Éviter les incisions cutanées visibles
- Accès à la reconstruction du défaut résultant

Alors que les facteurs influençant le choix de l'approche chirurgicale sont :

- Site de la tumeur primitive (antérieur/latéral/central/postérieur)
- Taille et volume tumoral
- Proximité de la tumeur à la mandibule ou au maxillaire
- Proximité de la tumeur à la peau extérieure.

Mise à part l'exception des métastases distantes, la présence de métastases ganglionnaires cervicales est le facteur le plus défavorable indépendant du pronostic chez ces patients. La chirurgie cervicale a évolué du curage ganglionnaire radical au curage ganglionnaire modifié et sélectif. En parallèle, le concept de biopsie du ganglion sentinelle (GS) évolue également comme une procédure dans les stades précoces I / II des cancers buccaux. Les critères de succès du ganglion sentinelle incluent :

- L'identification des ganglions sentinelles chez 90 % des patients
- La proportion des patients dont les ganglions sentinelles contiennent des métastases devrait correspondre à celui du curage sélectif (20 à 30 %, selon la population des patients et la taille des tumeurs).
- Le taux de faux négatifs (les patients avec des ganglions sentinelles négatifs qui développent une récurrence) devrait être négatif à 5 %.

Reconstruction

Les objectifs de toute méthode de reconstruction suivant une chirurgie d'exérèse buccale sont :

- La couverture des plaies externes
- Création d'une cavité buccale stable
- Restauration osseuse
- Reprise d'une alimentation buccale
- Restauration dentaire
- Cosmétique

Il existe plusieurs moyens de classer les lambeaux de reconstruction pour la cavité buccale. La composition du lambeau est une façon fiable et simple de définir des lambeaux de plusieurs sites distants :

- fascio-cutané (lambeau radial antébrachial lambeau de face antéroexterne de cuisse
- myocutané (lambeau de grand dorsal, lambeau de grand droit et grand pectoral),
- composite – lambeau associant une composante osseuse et de tissus mous (fibula, scapula ...)

Résultats fonctionnels

La reconstruction après exérèse chirurgicale de volumineuses tumeurs buccales et de l'oropharynx est communément réalisée avec le transfert de tissus libre et dans une moindre mesure avec des lambeaux régionaux pédiculés. L'étendue et la nature de la dysphagie dépendent principalement de la localisation de la tumeur et de sa taille et moins du type de reconstruction utilisé. La radiothérapie et la chimio-radiothérapie post opératoire peuvent être nécessaires et peuvent alors produire un effet cumulatif négatif sur la déglutition

[12]

À titre indicatif, les interventions standard de ces cancers sont présentées dans le tableau ci-dessous. Ce glossaire précise, pour chaque intervention, les structures anatomiques d'exérèse et ses éventuelles séquelles fonctionnelles (phonation, déglutition, trachéotomie).

Topographie tumorale	Chirurgie	Reconstruction	Séquelles		
			Phonation	Déglutition	Trachéotomie
Langue					
▪ Bord libre	- Glossectomie partielle	Non	Non	Non	Non
▪ Latéral	- Hémi-glossectomie	+/-	Non	Non	Non
▪ Médiane	- Glossectomie subtotale	Oui	+/-	Non	+/-
▪ base	- Basiglossectomie	Oui	Oui	Oui	Oui transitoire
Plancher buccal					
▪ sillon pelvi-lingual	- Pelviglossectomie	Oui	Oui	+/-	rarement
▪ plancher	- Pelvectomie	+/-	+/-	+/-	Non
Tumeur gingivomandibulaire					
	- Mandibulectomie * +/- BPTM **	Oui			+/-

Figure 4 Collège de la Haute autorité de Santé (Novembre 2009). GUIDE - AFFECTION LONGUE DURÉE- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique-Cancer des voies aérodigestives supérieures.

iii. Radiothérapie

Durant les trois dernières décennies, l'évolution des connaissances et le développement de nouvelles technologies en radiobiologie ont permis de réaliser des avancées remarquables, tant au niveau de la compréhension de la maladie cancéreuse que sur ses techniques de traitement.

Le principe de la radiothérapie est l'application à des fins thérapeutiques de rayons X à haute énergie capables de provoquer une altération de l'ADN cellulaire (des cellules cancéreuses dont la capacité de réparation est largement inférieure à celle des cellules saines). La dose d'irradiation délivrée est mesurée en grays (Gy). Plus la dose d'irradiation est délivrée de manière fractionnée, plus elle est biologiquement efficace. La dose délivrée est généralement de 1,8 à 2 Gy par jour, à raison de 5 jours par semaine pour une dose totale délivrée en fin de traitement pouvant varier de 45 à 70 Gy. Dans certains cas, la dose d'irradiation devra être augmentée (au moins 63 Gy) en raison de certains critères pathologiques pouvant augmenter le risque d'échec : les irradiations post-chirurgicales, les limites d'exérèse positives à la présence de cellules tumorales, les nombreuses adénopathies cervicales.

La radiothérapie est couramment utilisée après résection chirurgicale quand il existe un risque significatif de présence de résidus cellulaires tumoraux microscopiques, lorsque la pièce excisée présente des limites marginales positives à la présence de cellules tumorales, lorsqu'il y a implication de l'os ou du cartilage, lorsqu'il y a invasion des tissus mous cervicaux, lors d'une invasion tumorale péri-neurale ou vasculaire rétrograde et lorsqu'il y a diffusion ganglionnaire extra-capsulaire.

Méthodes d'irradiation

•*La radiothérapie externe*

Le faisceau de rayonnements est produit par du cobalt 60 et est pointé vers une position prédéterminée sur le patient. Les radiations ionisent les cellules cancéreuses et altèrent leur ADN. Les cellules saines touchées par le faisceau subissent également des modifications, mais elles sont plus aptes à s'autoréparer que les cellules cancéreuses. Les accélérateurs de particules dont les faisceaux sont de plus en plus énergétiques et précis dans leurs contours fournissent une irradiation plus profonde avec un meilleur respect des tissus sains avoisinants. Le XXI^e siècle a vu le développement de la radiothérapie dite conformationnelle 3D grâce à l'essor de l'imagerie médicale, de l'informatique et des équipements. Cette technique permet une irradiation plus ciblée tout en respectant les contraintes de protection des organes critiques.

La radiothérapie conformationnelle s'est enrichie de la modulation d'intensité (RCMI) qui repose sur la variation maîtrisée de la dose au sein même du faisceau. Elle permet de faire varier la forme de la région irradiée pendant le traitement selon une programmation définie à l'avance. C'est la seule technique qui permette de sculpter de façon précise le volume d'irradiation, rendant possible l'irradiation des tumeurs de forme concave, ce qui est irréalisable avec les autres moyens, même avec la radiothérapie conformationnelle 3D. Elle représente un progrès important dans le traitement des tumeurs situées dans des régions complexes telles que les VADS.

•*La curiethérapie*

Elle sera rarement utilisée pour les tumeurs classées T1 et T2 débutantes : le principe est de délivrer une dose de radiation par le biais d'isotopes radioactifs placés dans des zones

localisées à la tumeur et permettant d'épargner les tissus sains environnants. Le dispositif est constitué d'aiguilles de césium 137 ou d'iridium 192 laissées en place durant 8 à 10 jours délivrant une dose de 70 grays.

Ce procédé donne de bons résultats pour les lésions débutantes au niveau des crêtes alvéolaires, de la langue et du plancher buccal. Le patient doit être édenté et présenter une ouverture buccale suffisante à la mise en place du dispositif. Lorsqu'elle sera utilisée, la curiethérapie sera le plus souvent associée à une radiothérapie externe. La proximité de la mandibule constitue une contre-indication à moins de pouvoir la protéger par des écrans plombés pour éviter le risque de radionécrose osseuse, par exemple lors de la curiethérapie d'une tumeur du bord de la langue ou du plancher buccal.

Indications de la radiothérapie

Pour les tumeurs de la cavité buccale, la chirurgie est le traitement de référence. Les indications de la radiothérapie sont réservées à des situations restreintes.

• Stades précoces (T1,2 - N0 : Stades I et II)

- Traitement du site tumoral

La chirurgie est le traitement de première intention.

- ✓ Une curiethérapie exclusive peut être discutée pour les tumeurs bien délimitées, accessibles et à distance de la mandibule.
- ✓ Une radiothérapie postopératoire est indiquée en présence d'un risque élevé de récurrence (voir « Indications de la radiothérapie postopératoire »).

Elle peut être réalisée par une curiethérapie de barrage.

- Prophylaxie ganglionnaire

Le traitement prophylactique est systématique. La chirurgie est indiquée en première intention.

Une radiothérapie est indiquée :

- ✓ Après chirurgie, selon les facteurs de risque de récurrence (voir « Indications de la radiothérapie postopératoire ») ;
- ✓ Systématiquement en l'absence de chirurgie ganglionnaire.

• **Stades localement avancés (Stades III et IV)**

- Traitement du site tumoral

La chirurgie est le traitement de référence de ces tumeurs.

Une radiothérapie externe peut être indiquée :

- ✓ En traitement primaire, pour les tumeurs non résecables et/ou patients non opérables, en association à une chimiothérapie concomitante à base de sels de platine ou de cetuximab ;
- ✓ Ou après chirurgie, en cas de risque élevé de récurrence (voir « Indications de la radiothérapie postopératoire »).
- ✓ La radiothérapie exclusive peut être indiquée chez les patients âgés ou en mauvais état général et en cas de contre-indication à la chimiothérapie.

- Traitement des aires ganglionnaires

Ce traitement est systématique.

Une radiothérapie est indiquée :

- ✓ Après chirurgie, selon les facteurs de risque de récurrence (voir « Indications de la radiothérapie postopératoire ») ;

- ✓ Systématiquement en l'absence de chirurgie ganglionnaire.

• Indications de la radiothérapie postopératoire

En cas de traitement primaire de la tumeur par chirurgie, une radiothérapie postopératoire du site primitif et/ou des aires ganglionnaires cervicales doit systématiquement être discutée en cas de risque élevé de récurrence.

Les facteurs de risque à considérer incluent :

- ✓ Pour l'irradiation du site primitif : les stades T avancés, une marge de résection positive, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou d'une infiltration péri-nerveuse.
- ✓ Pour l'irradiation des aires ganglionnaires : toute atteinte ganglionnaire, en particulier en cas de rupture capsulaire, d'adénopathies multiples ou > 3 cm.

La présence de l'un ou de plusieurs de ces facteurs doit faire discuter l'indication d'une chimiothérapie concomitante à l'irradiation.

Le délai optimal entre la chirurgie et le début de la radiothérapie est de cinq à sept semaines, en l'absence de toutes complications postopératoires.

d. Conséquences de la radiothérapie sur la cavité buccale

Les réactions tissulaires à une irradiation sont le résultat des effets directs liés à la mort cellulaire et des effets indirects secondaires à la sécrétion de cytokines ou de facteurs de croissance. Ces réactions sont variables, elles dépendent en particulier de la capacité de réparation de l'ADN cellulaire, et de la rapidité du renouvellement cellulaire du tissu

concerné. Il est classique de différencier les réactions tissulaires précoces et tardives, selon leur délai d'apparition après l'irradiation.

- Les effets précoces surviennent pendant le traitement et se poursuivent quelques semaines après la fin de l'irradiation. Ils touchent les tissus à renouvellement rapide, tels que les épithéliums qui expriment leur souffrance lorsque la couche cellulaire basale proliférative n'assure plus le renouvellement des couches épithéliales. Les complications précoces les plus fréquentes pendant une irradiation des VADS sont l'épithélite, la mucite, les troubles du goût. La xérostomie qui s'installe précocement peut en fonction de la dose d'irradiation prendre un caractère définitif.
- Les effets tardifs, qui prennent parfois la forme de séquelles irréversibles, peuvent s'exprimer des mois, voire des années après la fin de l'irradiation. Ils intéressent des tissus dans lesquels le renouvellement cellulaire est beaucoup plus lent (tissu sous-cutané, tissu graisseux, muscles). Les lésions histologiques sont multiples : fibrose, nécrose, atrophie, anomalies de la vascularisation... Les mécanismes physiopathologiques de développement des effets secondaires tardifs sont complexes et mal connus, ils font probablement intervenir les médiateurs de l'inflammation (cytokines) et les facteurs de croissance. Après destruction des cellules souches par l'irradiation les cellules fonctionnelles des organes ne sont pas renouvelées, et les tissus de soutien sont modifiés : l'accumulation anormale de matrice extracellulaire entraîne le développement progressif d'une fibrose, d'une endartérite oblitérante et de télangiectasies.

Les effets secondaires de la radiothérapie concernent tous les tissus présents dans le champ d'irradiation.

<p>Complications précoces</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Radiomucite des VADS ; • Dermite des zones exposées ; • Candidose oropharyngée ; • Dénutrition
<p>Complications tardives fréquentes :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Xérostomie - Complications locales de la xérostomie, notamment les surinfections candidosiques et l'augmentation du risque de caries • Hyposialie, pathologies dentaires : bilan dentaire semestriel et bonne hygiène orale avec traitements fluorés au long court en prévention des caries ; • Fibrose cervicale ; • Lymphoedème cervical (jabot sous mental) • Hypothyroïdie <p>Plus rares :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Limitation de l'ouverture buccale : • Nécrose des muqueuses jusqu'à ostéoradionécrose mandibulaire, • Sténose carotidienne • Dysphonie ou dysphagie [11]

4. Chimiothérapie

Contrairement à la radiothérapie qui est délivrée localement, la chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse. Selon son indication et sa chronologie dans la stratégie thérapeutique, on distingue trois types de chimiothérapie :

- **la chimiothérapie adjuvante** est administrée aux patients dont la tumeur primaire a déjà été traitée par chirurgie ou radiothérapie. Elle est destinée à traiter une maladie résiduelle qui pourrait exister sous forme de micro-métastases ;
- **la chimiothérapie palliative** a pour objectif de faire régresser ou au moins de ralentir l'évolution de formes avancées, récurrentes ou métastatiques, souvent inaccessibles aux traitements locorégionaux ;
- **la chimiothérapie néo-adjuvante** ou chimiothérapie d'induction est destinée à traiter en première intention des maladies à fort potentiel évolutif pour lesquelles le risque métastatique est au premier plan. Son rôle est de réduire une tumeur localement avancée pour l'amener à la portée des traitements locorégionaux curatifs dans des conditions d'application aussi peu mutilantes que possible. [13]

Il existe plusieurs molécules disponibles dans l'arsenal chimiothérapique. Certaines interagissent directement avec la synthèse de l'ADN par réaction chimique, en modifiant sa structure, ou en la fragmentant : les agents alkylants et apparentés. Les plus importants d'entre eux sont les sels de platine et ses dérivés cisplatine qui interagissent avec différentes macromolécules (ADN, ARN...) en établissant par exemple des liaisons covalentes sur certains des atomes des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, ainsi ils inhibent la

transcription et la réplication de l'ADN entraînant des lésions cellulaires létales. D'autres agissent en amont de la synthèse de l'ADN (antimétabolites) ou en aval d'elle (antimitotiques/poison du fuseau). Le 5-Fluoro-uracile et le méthotrexate (anti pyrimidiques et antifolates, c'est-à-dire analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques qui agissent comme des pièges pour bloquer l'activité enzymatique, et inhiber la synthèse de l'ADN) en sont deux molécules importantes.[10]. Une chimiothérapie comporte en général une association de deux à quatre médicaments donnés simultanément ou séquentiellement en un à cinq jours et par cycle de 25 à 30 jours.

Toutes les molécules utilisées en chimiothérapie endommagent les cellules à renouvellement rapide. Les muqueuses buccales, qui présentent un renouvellement cellulaire important, sont donc vulnérables à ces agents cytotoxiques (induisant mucites et stomatites). La chimiothérapie induit également une baisse des capacités des défenses immunitaires des patients (neutropénie), entraînant une susceptibilité accrue aux infections (locales et systémiques).[13]

5. Photosensibilisant

a. Historique

Les effets thérapeutiques de la lumière sont connus depuis l'Antiquité. Les Égyptiens utilisaient déjà la lumière combinée à des substances naturelles pour traiter des maladies de peau. Ce n'est qu'à la fin du XIXe siècle que le concept de photosensibilisation apparaît lorsqu'Oscar Raab décrit pour la première fois le phénomène phototoxique en associant un colorant (l'acridine) à la lumière. En 1903, Jesionek et von Tappeiner (alors professeur de

Raab) traitent un cancer cutané par application topique d'éosine suivie d'une exposition à la lumière blanche.

En 1904, Tappeiner suppose que l'oxygène est essentiel pour le processus et introduit le terme « d'action photodynamique ». Cette supposition sera confirmée en 1909 par Hasselbach qui rédigera le premier rapport sur le caractère phototoxique de l'hématoporphyrine, un dérivé de l'hème. En 1924, Policard met en évidence la fluorescence spontanée de tumeurs exposées à la lumière ultraviolette, phénomène interprété comme étant dû à l'accumulation de l'hématoporphyrine endogène (biosynthétisée par le corps) dans les cellules tumorales. En 1948, Figge confirme l'affinité de cette substance pour les tissus tumoraux et suggère la possibilité d'utiliser l'hématoporphyrine pour localiser les zones tumorales chez l'homme. En 1955, une série d'expériences réalisées par Schwartz prouve que l'hématoporphyrine commerciale n'est pas un produit pur. Il constate que le produit pur qu'il a isolé est moins sélectif au niveau tumoral que le produit commercial.

En 1961, Lipson propose de purifier l'hématoporphyrine par action d'un mélange d'acide acétique et d'acide sulfurique. Le produit obtenu, appelé HpD pour « Hematoporphyrin Derivative », sera utilisé pour traiter des patients atteints de tumeurs cancéreuses du poumon. Il est constitué d'un mélange complexe de porphyrines. Ce n'est qu'au cours des années 1970, avec les expérimentations de Dougherty, que la Photothérapie dynamique connaît un véritable essor. Des traitements à base d'hématoporphyrine dérivée (HpD) et de lumière rouge ont montré de très bons résultats lors d'études précliniques et cliniques. L'HpD a notamment donné naissance à une fraction enrichie en composés actifs, le porfimer sodium ou Photofrin®, constitué d'un mélange de porphyrines présentes dans différents états (monomères, dimères et oligomères) ou des liaisons chimiques différentes (éthers et esters) [14]. Dans le milieu des années 1980, plusieurs études ont révélé le potentiel de la photothérapie dynamique de la tête et du cou basée sur le Photofrin®, mais les résultats ont

été faussés par des difficultés techniques dans l'illumination et dans l'évaluation de la dose optimale de photosensibilisant et de lumière. [15]

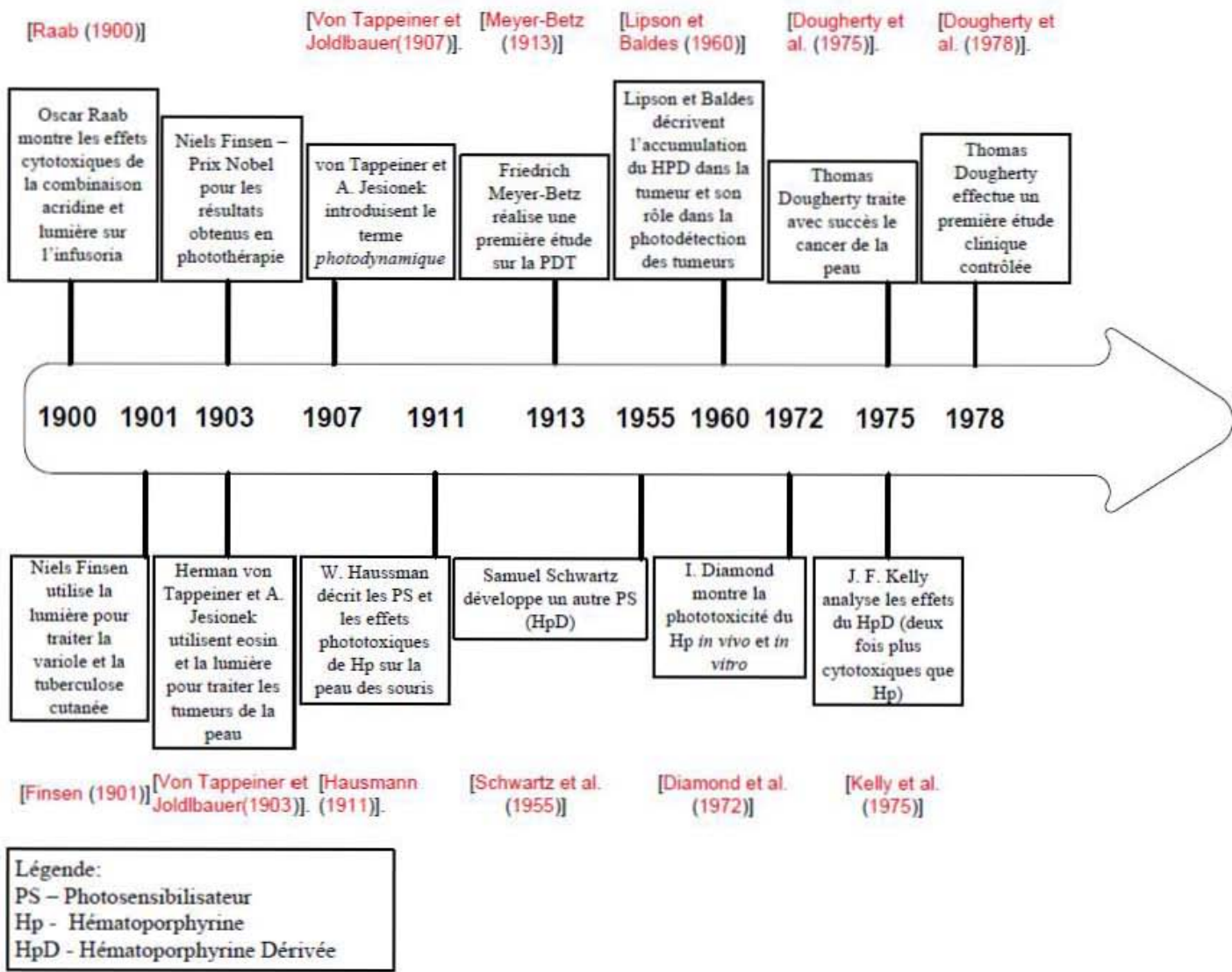


Figure 5 Historique de la PDT, [14]

b. Principe d'action

Le principe de cette thérapie, illustré aussi à la Figure 6, est le suivant :

- On injecte d'abord dans le milieu un agent photosensibilisant (PS) (principalement par voie intraveineuse ou topique) non toxique à l'obscurité. Le PS va ensuite s'accumuler préférentiellement dans les tissus tumoraux plutôt que dans les tissus sains adjacents. Cette phase est connue sous le nom de « phase d'incorporation » (ou phase I) ;
- après un certain intervalle de temps (correspondant à la durée nécessaire à l'incorporation du PS dans les cellules cancéreuses), appelé intervalle drogue-lumière (drug-light interval), ce médicament est activé par une lumière de longueur d'onde et d'irradiance appropriées.

PHOTOSENSIBILISATEUR

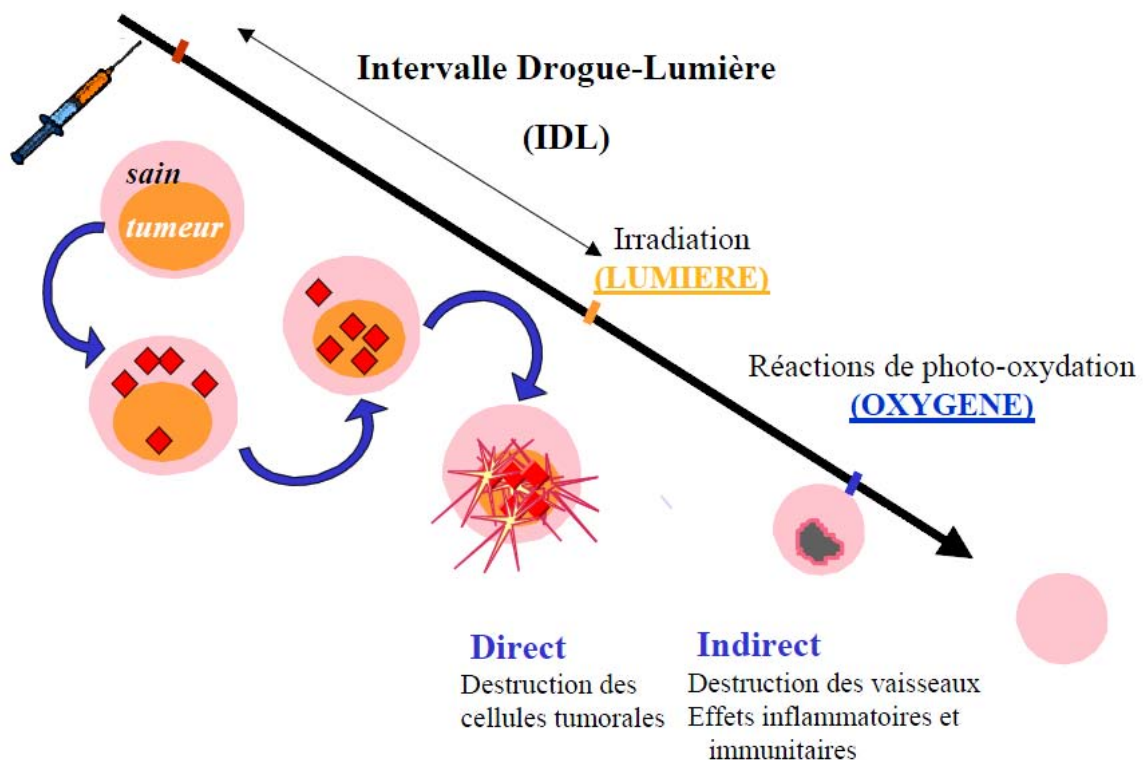


Figure 6 Principe de la thérapie photodynamique

Cette deuxième phase est appelée « phase photocytotoxique » (ou phase II). Cette phase d'activation du médicament photoactivable implique une cascade de réactions conduisant à la production d'espèces réactives de l'oxygène dont l'oxygène singulet, principal responsable de la destruction des cellules cancéreuses.

- Les dégâts causés par les espèces réactives de l'oxygène peuvent conduire ultérieurement à deux issues possibles : la survie ou l'éradication du tissu tumoral (phase III).

La Figure 6 est une bonne illustration des facteurs régissant l'efficacité du traitement : le médicament (ses caractéristiques chimiques, photophysiques et biologiques), l'intervalle drogue-lumière (IDL), les caractéristiques du signal lumineux (longueur d'onde, temps d'illumination, intensité lumineuse), les propriétés de l'interaction tissus-lumière et la disponibilité en oxygène moléculaire [14].

c. Propriétés physicochimiques d'un photosensibilisant

Un avantage majeur de la photothérapie dynamique est de faire appel à des molécules possédant une très faible toxicité systémique et locale, le produit étant injecté le plus souvent par voie intraveineuse. Les traitements peuvent être répétés sans être gênés par des problèmes d'accumulation. De plus, un photosensibilisant doit répondre sur le plan physicochimique à un certain nombre de propriétés exposées ci-dessous :

i. Propriétés spectrales

La profondeur de pénétration de la lumière dans un tissu biologique va dépendre de la longueur d'onde du rayonnement utilisé et de la nature du tissu. Selon la richesse du tissu en

molécules susceptibles d'absorber la lumière incidente (hémoglobine, mélanine...), le rayonnement incident verra sa course plus ou moins diminuée.

Une molécule de photosensibilisant devra donc posséder un spectre d'absorption dont les pics seront aussi éloignés que possible des bandes d'absorption des différentes molécules biologiques, en particulier de l'hémoglobine. De nombreuses modifications chimiques ont été proposées à différents niveaux, métal, cycle, chaîne aliphatique, afin de déplacer le spectre d'absorption vers les grandes longueurs d'ondes sur les premières molécules à structure porphyrine. C'est le cas, notamment des dérivés de la bactériochlorophylle.

ii. Coefficient d'extinction molaire

Un photosensibilisant doit présenter en plus de l'aspect qualitatif de son spectre d'absorption, un coefficient d'extinction molaire élevé dans la bande utilisée pour l'excitation. Ce paramètre qui caractérise l'intensité de l'absorption lumineuse par une molécule est directement corrélé au pouvoir photosensibilisant de la molécule. Ainsi, plus ce coefficient sera élevé et plus la dose efficace sera faible.

iii. Hydrosolubilité/Liposolubilité

La polarité de la molécule utilisée en photothérapie dynamique oriente de manière extrêmement importante son efficacité photobiologique par le biais de sa distribution tissulaire, son mécanisme d'action, ainsi que son mode d'utilisation. Les molécules liposolubles posent le problème de leur utilisation par voie intraveineuse et entraînent l'utilisation de formes galéniques sophistiquées avec des excipients qui, selon leurs propriétés, pourront modifier la pharmacocinétique, comme c'est le cas pour le Crémophor. Lorsque le photosensibilisant est introduit, il va devoir se distribuer vers la tumeur. La capacité à voyager à travers le flux sanguin sans dommages, agrégation ou dégradation est primordiale.

Le photosensibilisant doit donc être hydrophile. Une autre caractéristique critique apparente est sa capacité à entrer ou à se coller à la tumeur ou à sa vascularisation. Cela nécessite alors également un caractère lipophile puisque les tumeurs et les néovascularisations semblent avoir un nombre de récepteurs lipophiles augmentés.

iv. Photobleaching « Blanchiment »

Ce phénomène se constate avec tous les photosensibilisants. Il s'agit de la perte du pouvoir sensibilisant après exposition à la lumière. Ce phénomène est la conséquence de la destruction des molécules de photosensibilisant par des radicaux libres et de l'oxygène singulet produits par les photosensibilisants eux-mêmes. Sa connaissance est indispensable pour établir les paramètres d'illumination.[3]

d. Le photosensibilisant idéal

Comme nous l'avons déjà précisé, la PDT repose sur l'action conjuguée des trois agents : la lumière, la disponibilité en molécules d'oxygène et les propriétés photophysiques des PS.

Les PS de première génération ont été synthétisés dans les années 70. Ce sont des dérivés de l'hématoporphyrine (Hematoporphyrin Derivative HpD, Photofrin®I et II) se caractérisant par une faible sélectivité pour les tissus cibles, associée à une faible clairance. L'utilisation de PS de première génération présente de nombreux inconvénients qui ont conduit à la définition du PS idéal, devant posséder les caractéristiques chimiques, photophysiques et biologiques répertoriées ci-dessous :

- pureté chimique, composition constante, facilité de synthèse ;

- toxicité à l'obscurité faible, voire nulle ;
- caractéristiques photophysiques spécifiques :
 - coefficient d'extinction molaire élevé, à des longueurs d'onde situées dans la « fenêtre thérapeutique », c'est-à-dire dans la région rouge du spectre de la lumière visible, voire dans le proche infrarouge (600-850 nm), afin de permettre une pénétration tissulaire et une absorption optimale de la lumière par le PS
 - bon rendement quantique en oxygène singulet. Pour ce faire, le rendement quantique

de formation de l'état triplet du PS doit être élevé ; la durée de vie du PS à l'état singulet excité doit être grande, et son énergie suffisante pour permettre le transfert d'énergie à l'oxygène ;

- solubilité en milieu aqueux, afin de faciliter l'administration systémique ;
- clairance élevée ;
- sélectivité pour le tissu tumoral.

Afin de se rapprocher des caractéristiques de ce PS idéal, de nouveaux PS, dits de 2^{ème} génération, ont été élaborés. Ces PS sont principalement des dérivés de chlorine, bactériochlorine ou phthalocyanine.

Ce sont des composés purs avec notamment une bande d'absorption se situant entre 650 et 800 nm. Le plus souvent, le développement d'agents photosensibilisants consiste à élaborer des composés qui vont naturellement créer des dommages sélectifs vis-à-vis des cellules tumorales. Bien que la majorité des PS ne s'accumule pas dans les cellules cancéreuses de façon sélective, la plupart des études précliniques démontrent que les PS sont présents dans les tissus tumoraux en quantité beaucoup plus importante que dans les muscles et la peau, ce qui semble être dû à la prolifération rapide des tumeurs et leur physiologie anormale. Contrairement aux vaisseaux sanguins normaux, les néo-vaisseaux tumoraux sont plus

perméables ce qui facilite l'épanchement des molécules à travers l'espace interstitiel des tumeurs. Grâce à l'augmentation de perméabilité et de rétention (Enhanced Permeability and Retention, EPR), les agents thérapeutiques sont capables de s'accumuler dans les tissus tumoraux. Bien que la plupart des PS soient des petites molécules, ils se fixent généralement aux protéines plasmatiques et se comportent ainsi comme des macromolécules. Une fois que les PS sont passés à travers la membrane interstitielle tumorale, il leur est nécessaire de s'associer aux membranes ou d'être internalisés dans les cellules cancéreuses pour générer une phototoxicité. Les propriétés photophysiques des PS et leur capacité à se fixer aux protéines plasmatiques jouent un rôle important pour déterminer de quelle façon et avec quelle intensité les PS s'incorporent dans le tissu tumoral.

Bien que les PS de deuxième génération présentent de nombreuses qualités photodynamiques par rapport aux PS de première génération, des progrès restent à faire pour améliorer leur sélectivité vis-à-vis des tissus tumoraux. Ceci a conduit à l'élaboration de PS de 3^{ème} génération, PS de 2^{ème} génération modifiés de manière à cibler de façon passive (vectorisation) ou active (adressage) les cellules tumorales.[14]

6. Photosensibilisants utilisés en cancérologie buccale

Les photosensibilisants de première génération sont l'hématoporphyrine, les dérivés de l'hématoporphyrine (HPD), et sa forme purifiée, disponible dans le commerce Photofrin® (Wyeth-Ayerst Lederle Inc., for Axcan Pharma, Ireland). Ce furent les premiers photosensibilisants testés cliniquement. Le spectre d'absorption de l'HpD et de la photophrine a cinq pics, dont le plus important à 400nm et le plus faible à 630 nm. La lumière à 400 nm a une profondeur de pénétration inférieure à 1 mm dans les tissus et n'est pas utilisable en tant qu'activateur pour la Photothérapie dynamique. Le pic à 630 nm est généralement utilisé pour des études cliniques, car la profondeur de nécrose qui peut être atteinte est de 5 à 10 mm dans

les tissus. Bien que ce soit suffisant pour de petites tumeurs superficielles, une illumination adéquate des lésions profondément infiltrées ne pourra jamais être atteinte avec une lumière de 630 nm. À cause d'une absorption lumineuse relativement faible à cette longueur d'onde, des doses de lumière de 100 à 200 J/cm² sont nécessaires pour le contrôle de la tumeur. Un des désavantages des photosensibilisants de première génération est une longue photosensibilité cutanée de 4 à 12 semaines. La longue durée d'illumination de 30 minutes nécessaire à une Photothérapie dynamique curative avec les HpD ou le photofrin est aussi une entrave à l'utilisation clinique.

Le photosensibilisant de seconde génération ayant déjà été utilisé dans des essais cliniques est l'acide 5 aminolevulinique (ALA, Levulan®, Dusa Pharmaceuticals, Inc., Wilmington, MA, Metvix®, Galderma, F) qui peut être utilisé en intraveineuse, per os ou de façon topique permettant une meilleure sélectivité tumorale. Le désavantage de l'ALA est qu'il est fortement hydrophile et ne peut ainsi pénétrer aisément les cellules. Il ne peut donc être utilisé que pour traiter les tumeurs extrêmement superficielles de 1 à 2 mm de profondeur et n'a donc pas été beaucoup utilisé en cancérologie de la tête et du cou.

Le plus récent des photosensibilisants approuvés pour le cancer est le meta-tetrahydroxyphenylchlorine (mTHPC; Foscan®, Biolitec Pharma, Edinburgh, Scotland). Cette molécule a un pic d'absorption à 652 nm, plus fort que celui du Photofrin qui était de 630 nm. De plus hautes longueurs d'onde de lumière pénètrent plus profondément dans les tissus amenant un traitement plus efficace sur la tumeur. mTHPC est par conséquent bien plus puissant que les photosensibilisants de première génération ou que l'ALA, puisqu'il ne nécessite que des doses de 10 à 20 J/cm² pour le contrôle des tumeurs. De plus, la photosensibilité cutanée est moins prolongée et les patients peuvent tolérer une lumière tamisée intérieure seulement 4 ou 5 jours après les injections, et la période de photosensibilité

persiste seulement 3 semaines après le mTHPC, en comparaison avec les 6 à 12 semaines avec le Photofrin.

Le dérivé de la Benzoporphyrine (BPD) est une chlorine synthétisée à partir de la protoporphyrine et a un fort coefficient d'extinction molaire à 690 nm. L'absorption sanguine est minimale à cette longueur d'onde et la pénétration de la lumière dans les tissus est optimale. Cette molécule en phase I/II d'essai thérapeutique pour le psoriasis et les cancers cutanés semble avoir un avenir prometteur. La mono-aspartyl chlorine e6 (Npe6) est un autre photosensibilisant de seconde génération avec un très haut pic d'absorption. Les premières publications cliniques pour ce sensibilisant sont prometteuses. La tin etiopurpurine (SnET2) a un fort pic d'absorption à 660 nm ainsi qu'une photosensibilité cutanée réduite comparativement au photofrin. Elle est utilisée pour les carcinomes cutanés. Le Lutetium texaphyrin (Lu-Tex) est un sensibilisant soluble dans l'eau avec un pic d'absorption à 732nm et représente la prochaine génération de photosensibilisant. Il s'accumule préférentiellement dans les tissus malins grâce à un mécanisme amélioré de liaison aux récepteurs lipoprotéiques et n'induit qu'une légère photosensibilité cutanée transitoire. Un autre nouveau photosensibilisant de deuxième génération est le Pd-bacteriopheophorbide (Tookad). Ce photosensibilisant est doté d'un fort pic d'absorption de la lumière dans la région du proche infrarouge (= 763 nm), permettant la pénétration des tissus profonds. Il est principalement utilisé pour le carcinome de la prostate [7].

Actuellement, seulement quatre PS sont disponibles dans le commerce: Photofrin®, ALA, Visudyne™ (BPD; Verteporfin), et Foscan®. Les trois premiers ont été approuvés par la FDA, aux États-Unis, alors que les quatre sont utilisés en Europe.[2]

7. Mécanismes d'éradication tumorale après PDT

Plusieurs mécanismes contribuent à l'éradication tumorale (voir Figure 8 Mécanismes de destruction tumorale après PDT, extrait de [THOMAS (2009), avec ERO - espèces réactives de l'oxygène) :

- Un effet direct de destruction des cellules tumorales par nécrose, apoptose ou autophagie ;
- Un effet indirect par destruction de la vascularisation tumorale provoquant une privation de la tumeur en nutriments et oxygène et par conséquent, la destruction tumorale ;
- Un effet indirect dû à une réponse inflammatoire et immunitaire de l'hôte.

La prépondérance de l'un ou l'autre de ces effets dépend du type de tumeur, du PS (caractéristiques pharmacocinétiques, localisation intratissulaire et intracellulaire, etc.) et des modalités utilisées de la PDT. Ces trois mécanismes peuvent être combinés et interagir entre eux, mais l'importance de chacun d'eux pour l'éradication tumorale reste encore à définir. En revanche, il a été démontré que la combinaison de ces trois phénomènes est indispensable pour une éradication tumorale optimale à long terme.

a. Effets directs

Suivant le protocole utilisé, une fraction plus ou moins importante de PS peut être présente dans les cellules tumorales au moment de l'illumination. Les espèces cytotoxiques produites vont alors causer des dommages cellulaires, conséquences de l'altération des fonctions des organites cellulaires et des systèmes membranaires. Les dommages se traduisent par deux effets principaux : la nécrose et l'apoptose. La concentration, les propriétés physicochimiques,

la localisation subcellulaire du PS, la concentration en oxygène, l'intensité de la lumière absorbée et le type cellulaire peuvent influencer le mode de mortalité cellulaire.

La nécrose est une forme rapide et violente de dégénération. C'est une mort non programmée et accidentelle causée par des dommages physiques ou chimiques sévères. Elle se manifeste par le gonflement du cytoplasme, une destruction des organites et une peroxydation lipidique provoquant la désorganisation de la membrane plasmique. Les enzymes cytoplasmiques et lysosomales ainsi libérées sont à l'origine de réactions inflammatoires.

L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, est le processus par lequel des cellules déclenchent leur autodestruction en réponse à des signaux intra- et extra-cellulaires. C'est une mort cellulaire physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes pluricellulaires. Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire. Contrairement à la nécrose, elle ne provoque pas d'inflammation: les membranes plasmiques ne sont pas détruites, et la cellule émet des signaux qui permettront sa phagocytose par des globules blancs, notamment des macrophages.

De récentes études ont montré l'implication d'un autre type de mort cellulaire programmée suite à la PDT : l'autophagie. Cette autodigestion se fait par l'entremise des lysosomes, qui contiennent un grand nombre d'enzymes qui dégradent la plupart des macromolécules biologiques.

L'exposition in vivo de tumeurs à de la photothérapie dynamique permet de réduire le nombre de cellules tumorales clonogéniques, par le biais de photodommages directs. Cependant, l'éradication complète de la tumeur n'est pas toujours pleinement réalisée par ce seul mécanisme pour de nombreuses raisons. Une des raisons est la distribution non homogène du photosensibilisant dans la tumeur. En outre, en 1995, l'équipe de Mladen Korbek a montré que l'accumulation du photosensibilisant administré par voie intraveineuse et le niveau de

destruction de cellules tumorales diminuaient avec la distance des cellules tumorales de la vascularisation. Un autre paramètre qui peut limiter la destruction directe des cellules tumorales est la disponibilité de l'oxygène dans le tissu ciblé. Le manque d'oxygène peut survenir à la suite de la consommation photochimique de l'oxygène pendant le processus photodynamique, ainsi que des effets immédiats de la photothérapie dynamique sur la microvascularisation tissulaire. Une réduction rapide et substantielle de la teneur en oxygène des tissus pendant et après l'illumination du tissu photosensibilisé a été signalée. Il y a deux façons de surmonter ce problème. La première consiste à abaisser le taux de fluence de lumière pour réduire le taux de consommation d'oxygène, et l'autre est de fractionner l'illumination pour permettre la réoxygénation des tissus. L'ampleur de la modulation par le débit de fluence dépend de la localisation du photosensibilisant.[16]

b. Effets indirects : réactions immunitaires, inflammatoires et effets anti-vasculaires[16]

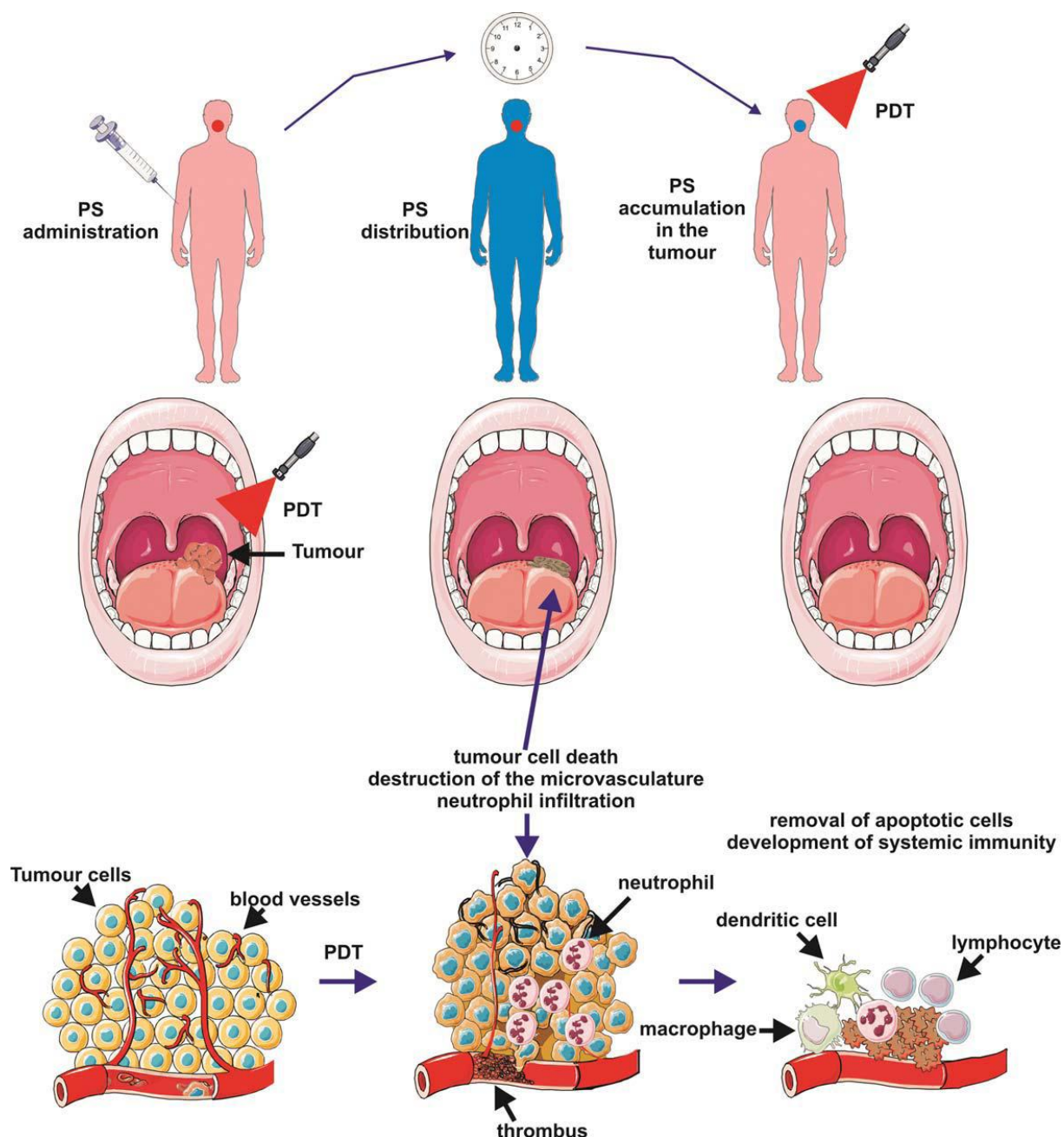


Figure 7 Illustration des principes de la PDT: effets indirects. Un photosensibilisant (PS) est administré par voie locale ou systémique. Après une période de distribution systémique du PS, il y a accumulation sélective dans la tumeur. L'irradiation active le PS et, en présence de molécules d'oxygène, engendre une réaction photochimique qui culmine par la production d'oxygène singulet. Des dommages irréparables atteignent les macromolécules cellulaires et entraînent une mort des cellules tumorales via un mécanisme apoptotique, nécrotique ou autophagique, accompagné par l'induction d'une réaction inflammatoire locale aiguë qui participe à la suppression de cellules mortes, à la restauration d'une homéostasie tissulaire normale, et, parfois, dans le développement d'une immunité systémique.[4]

Les effets de la PDT anticancéreuse sur la réponse immunitaire se présentent sous deux aspects :

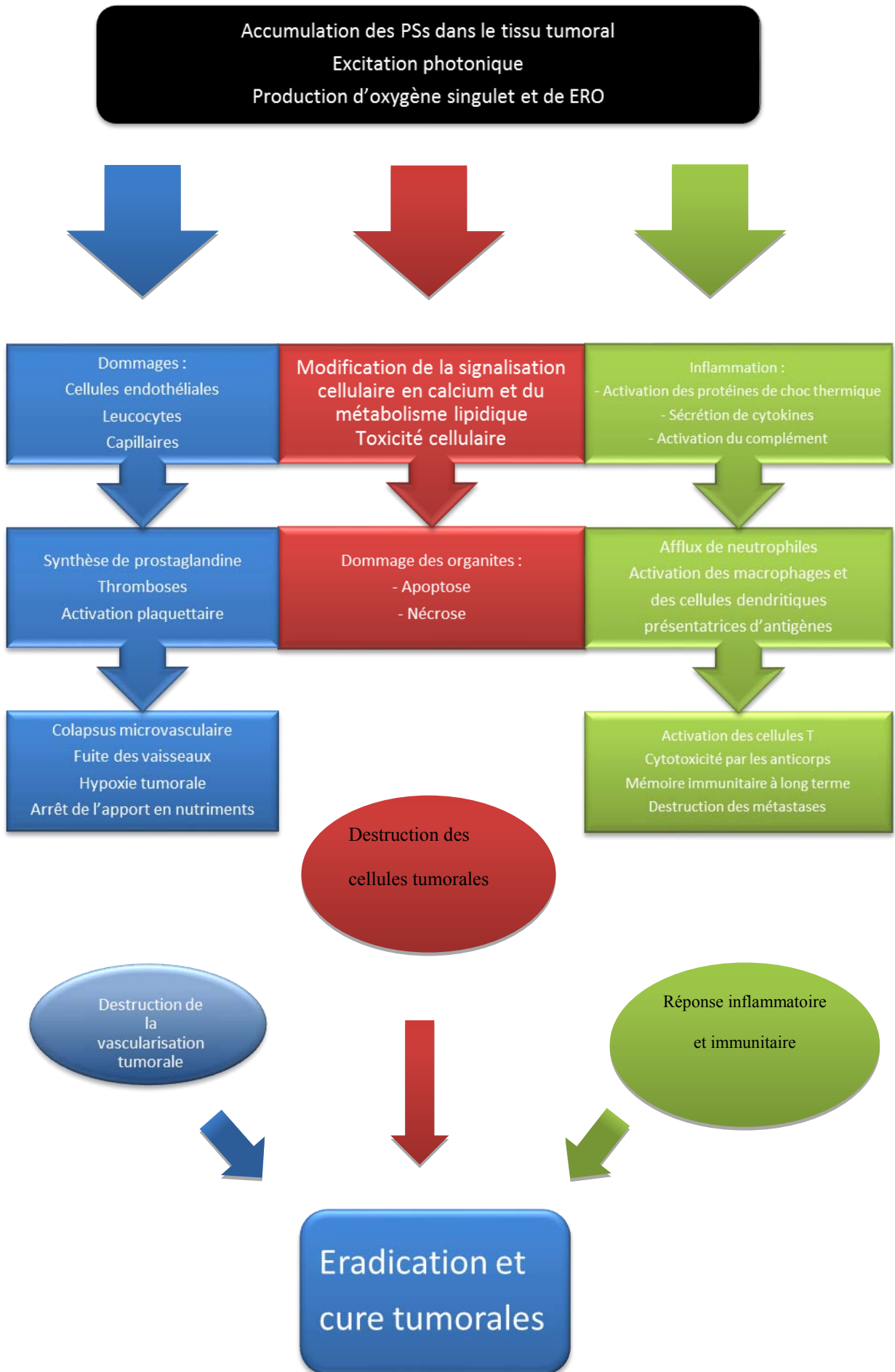
•Effet immunitaire et inflammatoire

Des études dans les années 1980 et le début des années 1990 ont rapporté l'infiltration des lymphocytes, des leucocytes et les macrophages dans les tissus traités par photothérapie dynamique, indiquant l'activation de la réponse immunitaire. Des différences dans la nature et l'intensité de la réaction inflammatoire entre les tissus normaux et cancéreux pourraient contribuer à la sélectivité des lésions tissulaires induites par la PDT. Le processus inflammatoire est médié par des facteurs tels que les substances vaso-actives, des composants du complément et des cascades de la coagulation, des protéines de phase aiguë, des protéinases, des peroxydases, des espèces réactives de l'oxygène, des leucocytes chimioattractants, des cytokines, des facteurs de croissance et d'autres immunoregulators. Il a été démontré que les cytokines inflammatoires interleukine (IL) -6 et l'IL-1, mais pas les facteurs de nécrose tumorale α -(TNF- α), étaient régulés à la hausse en réponse à la PDT. En 1996, l'équipe de Wil de Vree a également signalé que la photothérapie dynamique activait l'accumulation de neutrophiles, ce qui a ralenti la croissance tumorale. La déplétion de neutrophiles chez des souris atteintes de tumeurs a diminué l'effet de la médiation de photothérapie dynamique sur la croissance tumorale. L'activité antitumorale de la PDT induit, soit l'inflammation des cellules, soit une réponse immunitaire antitumorale à long terme. Ces effets peuvent être provoqués par des dommages cytotoxiques qui ne sont pas nécessairement létaux pour toutes les cellules tumorales et qui peuvent être à l'origine d'un stimulus inflammatoire. La PDT induit des modifications de la membrane plasmique et des membranes des organites cellulaires en activant les phospholipases membranaires. Ainsi, les phospholipides sont rapidement dégradés et les médiateurs de l'inflammation sont déversés massivement dans le milieu extracellulaire. Alors que les effets directs de la photothérapie dynamique peuvent détruire la majeure partie de la tumeur, la réponse immunitaire est nécessaire pour éliminer les cellules survivantes

• *Effet anti vasculaire*

L'effet antivasculaire de la PDT consiste en des dommages vasculaires survenant après PDT et contribuant à long terme à l'éradication tumorale. Dès 1989, l'équipe de Barbara Henderson et ses collègues ont montré dans un modèle murin de fibrosarcome que la PDT à base de Photofrin induisait un arrêt vasculaire, ce qui limitait l'apport d'oxygène à la tumeur. Le degré de réponse vasculaire est fortement dépendant des conditions de PDT utilisées, en termes de quantité de PS administrée, d'intervalle drogue-lumière et de dose de lumière. Le collapsus vasculaire peut être rapidement observé après PDT et peut provoquer une hypoxie tumorale post-PDT persistante et sévère. De précédentes études avec d'autres photosensibilisants, comme le dérivé de benzoporphyrine (BPD), le HpD et le Photofrin ont également démontré la constriction vasculaire, la formation de thrombus et l'inhibition de la croissance tumorale[16]. La PDT peut aussi provoquer une vasoconstriction, une fuite des macromolécules depuis les vaisseaux, l'adhésion de leucocytes et la formation de thrombi, ces événements étant tous liés à l'activation plaquettaire et à la libération de thromboxane. Ces effets sont dus aux dommages directs des cellules endothéliales. La PDT peut également provoquer une vasoconstriction par inhibition ou relargage d'oxyde nitrique (NO) par l'endothélium. Ces deux événements initiateurs potentiels de l'effet antivasculaire (dommages aux cellules endothéliales et vasoconstriction) conduisent à une destruction tumorale par collapsus vasculaire, arrêt du flux sanguin ou hémorragie.

Plusieurs stratégies peuvent être utilisées pour potentialiser l'effet antivasculaire de la PDT, soit en agissant sur le protocole de traitement, soit en utilisant des PS ayant un mode d'action vasculaire. Ces stratégies de Vascular Targeted Photodynamic Therapy (VTP) ont des applications pour le traitement de la dégénérescence liée à l'âge, les angiomes plans et le traitement du cancer de la prostate.[14]



8. Données expérimentales

La réponse tumorale est analysée selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

- Réponse complète: la disparition de toute maladie connue
- Réponse partielle: 50 % ou plus de baisse dans les dimensions de la tumeur
- Pas de réponse: moins de 50 % de diminution ou une augmentation inférieure à 25 % dans les dimensions tumorales
- Maladie progressive: 25 % ou plus d'augmentation de la taille d'une ou de plusieurs lésions mesurables ou apparition de nouvelles lésions

a. Lésion ou affection potentiellement maligne

i. Définition

Les dernières recommandations du groupe d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur les lésions précancéreuses datent de 2007. Elles ont analysé tous les systèmes existants et tenu compte des dernières connaissances de la biologie du cancer de la muqueuse orale. Elles se sont attachées à clarifier la nomenclature, les définitions et classifications pour un diagnostic aisé dans la pratique clinique, c'est-à-dire à la portée de tout praticien.

Le concept qui autorise à désigner certaines lésions ou affections comme étant précancéreuses repose sur les constats suivants :

- Les études longitudinales de suivi ont montré que des altérations tissulaires et des lésions cliniquement identifiées comme « précancéreuses » ont bien donné lieu à une transformation maligne ;
- Certaines de ces altérations, correspondant en particulier à des lésions érythémateuses ou blanches, sont observées au voisinage des carcinomes épidermoïdes ;
- Certaines modifications morphologiques et cytologiques sont communes au carcinome épidermoïde et à ces lésions, sans qu'il y ait franchissement de la membrane basale ;
- Certaines des altérations chromosomiques, génomiques et moléculaires rencontrées dans les cancers de la muqueuse buccale sont également détectées dans ces lésions présumées « précancéreuses » ou « prémalignes ».[17]

ii. Données expérimentales sur les lésions potentiellement malignes

1. Études in vivo

Les études concernant la photothérapie dynamique sur la muqueuse buccale de modèles animaux sont peu nombreuses. Les résultats sont difficiles à comparer à cause des différents paramètres de traitement utilisés.

- ***Sélectivité de la photothérapie dynamique***

Les molécules de photosensibilisants ont une affinité particulière pour les lésions prémalignes et malignes. Les mécanismes par lesquels les photosensibilisants tels que les HpD s'accumulent sélectivement dans les tumeurs sont complexes et encore mal compris. Il est probable que ce soit en raison de la forte perméabilité vasculaire des agents, ainsi que leur affinité pour l'endothélium proliférant et le manque de drainage lymphatique dans les

tumeurs[16]. Cette sélectivité est retrouvée dans les études de Kingsbury et coll. de 1997 [18]. À l'aide de hamsters traités au DMBA (9, 10 dimethyl 1,2 benzanthracene, un agent cancérigène), des lésions pré malignes au niveau des joues ont été soumises à de la photothérapie dynamique à base de PHOTOFRIN® (Porfimère sodique) et il a été noté que ce traitement a :

- Entraîné des nécroses des lésions pré malignes
- Prévenu le développement de cancers qui auraient dû se développer
- Supprimé complètement les récurrences observées chez les hamsters ayant subi une excision chirurgicale franche de carcinome

Le processus de thérapie photodynamique complet (c'est-à-dire Photofrin® et irradiation) a sélectivement détruit les tissus traités, tout en épargnant les tissus sains. Il a été noté, durant l'étude que les aires qui ont nécrosé après traitement étaient assez sélectives. Dans les parties des joues qui ont présenté des nécroses postopératoires, seules les portions des joues qui avaient été exposées au DMBA sont devenues nécrotiques. Ceci est donc un argument pour la spécificité des tissus précancéreux. De plus, lorsque les zones ont été irradiées sans administration préalable de Photofrin®, ou lorsque le Photofrin® a été administré sans irradiation, il n'y a pas eu de nécrose. La spécificité de la photothérapie dynamique est révélée par la sélectivité de la nécrose, mais aussi par l'absence de développement ultérieur de cancer, qui n'a pas été obtenue pour des protocoles incluant le photosensibilisant sans lumière ou la lumière sans photosensibilisant.

Contrairement à l'étude publiée par MEYER et al [19], qui étudia la Photothérapie dynamique avec de la phthalocyanine (A1PcS2) sur des maxillaires de lapins, l'équipe de Nauta et al [20] a rapporté que la PDT pouvait causer de sérieux dommages aux os et aux tissus durs dentaires sur leur modèle animal, en l'occurrence des rats en utilisant du Photofrin®. Ces lésions des

tissus durs dentaires, dans cette dernière étude, se sont manifestées à travers des nécroses pulpaire, des résorptions, des ankyloses et la formation de dentine irrégulière. Les lésions de l'os palatin ont consisté en une perte partielle ou complète (pleine épaisseur) d'os. Dans l'étude sur le maxillaire de lapin, un photosensibilisant différent a été utilisé, qui pourrait avoir des propriétés distinctes. Cela pourrait expliquer l'absence de lésions osseuses induites par la Photothérapie dynamique chez le lapin.

- ***Prévention des récurrences***

Kingsbury et al ont étudié les récurrences tumorales, 50 jours après traitement avec 4 modalités différentes chez des hamsters chez lesquels on avait induit des lésions cancéreuses à l'aide de DMBA. Des biopsies préopératoires à partir d'animaux traités au DMBA pendant 12 semaines ont montré : des carcinomes épidermoïdes ou des carcinomes in situ (17 %), des dysplasies sévères (31 %), des dysplasies modérées (29 %), et des dysplasies légères (23 %). Les traitements employés étaient : Chirurgie au laser CO₂, CO₂ + hyperthermie, CO₂ + Photothérapie dynamique, et Photothérapie dynamique seule (paramètres de photothérapie dynamique : 3.0 mg/kg de Photofrin®, intervalle de temps de 24 h, lumière de 630 nm de longueur d'onde, 175 J/cm²). Les récurrences tumorales ont été évaluées à 100 %, 61 %, 28 % et 50 % respectivement. La présence de dysplasie après traitement n'a pas été précisée. Si c'était le cas, cela influencerait négativement des résultats du traitement, puisque l'épithélium dysplasique peut se transformer en carcinome épidermoïde. De plus, il n'est pas non plus précisé si les récurrences ont lieu dans les joues de hamster avec initialement du carcinome épidermoïde ou une dysplasie épithéliale. [18]

- ***Action de la Photothérapie dynamique sur un modèle de hamster***

BURNS et coll. ont induit des tumeurs dans des bouches de hamster grâce à des applications, 2 fois par semaine de DMBA dans de l'huile minérale pendant 10 semaines. Du HpD a été injecté en intra péritonéal (50 µg/gbw) et la Photothérapie dynamique a été appliquée (30 minutes, 200 mW/cm², > 590 nm). Les rats furent sacrifiés 1, 2, 8 et 24 heures après photothérapie dynamique. Macroscopiquement, une nécrose marquée et une réduction de la taille de la tumeur ont été d'abord rapportées 24 heures après photothérapie dynamique. Les rats sacrifiés avant 24 heures après photothérapie dynamique ne présentent que des changements minimes macroscopiques qui consistaient en une pigmentation brunâtre secondaire à une hémorragie coagulée de surface. Microscopiquement, les rats sacrifiés une heure après ne présentaient aucun changement. 2 heures après photothérapie dynamique, une hyperhémie généralisée et une congestion de la vascularisation tumorale ont été notées. À 8 heures, les tumeurs présentaient des aires de nécrose focale, une hyperhémie généralisée et une extravasation de cellules rouges sanguines. À 24 heures après Photothérapie dynamique, les tumeurs ont présenté une nécrose de coagulation généralisée. Des ilots résiduels de cellules tumorales ont cependant été vus dans le stroma adjacent aux vaisseaux sanguins.

L'administration topique de Photothérapie dynamique au photosan (un mélange d'oligomères de porphyrine) en utilisant une lumière LED de 640 nm (320 mW/cm² et dose de lumière de 100 J/cm²) a été une modalité de traitement très efficace pour les lésions précancéreuses buccales chez des hamsters traités au DMBA. Les lésions de dysplasie modérée ou sévère sont redevenues normales après 3 à 5 traitements de Photothérapie dynamique topique au photosan. De plus, ces applications répétées 17 à 19 fois n'ont causé aucun effet cumulatif indésirable ou formation de cicatrice dans les muqueuses buccales des hamsters traités. Par ailleurs, il n'y a pas eu de photosensibilité cutanée induite observée à l'examen visuel. Ces

avancées sont attribuées par leurs auteurs à la conception originale de photosan en gel et à la source lumineuse sous forme de LED aussi bien qu'aux caractéristiques morphologiques, histologiques et aux paramètres biologiques des lésions précancéreuses buccales. Ce gel a la propriété d'être adhésif aux muqueuses et partiellement résistant à la dilution salivaire.



Figure 9 Le système Wonder Light LED : la densité de puissance est réglable allant de 1 à 400 mW/cm² et la densité de puissance a été fixée à 320 mW/cm² dans l'étude de [21]

Dans cette étude, la source lumineuse utilisée est une LED. Elle est adaptée à ce type de traitement puisqu'elle couvre un large spectre de longueur d'onde et est fiable, facile d'utilisation, peu coûteuse et peu encombrante. Cette source de lumière LED peut être utilisée en combinaison avec plusieurs photosensibilisants, parmi lesquels le 5-ALA, Metvix (méthyl aminolévulinate), FOSCAN® (témoporfine) et Photofrin (Porfimère sodique) avec un maximum d'absorption différent dans le spectre d'émission de la source de lumière LED.[21]

2. Études cliniques

Pour la plupart des indications en cancérologie de la tête et du cou, le photosensibilisant est administré systématiquement par injection intraveineuse. L'application topique d'ALA ne peut se faire que pour des lésions très superficielles de la peau ou des lésions pré malignes de la muqueuse buccale. Pour toutes les autres indications, l'application intraveineuse est obligatoire.

Zakrzewska et coll. ont rapporté trois formes de traitement de 10 cas de leucoplasie verruqueuse proliférative ; la chirurgie, le laser CO2 et la PDT. La Photothérapie dynamique a été administrée à 5 patients, parmi lesquels il n'y a pas eu de récurrences pour 3 d'entre eux, bien qu'un halo blanc d'hyperkératose ait été observé autour de l'aire sujette au traitement. Les résultats ont montré un taux de récurrence, après traitement, de 100 % pour l'excision chirurgicale et de 85,7 % après vaporisation au laser. La Photothérapie dynamique a montré de meilleurs pronostics, en comparaison avec les autres formes de traitement.

Kübler et coll. ont traité 20 patients atteints de leucoplasie orale en utilisant de la Photothérapie dynamique topique 20 % ALA, suivi d'une illumination à 630 nm, 100 W/cm² et 100 J/cm². Après 3 mois, 5 patients ont eu une réponse complète au traitement (plus de signes cliniques de leucoplasie orale, 4 ont eu une réponse partielle (la lésion a été réduite ou avait une meilleure apparence), 3 n'ont eu aucune réponse (pas de changement clinique), et un a eu une réponse partielle à un retraitement, résultant en un changement d'apparence de la lésion. Aucune récurrence ne fut observée 9 mois après le traitement.

Siéron et coll. ont soigné 5 patients atteints de leucoplasie orale en utilisant de l'ALA à 10 % en application topique sur la lésion, suivi d'un laser argon (635 nm, 100-250 J/cm²). Quatre des 5 patients ont eu une réponse complète. Dans un cas, une récurrence a été rapportée, 6 mois après, cependant, après 2 séances supplémentaires, les lésions ont complètement disparu. Le

même auteur a observé la réponse thérapeutique à la photothérapie dynamique pour des cas de leucoplasie orale chez douze patients traités topiquement avec de l'ALA à 10 %, activé par un laser à 635 nm et à 100 J/cm² par séance, pendant 6 à 8 séances. Une réponse complète a été observée (disparition complète de la leucoplasie à l'inspection visuelle, confirmée à la biopsie) dans 10 cas (83 %). Une récurrence a été rapportée après 6 mois de suivi.

Chen et al. ont traité 24 patients présentant des leucoplasies grâce de la thérapie photodynamique médiée par de l'ALA à 20 %, une fois par semaine ; un autre groupe de 24 patients a été traité avec de l'ALA à 20 % 2 fois par semaine. Dans ce dernier groupe, 8 patients ont complètement répondu au traitement, 16 ont eu une réponse partielle ; et 9 n'ont pas présenté de réponse au traitement. Tous les patients du groupe ayant reçu 2 fois par semaine le traitement ont eu une réponse significativement meilleure que ceux traités une fois par semaine.

À partir des études utilisant la Photothérapie dynamique à l'aide d'ALA en topique à des concentrations comprises entre 10 et 20 %, les taux de guérison clinique de leucoplasie buccale vont de 25 % à 80 %.[22]

La Photothérapie dynamique a montré une excellente capacité potentielle à contrôler les lésions précancéreuses ainsi que les lésions in situ. Les thérapies basées sur ALA, le Photofrin® et le FOSCAN® offrent un contrôle proche de 100 % pour une pathologie localisée in situ. Des changements in situ plus diffus comme il peut y en avoir dans les muqueuses condamnées semblent plus difficiles à éradiquer à cause de difficultés dans l'illumination des zones étendues par les moyens actuels, mais aussi probablement à cause de la nature inhérente à ce type de pathologie. Une sous illumination permettra à la maladie de continuer à progresser. Avec toutes les irrégularités de surface dans la cavité buccale, l'utilisation actuelle de spot d'illumination ou de diffuseurs ne permettant pas un contrôle

optimal de l'illumination n'améliorera pas les résultats. Avec le Photofrin® à faibles doses, l'accumulation d'illumination apparaît possible sans morbidité additionnelle. Ce n'est pas nécessairement vrai pour de fortes doses de ce médicament ou pour des « doses standards » de FOSCAN®. Contrairement à une tumeur isolée in situ, les taux de réponse de tumeurs in situ diffuses semblent être de 50 à 100 %.

Il n'y a que peu d'études publiées qui se sont intéressées à la prise en charge et au traitement des lésions pré-néoplasiques de la muqueuse buccale à l'aide de la photothérapie dynamique. Ce sont, à chaque fois, des études sur des petites séries de patient. Il n'existe pas à l'heure actuelle, de recommandations concernant la photothérapie dynamique pour la prise en charge des lésions pré-néoplasiques de la muqueuse buccale. Il ressort que la photothérapie dynamique permet une cicatrisation sans séquelle, ne présente aucune toxicité, n'altère pas les fonctions buccales et permet des réinterventions ultérieures.

b. Tumeurs débutantes

Les avantages de l'utilisation de la Photothérapie dynamique comparée à la radiothérapie incluent la possibilité d'administrations multiples, la capacité à traiter une volumineuse tumeur (lorsque combinée à un guidage échographique pour des administrations interstitielles) et la possibilité de traiter l'«effet de champ» d'une cancérisation muqueuse sans compromettre l'utilisation d'autres modalités de traitement (chirurgie ultérieure, radiothérapie et/ou chimiothérapie).

L'efficacité de la PDT dans la périphérie de la tumeur est préoccupante. Les résultats de l'équipe de Jerjes ont montré une pathologie résiduelle sur 29 patients sur 38 après un premier cycle de PDT. Bien que la majorité du groupe présentant des récurrences soit des pathologies

de taille T2 plutôt que T1, de petits ilots résiduels ont été identifiés cliniquement et confirmés histopathologiquement après un premier cycle de traitement à la périphérie de la tumeur. Néanmoins, plusieurs cycles de photothérapie dynamique ont montré une élimination de ces ilots résiduels et ont amené à une réponse complète. Une étude *in vitro* menée par Norum et al a montré que la Photothérapie dynamique est moins efficace en périphérie des tumeurs qu'au centre. Ceci a été comparé à une nouvelle modalité utilisant l'internalisation photochimique (PCI) (cf perspectives et directions futures) et a été trouvé supérieur à la Photothérapie dynamique dans la périphérie de la tumeur.[23].

L'un des premiers traitements pour les cancers débutants de la tête et du cou par photothérapie dynamique a été réalisé par Zhao et al en 1989. 50 patients atteints de carcinomes de la lèvre avec des stades I à III ont été traités grâce à du HpD. La répartition des stades tumoraux n'a pas été clairement décrite dans la publication. Après photothérapie dynamique, il y a eu 4 récurrences locales et 4 patients ont développé des métastases aux ganglions sous mandibulaire, les résultats des autres patients étaient « satisfaisants ». Le nombre de patients ayant eu une réponse complète n'est pas clair. Les auteurs concluent que la photothérapie dynamique est un traitement utile dans les cas où la lésion est superficielle et implique une surface plutôt importante.

Feyh et al en 1990 ont traité 42 carcinomes T1 de la face et de l'oropharynx, essentiellement avec de la photothérapie dynamique médiée par du HpD. 40 réponses complètes ont eu lieu, une récurrence et un nodule résiduel à une profondeur de 0,5 cm pour lequel l'histologie s'est révélée bénigne.

Wenig et al en 1990 ont traité 26 patients atteints de carcinomes épidermoïdes débutants de la tête et du cou grâce à du photophrin II. Tous ces patients avaient soit échoué aux modalités de traitement traditionnel ou refusé les thérapies conventionnelles. Des réponses histologiques

complètes ont été obtenues chez 20 patients. Parmi ceux-ci, 16 sont restés indemnes de tumeur pour une période supérieure à 51 mois et 4 ont eu une récurrence locale. Quelques complications ont été notées comme de la douleur, des odynophagies, des changements de coloration cutanée, et quelques saignements mineurs et ostéonécrose de la mandibule. Les auteurs concluent que la photothérapie dynamique a été une modalité efficace de traitement.

Dans la même année, Freche et De ont publié les résultats de 32 patients avec des carcinomes T1 de la glotte sans atteinte de la commissure antérieure traités à l'aide de HpD. 25 réponses complètes et 7 échecs ont été répertoriés. Les auteurs suggèrent que les échecs seraient dus à des problèmes de doses insuffisantes de lumière et à une illumination incomplète lorsque la fibre optique a été placée trop près de la tumeur pendant le fonctionnement.

Gluckman en 1991 a rapporté les résultats d'un traitement à base de HpD et d'éther de dihematoporphyrine chez 25 patients atteints de carcinomes de la tête et du cou. Ces tumeurs étaient relativement superficielles et présentaient de fréquentes récurrences après échecs des thérapies antérieures, que ce soit chirurgie ou radiothérapie. Les 13 carcinomes de la cavité buccale et de l'oropharynx ont été plus faciles à traiter et 11 d'entre eux ont eu une réponse complète bien que 4 ont ultérieurement récidivé. Gluckman a également rapporté le cas de huit patients atteints de tumeurs malignes précancéreuses et manifestes dans la cavité buccale, le palais et la muqueuse gingivale, et a montré d'excellentes réponses à la PDT. Sept des huit patients ont obtenu une réponse complète. Il a ensuite conclu que la photothérapie dynamique médiée au HpD était une technique intéressante pour le traitement des tissus cancéreux de la muqueuse, avec pour seul inconvénient majeur, la photosensibilité cutanée. Son rôle potentiel pour le traitement des cancers précoces a été reconnu, mais à cette époque la technologie en était encore à ses balbutiements.

Biel a traité en 1994, 36 patients atteints de carcinomes précoces de la tête et du cou avec du photofrin. Vingt-sept patients atteints de carcinomes débutants du larynx, de la cavité buccale, des fosses nasales et du nasopharynx ont obtenu des réponses complètes. Six patients atteints de Carcinome In Situ (CIS), d'atypie sévère, et de leucoplasies récurrentes du larynx ont obtenu une réponse complète. Deux patients avec un carcinome T2 du larynx, en échec après radiothérapie, ont été traités et un patient a eu une réponse complète. Cette étude indique que la photothérapie dynamique est très efficace pour le traitement curatif de CIS et les carcinomes T1 de la tête et du cou.

Biel et al en 2007 ont rapporté une série de 276 patients atteints de carcinomes débutants de la cavité buccale et du larynx. Les taux de guérison avec un seul traitement à base de photofrin ont été pour les cancers débutants du larynx et de la bouche de 91 % et de 94 % respectivement. Il a donc postulé que la PDT était un traitement de première intention et une modalité de traitement alternative pour les cancers de la cavité buccale et du larynx.

Les études les plus récentes pour le traitement des carcinomes de la tête et du cou au stade précoce ont été menées en utilisant du mTHPC. Kubler et al ont évalué en 2001 l'efficacité du mTHPC chez 25 patients atteints de carcinome épidermoïde précoces (Tis, T1, T2/N0/M0) de la lèvre. Après 12 semaines, 24 des 25 patients (96 %) ont présenté une réponse complète. Le patient restant a présenté une réponse partielle et a été retraité avec succès à l'aide de mTHPC avec une réponse complète à 7 mois après retraitement. Les résultats fonctionnels ont été excellents chez tous les patients, sans aucun signe de limitation d'ouverture buccale ou de gêne dans l'occlusion labiale.

Copper et al ont réalisé en 2003 une étude pour évaluer à long terme l'efficacité de la photothérapie dynamique médiée au mTHPC dans le traitement de 29 carcinomes épidermoïdes précoces de la cavité buccale et de l'oropharynx. Dans 25 tumeurs (86 %) une

rémission complète de la tumeur primitive a été obtenue. 4 lésions ont développé une récurrence locale après 1 à 6 mois. Tous ces cas ont été récupérés grâce à de la chirurgie et /ou de la radiothérapie. Aucun patient ne s'est plaint de gêne dans la mastication, dans la déglutition, dans l'articulation ou la phonation après photothérapie dynamique.[7]

Une étude en 2004 menée par Hopper et coll. sur 121 carcinomes épidermoïdes traités par Photothérapie dynamique médiée au mTHPC a montré une réponse complète chez 85 % des patients traités (97 des 114 patients). Une réponse complète a été maintenue chez 85 % des patients répondant à un an et chez 77 % à 2 ans. Selon les investigateurs, la clairance tumorale s'est accompagné d'excellents résultats cosmétiques et fonctionnels, sans conséquence sur l'indice de performance des patients.

Une étude récente menée en 2010 analysant les résultats de l'Institut hollandais du Cancer (NCI) dans la gestion des néoplasmes de la cavité buccale et de l'oropharynx (Tis-T2) a été conduite afin de quantifier les taux de succès de chaque sous-groupe en fonction du stade T, du traitement de première intention ou non et des localisations. Au total, 170 patients avec 226 lésions ont été traités à la Photothérapie dynamique à base de mTHPC. De ces lésions, 95 étaient des néoplasmes primaires, 131 n'en étaient pas (récidives ou secondes localisations). Le taux de réponse global a été de 90,7 % avec un taux de réponse complète de 70,8 %. L'analyse des sous-groupes a identifié la langue, le plancher buccal comme étant des sites plus favorables. Les chercheurs ont conclu que la Photothérapie dynamique avait des résultats plus favorables avec certaines localisations et sur des lésions non précédemment traitées. Cependant, la Photothérapie dynamique peut trouver sa place au sein de l'arsenal thérapeutique sur des lésions précédemment traitées avec des résultats acceptables.[24]

De précédentes études [25, 26] ont rapporté le traitement avec succès de tumeurs initiales de la tête et du cou. Les tumeurs avancées peuvent également être traitées, en thérapeutique de

sauvetage/palliative, avec pour but de réduire le volume tumoral, de réduire également le saignement et de contrôler la douleur. Des difficultés surviennent lorsque la tumeur commence à métastaser à travers la chaîne lymphatique. Dans ce cas, l'induction d'une réaction photochimique dans toute une partie du corps n'est pas faisable (c'est-à-dire cou, aine, aisselle). Une réaction photochimique peut être induite dans des nœuds lymphatiques seuls ou multiples sous guidage par imagerie, mais plus difficilement lorsqu'il s'agit d'une zone lymphatique complexe, comme dans le cou. Des thérapeutiques alternatives (c'est-à-dire chirurgie d'exérèse, radiothérapie, chimiothérapie) peuvent à ce stade mener à de sévères problèmes qui peuvent affecter l'esthétique et la fonction.

À l'issue de cette étude, les auteurs recommandent, lorsque les lésions sont discrètes et que l'effet de champs est improbable, les traitements conventionnels habituellement sous la forme de chirurgie, mais dans les sites sensibles fonctionnellement où le tissu est dans des circonstances d'atteintes multifocales (champ de cancérisation), ils considèrent les traitements par Photothérapie dynamique comme une thérapeutique adjuvant aux thérapeutiques conventionnelles.

En résumé, la Photothérapie dynamique médiée par le mTHPC (avec plus de 3 rounds) est une modalité de traitement comparable aux autres modalités conventionnelles dans la gestion des tumeurs à faible risque (T1/T2 N0) de la cavité buccale. Bien que parfois, plusieurs cycles de traitement soient nécessaires, la morbidité après Photothérapie dynamique est bien moindre comparée aux trois modalités conventionnelles : chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.[23]

La plupart des lésions de stade précoce sont, dans les études, sélectionnées pour permettre une illumination relativement facile et homogène. Malgré ces limitations, plusieurs lésions distinctes se prêtent à un traitement par Photothérapie dynamique. Cela inclut les carcinomes

épidermoïdes des lèvres, de la muqueuse buccale, de la gencive, du plancher de bouche, du palais mou et les carcinomes épidermoïdes exophytiques de la langue. Alors que la thérapie basée sur l'ALA n'offre pas de réponse complète, les traitements par Photofrin® et FOSCAN® semblent capables de contrôler la maladie. Plusieurs études montrent des taux de réponse complète supérieurs à 90 % avec un seul traitement. Beaucoup de patients peuvent ensuite être récupérés si les réponses ne sont pas complètes aux traitements. La Photothérapie dynamique peut très bien être le traitement de choix pour ces cas sélectionnés. Comme chez certains patients, la pathologie s'étend ensuite dans le cou, un suivi étroit est nécessaire. Le profil de morbidité et le résultat esthétique peuvent être supérieurs à un traitement conventionnel, mais il n'existe pas d'essais randomisés pour le prouver [15]



Figure 10 Photographie illustrant l'illumination de la cavité buccale dans le cadre de l'application de photothérapie dynamique

i. La photothérapie dynamique est-elle un traitement alternatif adapté pour les cancers précoces de la tête et du cou ?

Le choix d'une thérapie optimale pour le cancer de la tête et du cou est une décision pluridisciplinaire. En raison des caractéristiques anatomiques et fonctionnelles uniques de cette région, les cancers de la tête et du cou et leur traitement ont un impact considérable sur la vie quotidienne du patient. Au moment de décider des options de traitement pour ces patients, la morbidité liée au traitement et la qualité de vie ainsi que le risque de développer des tumeurs primaires ou secondaires doivent être considérés en plus de la probabilité d'atteindre le contrôle de la tumeur.

La chirurgie et la radiothérapie donnent de bons taux de guérison dans le traitement des cancers précoces de la tête et du cou le cancer. Le contrôle tumoral local pour les carcinomes T1 et T2 de la cavité buccale et des carcinomes oropharyngés est entre 72 et 93 % avec les thérapies conventionnelles. Toutefois, la chirurgie et la radiothérapie à la tête et du cou peuvent également entraîner une morbidité significative, en raison de l'anatomie complexe et des fonctions étendues dans ce domaine. La ré-irradiation ou la chirurgie dans une zone précédemment reconstruite est difficile et comporte une augmentation significative du risque de morbidité grave ou de défiguration dans les cas de récives ou de localisations secondaires dans la tête et le cou.

Les études de Kubler, de Copper et de Hopper montrent que la photothérapie dynamique au mTHPC de deuxième génération donne des réponses tumorales qui sont comparables avec les résultats des thérapies conventionnelles, mais avec beaucoup moins de morbidité. Tous les patients traités avec succès ont eu une réponse complète, sans réduction importante de la

fonction, c'est-à-dire la mastication, l'articulation et la déglutition. La bouche est restée humide avec une cicatrisation normale et aucun dommage des glandes salivaires fonctionnelles. Bien que la photothérapie dynamique ait une toxicité aiguë (douleur induite par la nécrose et une photosensibilité généralisée), ces effets ne sont pas durables. La nécrose (cf ci-dessous) se résout après environ 6 semaines et la douleur peut être bien contrôlée par une combinaison d'opiacés, d'analgésie aux opioïdes et aux AINS.



Figure 11 Cicatrisation des tissus après PDT

Parce que la photosensibilité est généralisée, les patients doivent rester à l'abri de la lumière pendant une semaine après l'injection de mTHPC et doivent éviter la lumière du soleil directe pendant la deuxième semaine. La photosensibilité demeurera légère pendant 3 mois après l'injection de mTHPC. Si une réponse tumorale complète n'est pas obtenue après PDT, l'option de retraitement par PDT ou par une thérapie conventionnelle demeure. Un traitement antérieur par mTHPC ne compromet pas le traitement de sauvetage par PDT, radiothérapie ou chirurgie. Un autre avantage est que dans certaines circonstances, la PDT ne nécessite pas d'anesthésie générale et peut être effectuée en consultation externe. Cependant, dans de

nombreuses situations, l'anesthésie générale peut être nécessaire pour assurer l'accès et la protection adéquate. Le facteur le plus important avant de choisir le traitement par photothérapie dynamique pour le cancer précoce de la tête et du cou est d'évaluer attentivement la tumeur et faire un plan de traitement clair. La tumeur doit être un carcinome superficiel, avec une profondeur d'infiltration de moins de 1,0 cm. La tumeur doit également être facilement accessible à la lumière laser pour une illumination complète et atteindre la dose nécessaire. Si le mTHPC, un puissant photosensibilisant de seconde génération, est combiné avec un éclairage complet avec de la lumière de 652 nm de longueur d'onde, les tumeurs superficielles de la cavité buccale pourront être efficacement traitées.[7]

c. Tumeurs avancées

Les lésions T3/T4 sont généralement volumineuses et infiltrantes ce qui rend une illumination homogène difficile. Ceci explique probablement le succès global limité de la photothérapie dynamique, comme elle est pratiquée actuellement, pour ce type de lésion. Une réponse significative peut toutefois avoir lieu. La possibilité d'envahissement inattendu de ces tumeurs sur des structures critiques, comme l'artère carotide constitue une difficulté. La rupture de la carotide apparaît comme étant un vrai risque. L'imagerie de guidage pour évaluer la tumeur et les structures critiques est un élément clé pour la réussite de la Photothérapie dynamique dans les tumeurs avancées. [15]

i. Photothérapie dynamique à l'aide de photosensibilisants de première génération

Une des premières études sur la photothérapie dynamique pour le cancer de la tête et du cou, menée par Wile et al et publiée en 1984 a été effectuée pour le cancer de la tête et du cou

réfractaire aux autres traitements ou récidivants, en utilisant le HpD, photosensibilisant de première génération. Les patients admis dans cet essai ont épuisé toutes les formes de traitement conventionnel. Du HpD (3mg/kg i.v.) a été injecté chez 21 patients ayant une récurrence locale et 3 jours plus tard, la lésion a été illuminée avec de la lumière rouge de 625 à 635 nm de longueur d'onde. Il y a eu 6 réponses complètes, certaines pour une durée supérieure à un an, et 12 réponses partielles. Schuller et al ont par la suite évalué, en 1985, le potentiel de la PDT dans les cancers de la tête et du cou, en analysant les réponses de faisabilité, la toxicité et les techniques de traitement de diverses tumeurs. Un groupe de 24 patients ont été inclus avec des cancers récidivants et/ou des cancers métastatiques. Ils ont été traités à l'aide de HpD à la dose de 3 à 5 mg/kg. Six des 24 patients ont développé des complications après la fin de la thérapie. 4 parmi eux ont développé des ulcérations chroniques, des nécroses ou fistules dans l'aire d'illumination. Un patient a développé une brûlure de second degré de sa main à cause de la photosensibilité généralisée qui a persisté après la fin du traitement. Un patient est décédé d'une hémorragie massive après illumination de la tumeur qui impliquait l'artère carotide. Sur 5 patients chez qui la douleur était un problème majeur avant le traitement, 3 ont eu une réduction de la douleur après photothérapie dynamique. Seule une brève réponse tumorale a été observée dans cette étude et une progression de la maladie est survenue pendant 6 semaines chez 15 patients. Bien que les auteurs aient conclu que la PDT médiée par le HpD dans le cancer de la tête et du cou était faisable et bien tolérée, ces conclusions semblent quelque peu controversées, en se basant sur leurs résultats publiés.

Les études décrites ci-dessus ont inclus des patients atteints de tumeurs récidivantes réfractaires aux traitements conventionnels et la plupart ont été traités à l'aide d'un photosensibilisant de première génération. Ces études n'ont généralement obtenu que des réponses modérées, mais ceci n'est pas surprenant, car il s'agit d'un groupe de tumeurs très

difficile à traiter, quelle que soit la modalité. Les patients atteints de récurrence d'un cancer des tissus mous dans la région de la tête et du cou avaient des tumeurs agressives ou étaient à un stade avancé de la maladie. Il est déraisonnable de s'attendre à ce qu'une thérapie locale puisse modifier l'histoire naturelle d'une maladie qui est déjà devenue régionale ou systémique. Les complications décrites après une photothérapie dynamique médiée au HpD et au photophrin, c'est-à-dire les ulcérations chroniques, les nécroses, ou les fistules, ajoutées aux limitations imposées dans le mode de vie à cause de la photosensibilité ont limité l'enthousiasme pour la photothérapie dynamique utilisant les photosensibilisants de première génération en tant que traitement palliatif des cancers avancés de la tête et du cou.

ii. Photothérapie dynamique à l'aide de photosensibilisants de deuxième génération

Dans une étude internationale multicentrique publiée en 2004 par D'Cruz, des tumeurs avancées jugées incurables par les réunions de concertation pluridisciplinaire de chaque centre ont été traitées au mTHPC par voie intraveineuse avec une irradiation, 96H plus tard, à l'aide d'une lumière de 652 nm. Selon les critères de l'OMS, la réponse tumorale globale a été de 38 % et la réponse complète, de 16 % chez les patients chez qui elle a pu être évaluée. Le taux de réponse n'a pas été affecté par l'étendue des traitements précédemment (chimiothérapie, chirurgie ou radiothérapie) reçus. 2 catégories de patients ont pu être distinguées :

- Ceux ayant une tumeur de profondeur inférieure ou égale à 10 mm
- Ceux ayant des tumeurs qui ont reçu une illumination complète sur la totalité de leur surface.

Une réponse significativement meilleure a été obtenue chez ces 2 catégories de patient. Cette amélioration du taux de réponse a été particulièrement évidente chez les patients qui ont

rempli ces deux critères. Il est donc possible de prédire l'étendue de la réponse en fonction de la proportion de surface des tissus cibles exposée à la lumière.

Un traitement incomplet peut être dû à l'anatomie buccale qui est souvent déformée, avec une ouverture buccale inadéquate ou une microstomie consécutive à de précédentes thérapies, compliquant une illumination adéquate.

La lumière à 652 nm de longueur d'onde pénètre les tissus d'au moins 10 mm (et se diffuse avec moins d'effet au-delà) donc la destruction maximale de tissu peut être espérée à cette profondeur. Bien que les résultats optimaux puissent être escomptés pour les tumeurs de moins de 10 mm de profondeur, il est d'importance clinique de noter que 29 % des tumeurs de moins de 10 mm de profondeur ont présenté une réponse globale. De plus, en pratique, il y a toujours la possibilité d'un retraitement ultérieur avec du mTHPC.

53 % des patients évaluables ont eu un bénéfice clinique d'au moins 20 % de leurs symptômes. La survie moyenne chez les patients avec une réduction de la masse tumorale était de 426 jours comparativement à 212 jours chez ceux qui n'ont pas eu 100 % de réduction de masse tumorale. [27]

Reprenant l'étude de D'Cruz, l'équipe de Tan a publié en 2010 les résultats du traitement de 39 patients atteints de carcinomes épidermoïdes au stade terminal à l'aide de mTHPC. Là encore, il s'agit d'une étude multicentrique européenne où les patients ont été jugés incurables par les réunions de concertation pluridisciplinaire. Cependant, dans cette étude, seuls les patients avec des tumeurs de moins de 10 mm de profondeur ont été inclus.

Le taux de réponse tumorale globale a été de 68 % avec un taux de réponse complète de 61 %, ce qui indique que dans le groupe sélectionné de patients atteints de cancers avancés de la tête

et du cou, cette modalité de traitement peut être curative plutôt que palliative pour la moitié des patients profitant de ce traitement.

Bien que cette étude ne soit pas à la base comparative, il est à remarquer que les durées de réponse et de survie se comparent favorablement avec celles observées à la suite de modalités « conventionnelles » de traitement [28-30]. La moitié des patients répondeurs sont restés vivants et sans pathologie pendant 3 ans, avec un patient atteignant les 6,5 ans. Les auteurs jugent ces résultats remarquables pour cette population, au vu des comorbidités induites par les lourds traitements reçus précédemment.

En outre, des améliorations dans la qualité de vie des patients ont été rapportées dans différents domaines à travers plusieurs questionnaires utilisés, avec pour la 16^{ème} semaine de traitement des taux de 30 à 60 % des patients et atteignant 50 à 100 % des patients pour la 40^{ème} semaine. Bien que la qualité de vie ne se soit pas améliorée immédiatement après le traitement à cause de la nécrose induite localement, ces effets ont été transitoires et la moitié des patients ont indiqué qu'ils ont bénéficié un peu ou beaucoup du traitement.[31]

Des résultats comparables sont retrouvés dans une étude publiée en 2009 où 35 patients ont subi un traitement par mTHPC pour des cancers en échec de guérison (contrôle local dans 60 % et une rémission partielle dans 28,5 % des cas). [32]

iii. Avis de la HAS

FOSCAN® a obtenu une AMM européenne centralisée sous circonstances exceptionnelles le 24 octobre 2001 dans l'indication suivante : « FOSCAN® est indiqué dans le traitement palliatif des carcinomes épidermoïdes avancés de la tête et du cou après échec des traitements antérieurs et chez les patients qui ne peuvent pas être traités par radiothérapie, chirurgie ou

chimiothérapie systémique ». Une commission de transparence a évalué cette spécialité en 2004 sur la base de l'étude de D'Cruz et a conclu à un service médical rendu insuffisant.

Une réévaluation du service médical rendu a été entreprise à l'aide de l'étude Tan. [31]

Les carcinomes épidermoïdes avancés des voies aérodigestives supérieures (la tête et du cou) engagent le pronostic vital. Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée palliative, mais le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est faible. Il s'agit donc d'un traitement de recours. Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

1. Intérêt de santé publique attendu :

Le fardeau de santé publique représenté par les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) est important. Celui représenté par les patients ayant un carcinome épidermoïde avancé en traitement palliatif qui pourraient bénéficier de FOSCAN, est faible du fait de leur nombre restreint.

Au vu des données disponibles (étude non comparative, absence de comparaison aux soins de support), la commission de transparence considère qu'il n'y a pas d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité ou de qualité de vie pour cette spécialité. Les spécialités FOSCAN ne semblent donc pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour FOSCAN dans cette indication.

Compte tenu des faiblesses méthodologiques de l'évaluation de l'efficacité de ces spécialités, la commission considère que le service médical rendu par FOSCAN est faible.

FOSCAN n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la prise en charge actuelle.

2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement standard des tumeurs inopérables de la sphère ORL est actuellement en France une association concomitante d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie à base de sels de platine avec ou sans 5-fluoro-uracile. En cas d'échec de ces thérapeutiques, il n'existe pas d'alternative validée. Le méthotrexate est la monochimiothérapie qui peut être utilisée en pratique avec des taux de réponse de l'ordre de 25 à 30 % et des médianes de survie ne dépassant pas 6 à 8 mois dans la plupart des séries.

Pour les patients parvenus à un stade avancé de la maladie, ne pouvant plus être traités par chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie et présentant les critères suivant : une tumeur non externalisée dont la profondeur n'excède pas 10 mm et qui soit accessible à une illumination par une fibre laser, FOSCAN représente une nouvelle option thérapeutique.

Le nombre de nouveaux cas de cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) a été estimé à environ 12.2704 en l'an 2005.

Dans plus de 95 % des cas, ces cancers sont des carcinomes de type épidermoïde. (11657)

Le stade localement avancé représente environ 60 % des cas^{6, 7}, soit environ 6.994 cas par an. Selon les experts, 50 % de ces patients peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical. Les 50 % restants, soit 3.497 patients, sont candidats à un traitement par l'association radiothérapie + chimiothérapie et moins d'un tiers des patients présentant une reprise évolutive pourront bénéficier d'une chirurgie de rattrapage, en raison du risque de complications et/ou de séquelles trop lourdes à supporter.

En considérant que les 2/3 restant échapperont à un moment ou un autre à la thérapeutique radio-chimiothérapie, le nombre de patients relevant de l'indication AMM de FOSCAN est estimé à 2.330 patients par an.

En tenant compte des éléments suivants :

- la place dans la stratégie thérapeutique de FOSCAN (une tumeur non externalisée dont la profondeur n'excède pas 10 mm et qui soit accessible à une illumination par une fibre laser), ce pourcentage de patients représente 29 % des cas (43 des 147 patients de l'étude de D'Cruz).

- l'inéligibilité des patients dans environ la moitié des cas à cause d'un état général dégradé, d'une estimation de survie limitée, d'un contexte socio-familial ne permettant pas de suivre les précautions liées à la photosensibilité

La population cible de FOSCAN est donc estimée à environ 300 patients par an.

d. Tumeurs récidivantes

Malgré la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, beaucoup de patients ne parviennent pas à regagner un contrôle local et cela influe sur leur survie et sur leur qualité de vie. Les patients avec des récurrences isolées, en particulier celles qui ne sont pas profondément invasives, peuvent bénéficier de Photothérapie dynamique, comme vu ci-dessus. Les récurrences diffuses, massives peuvent rarement bénéficier d'une illumination superficielle.

1. L'illumination interstitielle

La photothérapie dynamique est habituellement utilisée avec une illumination externe sur le tissu cible. Les plus grandes lésions dans les sites inaccessibles peuvent être traitées avec une

thérapie interstitielle, en utilisant de multiples fibres laser insérées directement dans les tumeurs grâce à des aiguilles placées sous guidage par imagerie.[33]



Figure 12 Mise en place du traitement à l'aide d'aiguilles guidées par ultrasons dans la masse tumorale permettant, après activation au laser, une illumination interstitielle graduée et organisée dans l'espace [34]

Une étude de phase I-II a été conduite afin d'évaluer la sûreté et l'efficacité de la photothérapie dynamique interstitielle pour les patients atteints de cancers de la tête et du cou persistants ou récidivants et ne pouvant bénéficier de traitements tels que la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie, recrutés pour un traitement de la « dernière chance ». 45 patients ont été sensibilisés avec 0.15 mg/kg de mTHPC, 4 jours avant l'illumination avec des fibres insérées directement dans la tumeur cible sous un guidage par imagerie. Les résultats ont montré que 9 patients ont eu une réponse complète et 5 sont vivants et indemnes de pathologie 10 à 60 mois plus tard. La médiane de survie a été de 16 mois pour les 33 patients répondeurs, mais seulement de 2 mois pour les 12 non répondeurs. La seule complication

sérieuse a été liée à une rupture de l'artère carotide chez un patient, 2 semaines après photothérapie dynamique. Aucune perte de fonction n'a été révélée lorsque les tumeurs entouraient les nerfs. Les auteurs ont conclu que la photothérapie dynamique interstitielle constituait une solution de palliation avec peu de complications et pouvait permettre occasionnellement des survies à long terme pour des cancers qui sont autrement intraitables.[26]

Jäger et coll. ont rapporté l'utilisation d'un système de résonance magnétique interventionnel ouvert afin de guider la photothérapie dynamique interstitielle pour les tumeurs de la tête et du cou et ont jugé cette méthode précise et sécurisée. Les premiers résultats étaient encourageants, avec une morbidité minimale liée à la procédure, une réussite dans la palliation des symptômes et un allongement du temps de survie.[35] Dans une étude récente, Jerjes et coll. ont évalué prospectivement les résultats après une photothérapie dynamique interstitielle guidée aux ultrasons de lésions avancées situées en profondeur. Les rapports des patients sur la qualité de vie avec évaluation clinique et radiologique ont été les principaux paramètres utilisés pour évaluer les résultats. 68 patients ont été traités pour diverses lésions profondément situées intéressant la région de la tête et du cou ainsi que les membres supérieurs et inférieurs. Tous les patients ont subi de la photothérapie dynamique interstitielle sous anesthésie générale en utilisant 0.15 mg/kg de mTHPC en tant qu'agent photosensibilisant. Après traitement, les patients ont été suivis pendant 7 mois en moyenne. Les trois patients qui présentaient des troubles visuels ont signalé une amélioration après le traitement. De même, 14 patients sur 17 ont rapporté une amélioration dans leur respiration. L'amélioration à la déglutition a été rapportée par 25 patients sur 30, tandis que l'amélioration à l'élocution a été évidente chez 16 patients sur 22 et 33 patients sur 44 ont signalé une réduction dans la défiguration causée par leur pathologie. Une évaluation clinique a montré que la moitié des patients avait une bonne réponse au traitement et un tiers avait une réponse

modérée, avec 2 patients indemnes de maladie. La comparaison des clichés radiologiques 6 semaines après photothérapie dynamique avec la référence a montré une stabilisation de la pathologie, sans changement de taille, chez 13 patients, une réponse minimale chez 18 patients, une réponse modérée chez 23 patients et une réponse significative chez 11 patients.[25]

Des considérations importantes, comme les marges tumorales ou l'interface tumeur/hôte, sont des facteurs significatifs dans les éventuels résultats. Il est nécessaire de considérer à la fois le volume de la tumeur, mais également un volume légèrement supérieur de traitement pour assurer une photothérapie dynamique plus complète. Cela est facilité par l'aide de la modélisation informatique, une grille d'aiguilles (pour assurer des isodoses parallèles d'illumination) et une illumination chronométrée des fibres. Un guidage ultrasonore est nécessaire pour éviter de léser les structures vitales lors du placement des aiguilles. Les résultats rapportés montrent que le traitement est bien toléré et efficace, particulièrement pour les carcinomes épidermoïdes au stade final. L'intérêt majeur de cette modalité de traitement n'est pas seulement dans sa répétitivité (contrairement à la radiothérapie), mais dans la précision du traitement (afin d'empêcher des lésions de tissus sains, encore une fois contrairement à la radiothérapie).[34]

e. Autres types de cancer

Un nombre très limité de cancers qui ne sont pas des carcinomes épidermoïdes a été traité. Buchanan et al ont été capables d'assurer un contrôle local d'un carcinome adénoïde kystique à l'aide de Photofrin®. Schweitzer, comme Biel le fit auparavant, a obtenu une réponse pour le sarcome de Kaposi. Un contrôle local d'un petit mélanome muqueux a aussi été obtenu, mais les patients ont développé des métastases distantes.

Dans l'étude de Lou et al, plusieurs patients ont répondu au traitement de leur sarcome, tout comme ceux des séries de Suhr et al.[15]

9. Effets indésirables

L'effet indésirable principal après utilisation d'un photosensibilisant intraveineux est la photosensibilité. L'administration systémique du sensibilisateur entraîne une période de photosensibilité cutanée résiduelle, due à l'accumulation du photosensibilisant dans la peau. Ce produit peut être activé par la lumière du jour, entraînant des brûlures du premier ou du second degré (cf. Figure 13).



Figure 13 L' exposition accidentelle au soleil 2 semaines après photothérapie dynamique a provoqué des brûlures de la peau du dos de la main associée à des ulcérations et à la desquamation de la peau [34]

Par conséquent, l'exposition à une lumière vive ou au soleil doit être soigneusement évitée, pour éviter les coups de soleil, rougeurs et gonflements, pour une période allant de plusieurs heures à plusieurs semaines jusqu'à ce que le médicament soit éliminé. Des réactions de

photosensibilité peuvent survenir en quelques minutes, il est donc important de prendre des précautions pour protéger la peau et les yeux d'une exposition de lumière intense (cf.Figure 14).



Figure 14 Protection des yeux du patient lors d'une séance de photothérapie dynamique [34]

Certains photosensibilisants peuvent demeurer en concentrations importantes dans la peau pendant des mois, nécessitant un changement de mode de vie. Lorsque des illuminations répétées sont nécessaires, cette photosensibilité prolongée peut être un avantage. Pour la plupart des patients, cependant, une action et une élimination rapide du photosensibilisant aurait un avantage, permettant aux patients de reprendre leurs activités normales.

Habituellement, le traitement par photothérapie dynamique n'est pas douloureux par lui-même, mais plusieurs heures après celui-ci, la plupart des patients souffrent de sévères douleurs. Cliniquement, l'intensité de cette sensation douloureuse de brûlure semble varier considérablement entre les patients, la rendant « inconfortable et imprévisible ». Par conséquent, il reste difficile de décider avant le traitement quel patient doit être considéré

comme candidat pour un traitement antalgique [36]. Les patients traités par des applications topiques d'ALA ont rapporté des sensations de brûlure pendant l'illumination.

Les photosensibilisants ont tendance à s'accumuler dans les tumeurs. Par conséquent, les dommages aux tissus sains sont faibles, néanmoins, la photothérapie dynamique peut provoquer des brûlures, des gonflements, de la douleur et des cicatrices dans les tissus sains voisins.

Les autres effets secondaires de la photothérapie dynamique sont liés à la région qui est traitée. Ils peuvent inclure la toux, des difficultés à avaler, des douleurs abdominales, une respiration douloureuse, ou d'essoufflement; ces effets secondaires sont généralement temporaires. Tous les autres effets secondaires potentiels, tels que des réactions allergiques, le changement des paramètres hépatiques, etc., se produisent rarement et sont spécifiques à chaque photosensibilisant et chaque patient.[2]

10. Controverses

Bien que les progrès récents dans l'utilisation clinique de la photothérapie dynamique pour le traitement d'une variété de tumeurs superficielles démontrent clairement le potentiel de la PDT, cette approche a progressé lentement. Dans certaines spécialités médicales, comme la dermatologie, l'oncologie, et l'ophtalmologie, la photothérapie dynamique est utilisée fréquemment, tandis que dans d'autres, son utilisation reste marginale. Plusieurs raisons peuvent expliquer pourquoi la photothérapie dynamique n'a pas obtenu un accès plus soutenu à la thérapie oncologique: (i) la difficulté à établir les conditions optimales pour un traitement qui a plusieurs composantes, (ii) la résistance de l'hôpital et des cliniciens pour une nouvelle approche, (iii) le coût de la mise en place d'un centre de photothérapie dynamique et (iv) l'absence précédente de sources de lumière peu coûteuses et commodées. En outre, pour

établir des avantages évidents par rapport aux traitements alternatifs, les photosensibilisants existants et les sources lumineuses doivent être évalués dans de grands essais cliniques randomisés, contrôlés et comparatifs.

11. Application sur les lésions buccales d'origine infectieuse

a. Introduction

Ces dernières années, l'émergence de souches résistantes aux antibiotiques, tels que les *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline et les *Enterococcus faecalis* résistants à la vancomycine, a stimulé la recherche de traitements alternatifs. La PACT (Photodynamic Antimicrobial ChemoTherapy) qui est la photothérapie dynamique appliquée dans un rôle anti infectieux a le potentiel pour être une telle alternative, notamment pour le traitement des infections localisées de la peau et de la cavité buccale. Les micro-organismes qui sont tués par la PACT comprennent les bactéries, les champignons, les virus et les protozoaires. Le développement de la résistance au PACT semble peu probable, puisque, dans les cellules microbiennes, l'oxygène singulet et les radicaux libres interagissent avec plusieurs structures cellulaires et par le biais de différentes voies métaboliques. [2]

D'une part, il a été démontré que les microorganismes résistants sont aussi sensibles à la PACT que leurs homologues natifs, voire même plus sensibles. D'autre part, il n'a pas encore été possible d'induire artificiellement de résistance à la PACT, probablement en raison de la courte durée de vie des espèces exposées à l'effet photodynamique et à la nature non spécifique des dommages photooxydatifs qui mènent à la mort cellulaire.[1]

Le problème de l'augmentation de la résistance n'est pas seulement limité aux bactéries. Certaines souches fongiques telles que *Candida albicans* et *Kodamaea ohmeri* ont déjà développé une résistance à des agents antifongiques tels que l'amphotéricine B, la flucytosine et le fluconazole.

Comme mentionné précédemment, les premières observations des processus photodynamiques en médecine ont trait à l'inactivation des microorganismes. Cependant, le potentiel de la PACT n'a pas été exploité pendant de nombreuses décennies, principalement pour deux raisons : (a) La découverte des antibiotiques ; (b) des résultats préliminaires décourageants sur des agents pathogènes bien connus, particulièrement des bactéries gram-négatifs qui ont été peu sensibles à la PDT avec les photosensibilisants les plus traditionnels.[37].

b. Photosensibilisants

i. Cahier des charges du photosensibilisant idéal

Outre les propriétés citées dans le paragraphe intitulé « Le photosensibilisant idéal » en cancérologie, en voici propres à la PACT :[37]

- Il a une affinité sélective pour les cellules microbiennes
- Il a un large spectre d'action afin d'agir efficacement sur les infections impliquant la flore hétérogène de pathogènes
- Il possède un mécanisme d'inactivation cellulaire réduisant le risque d'induire une sélection des souches résistantes ou de promouvoir le développement des processus mutagènes
- Il a la possibilité d'identifier une fenêtre thérapeutique qui va permettre :

1. Une destruction importante des cellules pathogènes avec un minimum de dommages au tissu hôte dans la zone infectée
2. La prévention d'une nouvelle croissance des pathogènes après le traitement

➤ Il provoque une coloration minimale des surfaces muqueuses.

ii. Photosensibilisants disponibles

Les photosensibilisants sont généralement des molécules aromatiques qui sont efficaces dans la formation d'états excités en triplets avec une longue durée de vie [38].

➤ Les dérivés phénothiaziques

Ce sont des colorants bleus (600- 660 nm) comme le bleu de méthylène et le bleu de toluidine. En 1930 a été rapporté pour la première fois son action photodynamique (contre des bactériophages et des virus). Les caractéristiques structurales des dérivés phénothiaziques leur permettent de produire une grande quantité d'oxygène singulet, ce qui représente un grand intérêt pour la PACT. Il est intéressant de noter que la photoactivité des dérivés phénothiaziques n'est pas affectée par la présence de sang. [38]

- Bleu de méthylène et bleu de toluidine

Bien que le bleu de toluidine soit généralement sélectionné comme photosensibilisant de choix dans les études menées in vitro, le bleu de méthylène a été principalement utilisé dans les études cliniques car des kits de photothérapie dynamique incluant du bleu de méthylène sont déjà disponibles commercialement (Periowave™; Ondine Biopharma Corporation,

Vancouver, Canada) (Helbo_; Photodynamic Systems GmbH & Co. KG, Grieskirchen, Austria).[39]

- Acridine

Depuis l'étude de Raab en 1900 sur l'action photodynamique à l'aide d'acridine sur des paramécies, la large utilisation d'acridine comme colorants biologiques, et plus récemment en tant que sonde moléculaire s'est traduite en une abondante littérature traitant de l'interaction de ces composés avec un large éventail de microorganismes. Les capacités photosensibilisatrices des aminoacridines sont bien établies et leurs utilisations pour évaluer les photodommages cellulaires largement rapportés.

➤ **Cyanines et merocyanines**

Tout comme les dérivés phénothiaziques et l'acridine, les cyanines ont été testés contre des cibles microbiennes dans la première partie du siècle précédent. De façon surprenante, la combinaison de l'absorption de lumière visible et une activité antimicrobienne prouvée n'ont pas amené d'études étoffées dans ce domaine. De plus, la majeure partie des travaux s'est concentrée sur une structure particulière, le merocyanine 540.

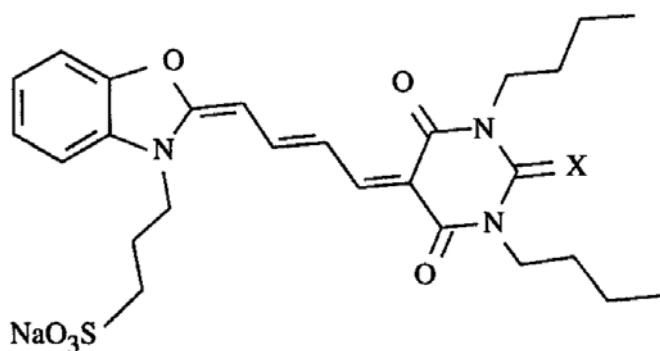


Figure 15 Merocyanine. Lorsque le X est de l'oxygène, il s'agit alors du composé MC540 [38]

Les cyanines sont des molécules à plusieurs cycles. Ainsi, le remplacement d'un hétéroatome du cycle par un de nombre atomique plus élevé (par exemple l'oxygène par du soufre) conduit normalement à une augmentation du rendement en oxygène singulet, bien qu'il reste cependant faible en comparaison avec celui du bleu de méthylène.

Le principal inconvénient de l'utilisation de mérocyanines en PACT est certainement l'inactivation de ces composés par le plasma et les composants du sérum, mais des travaux récents ont montré que cet effet peut être inhibé par le remplacement de l'oxygène du cycle par du soufre ou du sélénium.

➤ *Dérivés Macrocycliques*

• *Porphyrines et dérivés porphyriques*

Alors que les dérivés azines ont une sélectivité démontrée pour les pathogènes, l'utilisation des porphyrines est une extension de la photothérapie dynamique anti-cancéreuse.

• *Phthalocyanines*

Formellement, les phthalocyanines sont des tétrabenzotetraazaporphyrines. Le caractère aromatique considérablement augmenté explique pourquoi l'absorption dans le proche infrarouge de ces composés est plus intense que celle du noyau porphyrique parent. En termes de potentiel de photosensibilisation, les phthalocyanines ont un haut rendement d'oxygène singulet, supérieur à celui des photosensibilisants standards comme le bleu de méthylène. Comme pour les porphyrines, il y a peu de preuves de l'utilisation historique de phthalocyanines pour le traitement ou la coloration des micro-organismes et, encore une fois, l'intérêt considérable actuel pour cette classe de photosensibilisants doit être considéré comme une extension des travaux sur la photothérapie dynamique anti-cancéreuse.

➤ *Photosensibilisants naturels*

Les psoralènes (furanocoumarines) et les pérylènes-quinonoides agissent, à l'origine, dans les plantes comme des substances chimiques de défense contre les organismes microbiens ou eucaryotes. Dans les champignons, les furanocoumarines facilitent normalement le parasitisme des plantes.[40]

• *Les psoralènes*

L'affinité des psoralènes pour l'intercalation dans l'acide nucléique en a fait une indication dans la PACT antiviral. L'illumination du complexe acide nucléique-psoralène avec une longueur d'onde appropriée conduit à des dommages via la formation de produits d'addition et ainsi une inactivation virale. Il n'y a pas d'application actuelle sur les pathologies virales de la muqueuse buccale.

12. *Lésions d'origine virale*

a. Herpes

i. Etiopathologie

Les Infections herpétiques chez l'homme varient tant dans la distribution que dans la gravité- de simples herpes labiaux à l'infection zosterienne sévère (varicelle diffuse et zona) [41]. L'Herpès Simplex Virus-1 (HSV-1) est un virus à ADN qui peut causer des gingivostomatites herpétiques, des lésions cutané-muqueuses orofaciales et des pathologies oculaires. Les lésions récurrentes sont communes sur la face et les lèvres, et de façon plus rare, en bouche. Quelques cas sont causés par le HSV-2, et le HSV-1 peut aussi se présenter comme une

infection génitale primaire. L'infection survient habituellement chez les enfants, les adolescents et jeunes adultes. La transmission se fait par contact direct avec des sécrétions infectées et la majorité des infections primaires sont infracliniques. [42]

Le virus demeure latent dans les ganglions sensitifs et, lorsqu'il est réactivé, cause un herpès labial. Les stimuli de réactivation incluent l'exposition à la lumière ultraviolette, la fièvre, le stress psychologique et les menstruations. Les épisodes de récurrence de l'herpès labial peuvent être fréquents, douloureux, de longue durée et défigurant. Chez les patients immunodéprimés, les épisodes sont généralement plus longs et plus sévères, impliquant potentiellement la cavité buccale ou s'étendant au visage.[43]

Les herpès labiaux récurrents surviennent dans 20-40% de la population, et les lésions sont communément appelées «boutons de fièvre». Les patients décrivent un prodrome de picotements, des démangeaisons, des brûlures, suivis par une papule qui progresse à la phase vésiculaire, en croûte, et à la guérison; le tiers externe des lèvres est la zone la plus fréquemment touchée.

ii. Arsenal thérapeutique

Beaucoup de patients ne demandent, ni n'utilisent de traitement, car la maladie est spontanément résolutive. Pour les personnes souffrant de récurrences fréquentes, l'application d'une crème solaire ou d'oxyde de zinc pour diminuer la fréquence d'épisodes récurrents peut aider. Certains recourent à des thérapeutiques alternatives disponibles en vente libre pour la prophylaxie et / ou le traitement, comme des produits à base de plantes et des compléments alimentaires, malgré une efficacité non prouvée, ou utilisent des anesthésiques topiques en vente libre, des analgésiques, antipyrétiques, antiseptiques et émoullients. Pour beaucoup,

cependant, la douleur, l'aspect inesthétique et gênant, et la stigmatisation sociale justifient le recours à l'utilisation d'une thérapie antivirale approuvée.

Une méta-analyse récente a montré que l'efficacité thérapeutique d'anesthésiques locaux en vente libre et de crèmes à base de zinc pour traiter l'herpès labial n'est pas concluante en raison de preuves insuffisantes. L'objectif des thérapies antivirales est de bloquer la réplication virale afin de permettre de réduire la durée des symptômes et d'accélérer la résolution des lésions. Puisque le processus naturel de guérison commence dans les 24 premières heures suivant l'apparition d'un épisode, si le traitement est justifié ou requis, il est impératif qu'il soit initié dès que possible pour assurer une thérapie optimale. Deux catégories d'antiviraux sont disponibles pour le traitement de l'herpès labial: les thérapies topiques et les thérapies orales. L'aciclovir est le prototype d'un groupe de médicaments anti-herpétiques qui doit être phosphorylé par une kinase intracellulaire virale afin de devenir inhibiteur efficace de synthèse d'ADN viral. Les traitements à base de valaciclovir et de famciclovir pour les herpes labiaux récurrents sont recommandés, puisqu'ils ont montré qu'ils pouvaient accélérer la cicatrisation et réduire la douleur. En outre, l'aciclovir, le famciclovir et le valaciclovir oraux ont tous démontré leur efficacité pour la gestion des maladies graves, fréquentes ou compliquées [43]. Arduino et Porter ont analysé la littérature publiée pour évaluer les avantages et les limites du traitement des infections aux HSV-1. Ces auteurs ont rapporté que l'application topique d'aciclovir à 5 % semble être la thérapie standard contre l'herpès labial, étant à la fois efficace et bien toléré, bien que l'application topique de penciclovir 1 % ait également été proposée comme traitement potentiellement utile. L'aciclovir systémique peut être efficace dans la réduction de la durée des symptômes des infections récurrentes de HSV-1, mais le timing et le dosage optimal restent flous. L'aciclovir et le famciclovir peuvent être bénéfiques dans le traitement d'urgence d'infection sévère à HSV-1 chez les patients immunodéprimés. Il est également prouvé que le traitement

prophylactique à l'aciclovir oral peut réduire la fréquence et la sévérité des poussées herpétiques chez les patients immunodéprimés. Cependant, l'utilisation continue de ces médicaments soulève la possibilité de développement d'une souche virale résistante aux médicaments. Cependant, la résistance à l'aciclovir peut engendrer des altérations ultérieures dans la thymidine kinase virale ou l'ADN polymérase. Occasionnellement, des céphalées, des gastralgies et nausées ont été rapportés comme effets secondaires. Un autre inconvénient est qu'ils ne peuvent pas être utilisés et ne conviennent pas à toutes les étapes de l'herpès labial [44]. D'autres approches thérapeutiques ont été utilisées dans des tentatives pour guérir les infections à HSV-1 comme la cryothérapie et l'utilisation de vitamines afin d'augmenter la résistance du système immunitaire.

iii. Données expérimentales

Généralement, les virus sont classés en fonction de la présence d'une enveloppe protéique. Par exemple, l'herpès et le VIH sont enveloppés, tandis que le VPH et les adénovirus sont non enveloppés. Plusieurs photosensibilisants ont montré leur efficacité pour inactiver tant virus enveloppés que non enveloppés, les virus enveloppés étant généralement plus sensibles. Ce comportement peut être expliqué pour les photosensibilisants plans telles que le rouge neutre et le bleu de méthylène comme étant dû à la facilité de leur intercalation dans l'acide nucléique viral.

Parmi les photosensibilisants employés dans les procédures photodynamiques visant à inactiver le HSV, on retrouve les proflavines, les porphyrines telles que les dérivés de l'hématoporphyrine (Les porphyrines et les chlorines étroitement liées ont démontré une

activité virucide in vitro contre l'enveloppe virale [38]) et l'acide aminolévulinique (5-ALA). La majorité des études sur la PACT associée aux phthalocyanines s'est faite dans le domaine de la désinfection des produits sanguins, puisqu'il a été démontré que l'efficacité des phthalocyanines dans la photoinactivation de virus enveloppés (comme le HIV, le VSV ou le HSV) était considérable. Cependant, contrairement au bleu de méthylène, la technique n'est pas utilisée cliniquement.[38]

Lorsque le 5-ALA est fourni de façon exogène, le protoporphyrine IX s'accumule dans différentes cellules et les rend sensibles à la lumière.

Les propriétés virucides des colorants phénothiaziques photoactifs tels que le bleu de méthylène sont connus depuis les années 1970. Dès 1995, Müller-Breitkreutz et al démontraient l'effet virucide du bleu de méthylène en tant que photosensibilisant. [45] Le mécanisme d'inactivation des virus implique la liaison du colorant à l'acide nucléique, l'absorption de la lumière, la génération d'espèces réactives de l'oxygène et l'oxydation de guanine dans le génome viral. Certaines études ont clairement démontré l'effet du bleu de méthylène contre les virus. En outre, le bleu de méthylène a montré une forte absorption à l'extrémité rouge du spectre visible.

Le bleu de méthylène est également connu pour provoquer des photodommages dans l'enveloppe virale, mais dans de récentes recherches sur le HIV-1, il a été démontré qu'il exerce également un effet photodynamique contre les protéines du noyau viral, contre l'ARN viral, et la reverse transcriptase. Ainsi, même si l'enveloppe externe du virus reste intacte après traitement, sa capacité d'infection est détruite à cause de la perte d'activité de la reverse transcriptase. Malheureusement, le bleu de méthylène est bien moins actif contre les virus intracellulaires.[38]

Dans l'étude de Marotti, quatre patients ont été traités efficacement grâce à la photothérapie dynamique pour des herpès labiaux. Tous les patients étaient au stade vésiculaire, il était donc possible d'effectuer un traitement de photothérapie dynamique sur les lésions. Les vésicules ont été soigneusement perforées avec une aiguille stérilisée pour que le liquide puisse s'écouler. Une petite boule de coton imbibée d'une solution à 0,01 % (m / v) de bleu de méthylène a été placée sur la lésion, et après 5 minutes, l'excès de colorant a été enlevé. Tous les patients ont trouvé la technique indolore et confortable. La guérison a été accélérée et la récurrence des lésions a diminué de manière significative. Malgré toutes les indications, seulement un petit nombre d'études cliniques sont rapportées dans la littérature concernant le traitement par photothérapie dynamique pour le HSV. La photothérapie dynamique s'est avérée être une alternative efficace à des agents chimiques contre les infections microbiennes. Il s'agit d'un traitement local qui peut être une alternative utile pour le traitement de l'herpès labial.

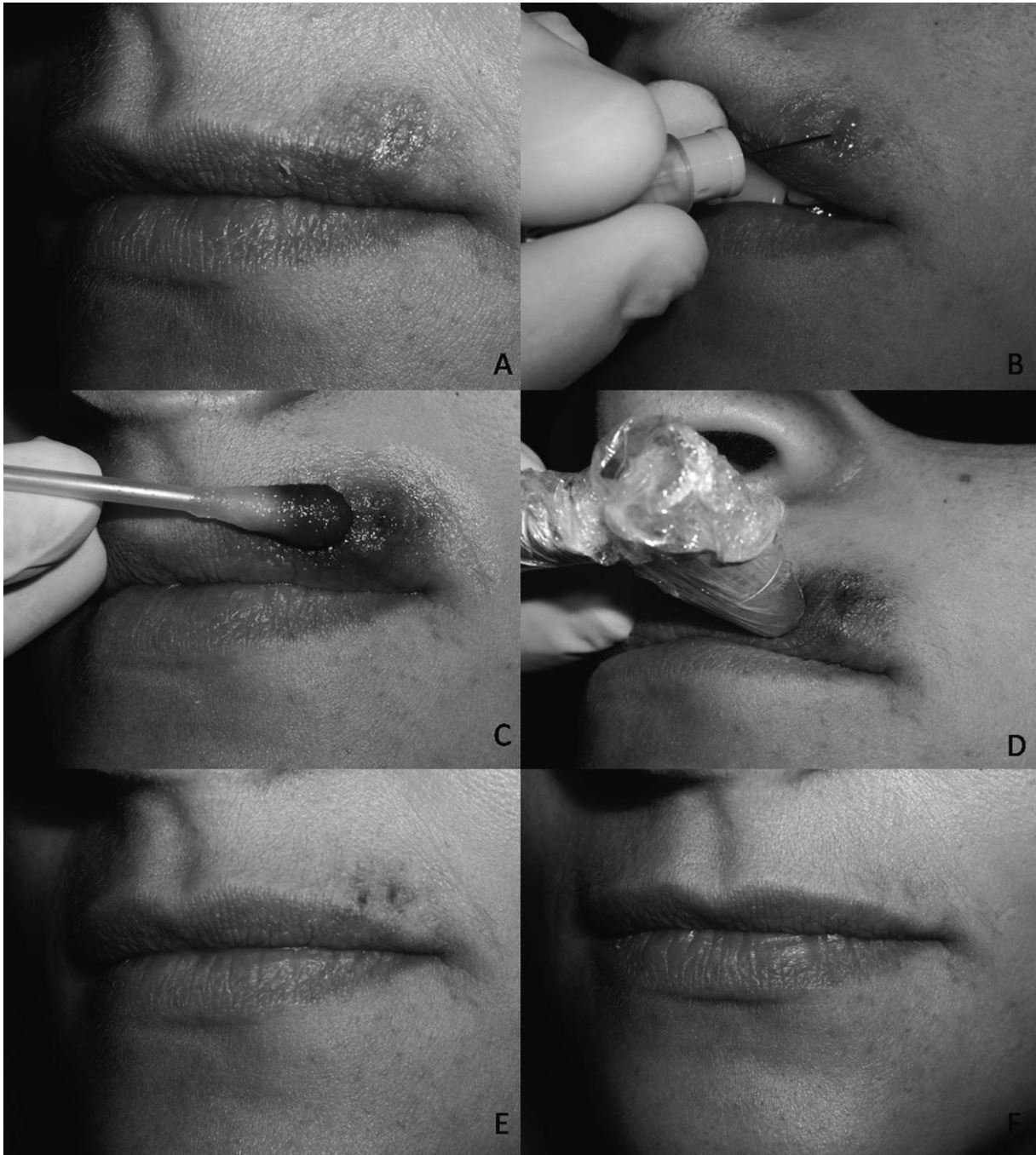


Figure 16(A) Lésion initiale. (B) Perforation de la lésion. (C) Application de la solution colorée. (D) Irradiation avec un laser de basse énergie. (E) Même lésion, 24 heures après. (F) Guérison complète après une semaine.

La photothérapie dynamique médiée par le MB peut montrer des avantages importants par rapport aux traitements à base d'antiviraux pour les herpès labiaux récurrents. L'aciclovir a montré une réponse significative pour leur traitement lorsqu'il est appliqué avant l'apparition des vésicules.

Deux études s'accordent pour dire que la forme posologique actuelle de l'aciclovir ne pénètre pas suffisamment les tissus. Ce peut être parce que l'aciclovir n'est pas bien absorbé par voie orale ou topique. En outre, l'administration intermittente de l'aciclovir ne modifie pas la fréquence des récurrences, tandis que la photothérapie dynamique peut réduire leur incidence. Ainsi, la photothérapie dynamique médiée par du bleu de méthylène peut être un traitement éligible pour les herpès labiaux récurrents, étant une modalité de traitement non invasive et moins coûteuse que la photothérapie dynamique médiée par l'ALA, et il pourrait également agir au stade de vésicules, ce qui procure un soulagement aux patients.

13. Conclusion

Le nombre d'études cliniques concernant le traitement d'herpès labiaux grâce à la photothérapie dynamique est, à l'heure où nous écrivons ces lignes, limité. Bien que l'effet photodynamique ait été démontré contre les cibles virales depuis les années 70, l'utilisation de photosensibilisants comme antiviraux in vivo a été lente à se faire accepter. La raison peut être due à des effets secondaires prononcés vu dans plusieurs cas de phototraitement de l'herpès génital au début des années 1970. Avec le développement de la thérapie photodynamique pour traiter les cancers ou les infections localisées, une grande expérience a été acquise dans le ciblage et l'éradication des virus. Des études complémentaires, incluant des essais cliniques randomisés en double aveugle, avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour parvenir à un protocole établi.

14. Lésions d'origine fongique

a. Candidoses

i. Etiopathologie

Pour la plupart des individus, les levures font partie de la flore buccale et ne provoquent une infection que si une occasion se présente. Chez l'individu sain, les levures résidentes sont supprimées par les mécanismes de défense spécifiques et non spécifiques de la salive et de la muqueuse buccale ainsi que par l'inhibition compétitive de la multitude d'autres microorganismes oraux. Le *Candida albicans* est la cause la plus fréquente des candidoses orales, mais au moins huit autres espèces de *Candida* pathogènes, principalement *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* et *C. tropicalis* sont fréquemment isolés à partir des cas de maladies avérées. Il y a un certain nombre d'attributs de virulence de *Candida* qui contribuent à la pathogenèse de la candidose buccale, y compris l'adhérence aux surfaces d'accueil, la transformation morphologique et la production d'enzymes extracellulaires, caractéristiques qui sont essentielles à la formation de biofilm.[46]

ii. Arsenal thérapeutique classique

Le choix du traitement antifongique dépend du statut immunologique du patient, la surface des lésions érosives et la chronicité des facteurs prédisposant. En général, les candidoses orales superficielles simples chez des patients en bonne santé générale doivent être traitées par voie topique et les candidoses orales chez les patients immunodéprimés doivent être traitées par voie systémique ainsi que par voie topique. Les patients ayant des facteurs de risque de candidose persistants et récurrents doivent être traités avec des antifongiques avec le moins de risque de développement ou de sélection de souches résistantes. Il y a trois groupes

d'antifongiques systémiques efficaces contre les levures: les polyènes, les dérivés azolés et les échinocandines.

Localement, des niveaux élevés de drogue peuvent être assurés avec des antifongiques topiques. L'absorption de médicaments topiques dans l'épithélium buccal est aussi généralement suffisante pour tuer les hyphes de levures croissantes dans le tissu. Pour le traitement primaire, les solutions de nystatine ou d'amphotéricine B sont utilisées pour au moins une semaine après la résolution des symptômes, généralement pendant quatre semaines. En cas de récurrence la durée du traitement doit être d'au moins 4 à 6 semaines [46]. L'application topique d'un gel de miconazole est également adaptée pour le traitement des infections non compliquées chez les patients en bonne santé générale. Il devrait également être utilisé pendant une semaine après la résolution des symptômes. Un comprimé de miconazole adhérent à la muqueuse buccale du sillon vestibulaire a été récemment introduit. La quantité de miconazole dans le comprimé est faible et les niveaux systémiques sont pratiquement indétectables. En raison de la lente libération du médicament, la quantité locale reste suffisamment élevée et durable. L'utilisation répétée de miconazole, cependant, peut entraîner un risque de sélection et d'augmentation des souches résistantes aux azolés, et peut ensuite prédisposer les patients immunodéprimés, en particulier, à une sérieuse infection résistante au fluconazole. Si un traitement systémique par voie orale est nécessaire, les choix comprennent principalement le fluconazole et l'itraconazole. Le plus récent des médicaments du groupe azolé, le posaconazole à large spectre, est uniquement disponible en solution buvable. Son utilisation, cependant, devrait être limitée aux patients immunodéprimés et aux patients atteints de graves infections résistantes aux autres médicaments basés sur des tests de sensibilité. Chez les patients immunodéprimés, il peut être intéressant d'utiliser des antifongiques systémiques et topiques en combinaison ou des antifongiques systémiques conjointement à la chlorhexidine en bain de bouche.

Les espèces de *Candida* sont devenues plus courantes comme causes à la fois de l'infection cutané-muqueuse et de l'infection systémique chez les patients immunodéprimés. Par ailleurs, la résistance de *Candida* aux antifongiques traditionnels tels que le fluconazole est en augmentation, avec certaines espèces telles que *Candida krusei* montrant une résistance inhérente à cet agent. Par exemple, les espèces de *Candida* résistantes au fluconazole colonisent 81 % des malades du sida recevant un traitement pour la candidose buccale. De plus, les traitements conventionnels ont un effet fongistatique plutôt que fongicide, ce qui en font des traitements inadéquats pour les patients [47]. Ces tendances soulignent l'importance de développer de nouvelles stratégies pour le traitement des infections fongiques, puisque la microbiologie et les schémas de résistance des cas cliniques isolés évoluent en réponse aux pressions sélectives du traitement antifongique actuel.[48]

iii. Données expérimentales

In vitro

Dès 1993, Wilson et Mia ont irradié des suspensions de *C. albicans* aux lasers à l'hélium-néon ou au gallium aluminium arséniate en association avec différents photosensibilisants: le bleu de toluidine, le bleu de méthylène, le tionin, le cristal violet et la phtalocyanine. Excepté pour la phtalocyanine, tous les autres photosensibilisants testés ont provoqué une réduction significative du nombre de *C. albicans* après PACT. Chabrier-Roselló et al., en 2005, ont vérifié que l'activité métabolique de *C. albicans* dans le biofilm était diminuée après application de PACT avec du Photofrin à 10 µg / ml pendant 30 min en comparaison avec le traitement par l'amphotéricine B (10 pg / ml) pour la même période. De Souza et ses collègues, en 2006, ont observé que le rayonnement laser en présence de bleu de méthylène était en mesure de réduire le nombre de levures du genre *Candida*, avec une réduction de

88,6 % pour *C. albicans*, 84,8 % pour *C. dubliniensis*, 91,6 % pour *C. krusei* et 82,3 % pour *C. tropicalis*. Munin et al en 2007 ont démontré que la PACT au bleu de méthylène était en mesure d'inhiber la formation des tubes germinatifs de *C. albicans* et ont conclu que cette thérapie affectait la pathogénicité des levures du genre *Candida* [49]. D'autres études in vitro ont démontré la possibilité de photosensibiliser *C. albicans* aux dommages cellulaires induits par la lumière en utilisant une variété de composés. L'équipe de Bliss et al. a montré que *C. albicans* était extrêmement sensible aux effets phototoxiques du Photofrin, à des concentrations basses de 1µg/mL in vitro. De plus, le profil de sensibilité suggère que le traitement pourrait être efficace à des concentrations obtenues in vivo après administration systémique [50]. De même que pour d'autres levures, *C. albicans* est plus difficile à tuer par la PACT que ne le sont les bactéries Gram positif. Ceci est attribué à la présence d'une membrane nucléaire et la grande taille de cellule. [2]. Pour les candidoses cutanéomuqueuses, l'application du photosensibilisant est une alternative, et des concentrations efficaces devraient être obtenues avec un minimum d'effets secondaires. Dovigo et al. ont évalué l'efficacité de la PACT contre *C. albicans* et *Candida glabrata* résistants au fluconazole, et contre des cellules en suspension ou en biofilms. Ces auteurs ont conclu que l'effet fongicide de la PACT était souche-dépendant et que, bien que ce traitement ait été efficace contre les espèces de *Candida*, les souches résistantes au fluconazole ont montré une sensibilité réduite à la PACT. Dans une autre étude, Dovigo et al. ont testé l'efficacité de la PACT avec Photogen, un photosensibilisant porphyrrique, contre quatre espèces de *Candida*. Fait intéressant, *C. krusei* n'était pas inactivé par l'une des associations entre la lumière et le photosensibilisant testés, tandis que *C. albicans*, *Candida tropicalis* et *Candida dubliniensis* ont été complètement éliminés [50]. Récemment, Donnelly et al ont présenté des patches muco-adhésifs contenant du bleu de toluidine comme étant un système potentiel de distribution dans le cadre de candidoses orales. Les auteurs ont aussi recherché les effets de la

PACT sur les biofilms de *C. albicans* en utilisant du bleu de toluidine et l'illumination à l'aide d'une lampe Paterson (635 nm). En biofilms, de plus hautes concentrations de bleu de toluidine et des temps d'incubation plus importants ont été nécessaires afin de détruire les levures. Cette différence de susceptibilité observée ici peut être expliquée par les différences structurelles entre biofilms bactériens et de levure, ou l'incapacité de la lumière à pénétrer d'épais biofilms candidosiques.[2]

In vivo

Plusieurs études *in vitro* ont démontré que la thérapie photodynamique avait des effets mortels sur les levures du genre *Candida*. Cependant, peu d'études sur la PACT impliquant des modèles animaux ont été réalisées [49]. Les résultats obtenus *in vitro*, peuvent ne pas refléter la situation *in vivo*. Il est connu que les biofilms sont moins sensibles aux traitements antimicrobiens que les cultures planctoniques. La même situation semble se produire dans la PACT. Selon Dovigo et al., les biofilms étaient moins sensibles à la PACT que leurs équivalents planctoniques. Un autre point important à considérer est l'influence du milieu biologique. Bliss et al. ont observé que l'absorption de Photophrin par les levures *Candida* était pauvre quand les blastoconidia évoluaient dans un bouillon nutritif, mais a augmenté lorsque les cultures étaient en milieu chimiquement défini. En outre, comme prévu, l'absorption du photosensibilisant influence la sensibilité à la PACT. Bien que l'efficacité de la PACT contre les levures *Candida* ait déjà été démontré par des études *in vitro*, ce point pourrait nuire à son utilisation *in vivo*, et d'autres études sont nécessaires.[50] L'efficacité de la PACT pour les infections fongiques *in vivo* est en grande partie vérifiée. Une étude de Teichert et al. [51], s'est penchée sur l'effet du bleu de méthylène topique, suivi d'une illumination laser dans un modèle murin de candidose buccale. Dans cette étude, des souris SCID ont été infectées oralement avec *C. albicans* et traitées par voie topique avec des concentrations croissantes de bleu de méthylène, suivie par 687,5 s d'illumination avec une

lumière laser à 664 nm. Ces auteurs ont pu démontrer l'éradication dose-dépendante de l'infection, soutenant la faisabilité d'une telle approche pour les infections des muqueuses. De plus, Luan et al. ont rapporté dans leur étude l'absence de changement nécrotique ou inflammatoire que ce soit dans la gencive, dans la dentine, dans la pulpe dentaire ou dans l'os alvéolaire des souris testées après application de bleu de toluidine et d'une irradiation laser. Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent que la PACT à l'aide de bleu de méthylène est un traitement anti-infectieux contre la candidose buccale sûr, n'entraînant pas de dommages sur les tissus normaux. De plus, il abaisserait les facteurs de pathogénicité de *C. Albicans*. Cependant, des études comparatives avec l'efficacité des traitements antifongiques sur les facteurs de pathogénicité sont nécessaires.[52]. En outre, Giroldo et al. ont démontré que la PACT au bleu de méthylène augmentait la perméabilité membranaire chez *C. albicans*, ce qui pourrait diminuer la résistance de ce micro-organisme à d'autres médicaments. De cette façon, la PACT pourrait également être employée comme adjuvant à la chimiothérapie conventionnelle antifongique.[50]

Clinique

Il existe à l'heure actuelle très peu d'étude clinique. En 2011, Mima et al. présentent une étude où 5 patients ont été traités par photothérapie dynamique pour des candidoses prothétiques. L'agent PS utilisé est du HpD et l'illumination s'est faite grâce à une LED émettant entre 440 et 460 nm. Le palais et la prothèse ont été aspergés de Photogem® et illuminés. Il y a eu une résolution clinique dans 4 cas et une amélioration dans le dernier. Les auteurs concluent que la photothérapie dynamique peut être un traitement alternatif de la candidose. D'autres études, sur un nombre plus important de sujet et avec d'autres paramètres (PS, temps d'irradiation, fluence, stade plus avancé de pathologie ...) sont nécessaires.[53]

15. Affections bactériennes

a. Bactéries Gram positif et négatif

i. Structure membranaire

Le domaine des bactéries est divisé en deux groupes basés sur la réaction de la cellule à une méthode de coloration appelée coloration de Gram. Les différences entre les bactéries gram positif et gram négatif tiennent aux différences dans la structure et la composition chimique de leur membrane cellulaire.

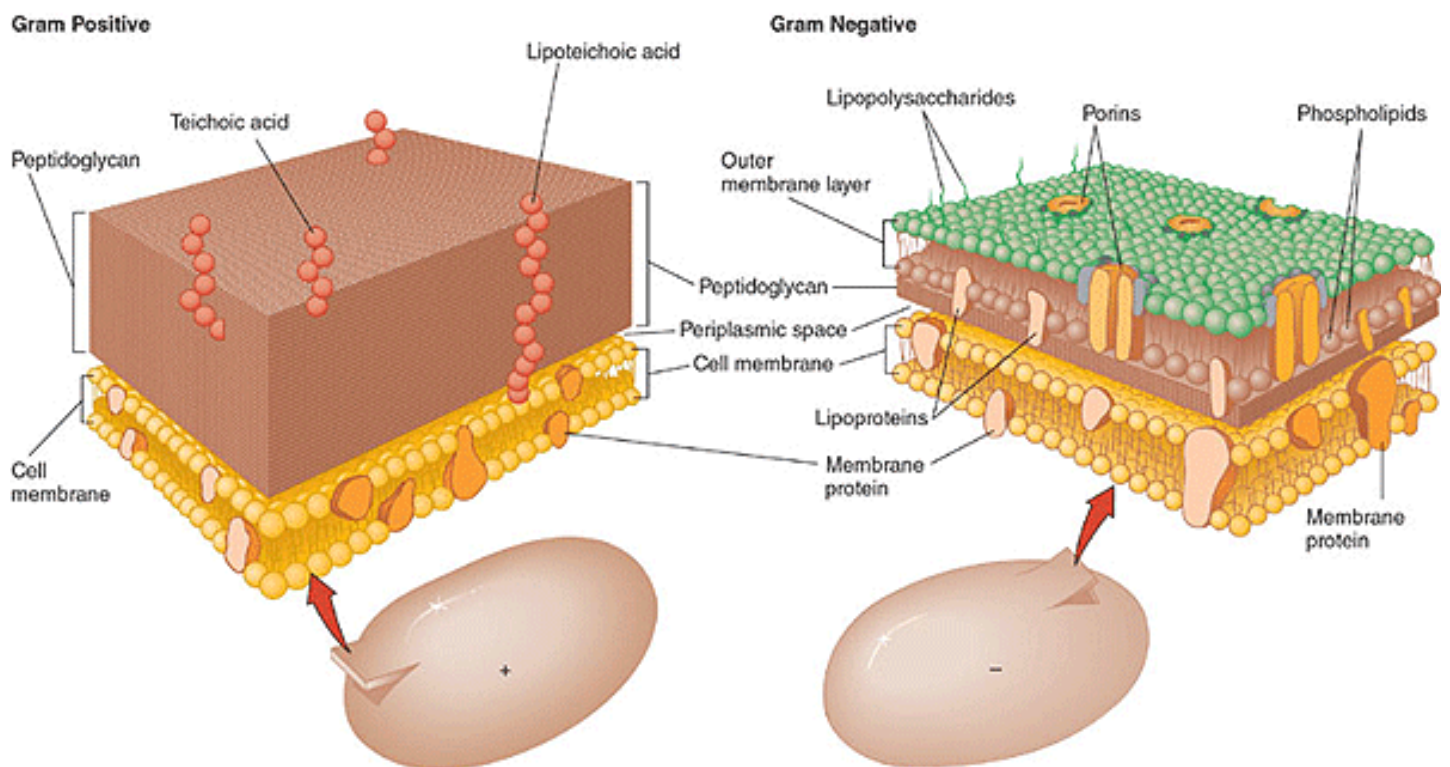


Figure 17 Représentation schématique de la structure membranaire et cytoplasmique d'une bactérie gram positif (à gauche) et d'une bactérie gram négatif (à droite)[1]

Les bactéries gram positif présentent une membrane épaisse, avec une couche presque uniformément dense (cf. Figure 17). Au contraire, la membrane cellulaire des bactéries gram négatif est beaucoup plus complexe, car, en plus de la couche de peptidoglycane, il existe une membrane externe. Les différences structurelles entre les membranes cellulaires de ces deux types de bactéries reflètent les différences dans leur composition biochimique.

Le peptidoglycane est le constituant majeur de la membrane cellulaire des bactéries gram positif. Le polysaccharide (partie glucidique) est un polymère de glycosaminopeptide (N-acétyl-glucosamine (NAG) et d'acide N-acétyl-muramique (NAM)) reliés entre eux par des ponts peptidiques. Il représente entre 40 et 80 % du poids de la membrane cellulaire, en fonction des espèces.

Chez les bactéries Gram-négatif (cf. Figure 17, à droite), le peptidoglycane est présent, mais il occupe une portion plus restreinte de la composition de la membrane cellulaire. Contrairement aux bactéries Gram positif qui possèdent plusieurs couches de peptidoglycane entourant la cellule, les Gram négatif n'ont qu'une seule ou très peu de couches macromoléculaires. En effet, le peptidoglycane constitue environ 5 % en poids de la paroi cellulaire Gram négatif, mais il joue un rôle important comme barrière rigide en dehors de la membrane cellulaire.

La membrane externe des bactéries gram-négatif semble similaire à la membrane cellulaire: il y a une prédominance de lipides et de protéines, mais il y a également des polysaccharides qui s'étendent dans le milieu aqueux. Le lipide A est relié au feuillet externe de la membrane et est lié de façon covalente à un polysaccharide formant un complexe. Ce complexe lipidique polysaccharide est appelée lipopolysaccharide (LPS). Il s'agit d'une molécule de haut poids moléculaire, fortement chargée négativement. La molécule la plus répandue est un petit polypeptide qui contient une partie lipidique. Cette lipoprotéine est liée de façon covalente à l'acide diamine formant le complexe appelé peptidoglycane-lipoprotéine. Ainsi, la

lipoprotéine est le lien qui unit la membrane externe à la couche cellulaire de peptidoglycane. Les autres protéines importantes sont celles qui servent au transport protéique (porines), qui permet le passage de molécules à travers la membrane externe. Une des principales caractéristiques de la structure de la membrane externe qui influence son fonctionnement en tant que barrière de perméabilité sélective est la haute charge négative nette sur les molécules de LPS, qui offre une surface polyanionique externe qui est partiellement neutralisée par des cations divalents, tels que Mg^{2+} et Ca^{2+} .

ii. Principe d'action

➤ Pénétration du photosensibilisant dans la bactérie

Les bactéries Gram positif et Gram négatif diffèrent dans la composition de leur membrane cellulaire. Cette différence donne lieu à une réponse différente aux agents antimicrobiens selon le type de bactéries. Les bactéries Gram positif peuvent facilement incorporer des molécules telles que les photosensibilisants neutres ou anioniques et peuvent facilement être photo inactivées par celles-ci. Dans le cas des bactéries Gram négatif, la photoinactivation n'est pas aussi aisée puisqu'elles sont relativement imperméables aux médicaments neutres ou anioniques à cause de la surface membranaire hautement chargée négativement. Nonobstant, il a été prouvé que plusieurs photosensibilisants étaient efficaces contre les bactéries Gram négatif, s'ils étaient administrés avec un agent capable de perturber la paroi cellulaire de la bactérie suffisamment pour permettre l'accès de la drogue et provoquer des dommages létaux à la cellule quand elle est exposée à la lumière. Ainsi des agents perturbateurs, comme la polymyxine B-nonapeptide, des oligomères de lysine et l'acide éthylène diamine tetraacétique (EDTA) ont été utilisés.

Cependant, il est préférable pour les applications cliniques d'éviter la coadministration d'un agent perturbateur, ainsi une stratégie alternative a été préférée. Une étude menée

simultanément par Merchat et al., Minnock et al., et Wilson et al. a montré que des photosensibilisants positivement chargés à pH physiologique étaient actifs contre les bactéries gram positif et les bactéries gram négatif. Ainsi, des phénothiazines cationiques, des porphyrines, des phthalocyanines et même des fullerènes contenant quatre groupes ont été synthétisés.

Malgré le potentiel et le large éventail de ces PS cationiques, quelques autres stratégies peuvent surmonter la faible affinité de photosensibilisant pour les bactéries Gram négatif.

Une stratégie différente a été menée en attachant de façon covalente un photosensibilisant non cationique à des structures supérieures qui fournissent la grande affinité pour les cellules bactériennes, par exemple, des polymères avec des groupes de base aminés, tels que la polylysine ou le polyéthylèneimine, ou même des nanoparticules, ou des biomolécules. La liaison covalente empêcherait l'administration concomitante d'une seconde espèce, mais garderait l'effet perturbateur produit par ces molécules intactes. Les principaux avantages de ces conjugués sont que (1) ils augmentent la spécificité pour les cellules microbiennes par rapport aux cellules humaines (2) les photosensibilisants qui n'étaient pas accessibles en raison de leur faible solubilité dans l'eau peuvent être utilisés puisque leur solubilité est fournie par la structure supérieure. Toutefois, le ciblage contre les régions spécifiques dans des cellules microbiennes, à savoir l'augmentation de la spécificité et la diminution résultante du nombre de sites cibles dans les cellules microbiennes, pourraient favoriser le développement de la résistance contre la PACT.

➤ *Mécanismes d'inactivation bactérienne*

Malgré les immenses progrès réalisés au cours des dernières années, les détails mécanistiques sur la façon dont la PACT affecte les cellules microbiennes ne sont pas entièrement compris.

En ce qui concerne les voies d'assimilation de PS anionique et cationique, George et coll. ont rapporté que l'assimilation de PS anionique par des cellules bactériennes peut être obtenue grâce à une combinaison d'interaction de charges électrostatiques et par des transporteurs de protéine, tandis que l'assimilation de PS cationiques est obtenue grâce à des interactions électrostatiques et des voies d'assimilation "auto promues". En ce qui concerne le mécanisme d'inactivation photodynamique, Jori et coll. ont proposé deux voies alternatives pour les PS cationiques pour les bactéries gram positif et gram négatif (Figure 18).

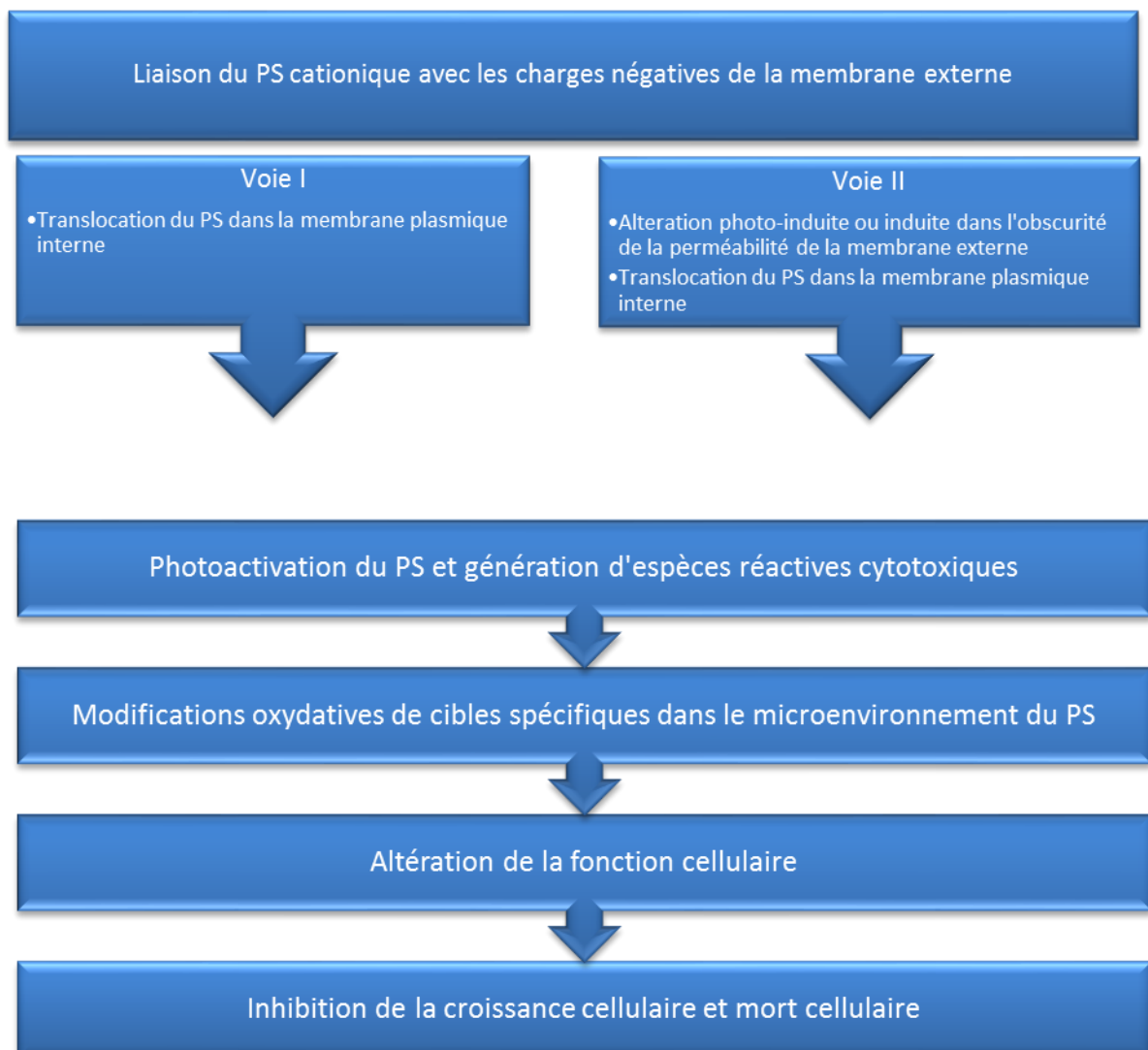


Figure 18 Schéma illustrant les étapes essentielles impliquées dans le processus de liaison du PS à la cellule bactérienne et la photoinactivation consécutive. La voie I est opérationnelle dans les bactéries gram positif ; la voie II l'est dans les bactéries gram négatif.

En ce qui concerne les dommages cytotoxiques, deux mécanismes de base ont été proposés pour expliquer l'effet létal causé aux bactéries après PACT :

- a) Dommages à l'ADN. La modification de l'ADN, les cassures aussi bien dans les ADN simple brin que dans les doubles brins et la photomodification ou la disparition de la fraction de plasmide superenroulée du cytoplasme ont été détectées dans les deux sortes de bactérie lors de l'inactivation photodynamique en utilisant des sensibilisants structurellement différents. Les résidus guanine sont les plus facilement oxydés.
- b) Dommages à la membrane cytoplasmique suivis par un relargage du contenu cellulaire ou une inactivation des systèmes de transport membranaire et des enzymes. Ces mécanismes parviennent aux dommages nécessaires pour le succès de la PACT et mènent à la lyse cellulaire et, par conséquent à sa mort.

➤ ***Mécanisme d'action des dérivés phénothiaziques***

Le mécanisme d'inactivation des bactéries par le bleu de méthylène semble être un mélange de procédés de type I et de type II, et la relative efficacité de chacun d'eux dépend du type de cellule et des conditions expérimentales [54]

Le bleu de méthylène est un composé hydrophile, avec un faible poids moléculaire et une charge positive, ce qui lui permet de passer à travers les canaux de porines de la membrane externe des bactéries Gram négatif. Le bleu de Méthylène interagit principalement avec les macromolécules anioniques des lipopolysaccharides, résultant en la génération de dimères de bleu de méthylène, qui participent au processus de photosensibilisation. L'action photodynamique du bleu de méthylène contre les acides nucléiques est sélective envers les résidus guanosine

La thérapie photodynamique avec les dérivés phénothiaziques en général agit par des dommages au niveau de l'ADN bactérien et à une moindre mesure au niveau de la membrane

cellulaire externe [55, 56]. La taille et la forme des dérivés phénothiaziques, tricycles hétéroaromatiques linéaires, font qu'ils ont une grande facilité à s'insérer dans les acides nucléiques. Néanmoins, les dérivés phénothiaziques ont de multiples sites d'action et la participation d'autres cibles cellulaires est une éventualité [57].

iii. Sélectivité

Une observation importante au sujet des photosensibilisants antimicrobiens cationiques concerne leur sélectivité pour les cellules microbiennes vis-à-vis des cellules hôtes de mammifères. Les molécules cationiques ne seraient que lentement absorbées par les cellules hôtes grâce au processus d'endocytose, tandis que leur assimilation dans des bactéries serait relativement rapide. Si l'illumination est effectuée à un court intervalle de temps après l'application du PS (minutes), alors les dommages aux tissus de l'hôte seront minimes. Le nombre d'études *in vitro* démontrant la destruction sélective des microbes dans des conditions où les cellules de mammifères sont restées saines et sauvées est peu élevé. Soukos et al. ont montré que *Streptococcus sanguis* a été détruit par le bleu de toluidine et la lumière rouge à l'aide de paramètres qui ont épargné les kératinocytes humains gingivaux et les fibroblastes. Zeina et al. ont utilisé des kératinocytes humains qui ont résisté à la photothérapie dynamique médiée par le bleu de méthylène dans des conditions qui ont détruits plusieurs espèces microbiennes cutanées. L'oxygène singulet a une demi-vie très courte et, par conséquent, un rayon de destruction de faible portée, entraînant des effets photoréactifs seulement en très grande proximité de l'endroit où le composé photosensibilisateur est situé. Cette réaction localisée, et le fait que les cellules bactériennes ne soient pas équipées de la même capacité que les cellules eucaryotes à piéger les composés réactifs de l'oxygène, fait que la PACT est hautement bactéricide avec peu de dommages aux tissus environnants [58]. Soncin et al. ont rapporté que certains Zn-phtalocyanines cationiques, combinés avec un temps d'incubation

court (5 min) et une lumière de relativement faible fluence, ont détruit les *S. aureus* qu'ils soient sauvages ou résistants à la méticilline, tandis que les fibroblastes et les kératinocytes humains sont restés indemnes. Maisch et al. ont signalé la destruction efficace de différentes souches de SARM (Staphylocoques dorés résistants à la méticilline) à l'aide de PS porphyriques via des espèces réactives de l'oxygène sans nuire aux fibroblastes ou aux kératinocytes à la même concentration.

b. Maladies parodontales

i. Etiopathologie

Les maladies parodontales sont des infections bactériennes mixtes qui entraînent la destruction des tissus de support de la dent [59]. Le rôle de virus est encore à l'étude, mais il semblerait que certains d'entre eux aient un rôle dans le développement de parodontite, mais aussi dans la co-infection par certaines bactéries [59]. Le facteur pathogénique primaire de la parodontite est l'existence d'un biofilm microbien sur les surfaces dentaires et gingivales [56]. Un biofilm microbien est généralement défini comme « une ou plusieurs communautés bactériennes entourées d'un glycocalix, attachées à une surface dure [...autorisant] la croissance de micro-organismes dans les différents milieux » [60]. Alors que la plaque dentaire comporte de nombreuses espèces différentes de bactéries, seulement un nombre limité d'entre elles est associé à la parodontite. Trois espèces bactériennes à Gram négatif retrouvées dans la plaque dentaire, soit *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* et *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, ont pu être fortement associées à ces maladies.

Le biofilm de la plaque commence à se développer immédiatement après le nettoyage mécanique de la surface dentaire et évolue en termes de complexité et de taille à travers le temps. Un contrôle de la plaque dentaire inadéquate associé à une hygiène orale pauvre

augmente le risque de développement d'une flore plus anaérobie, et cela peut conduire dans certains sites à une parodontite.

Actuellement, on ne sait pas très clairement pourquoi les sites avec une gingivite peuvent évoluer en parodontite chez l'homme. Cependant, avec le développement d'une gingivite chronique, il y a un changement progressif du biofilm, avec une augmentation du nombre de bactéries Gram négatif anaérobies, ce qui est cohérent avec la flore bactérienne retrouvée dans la parodontite. En effet, les micro-organismes associés à la maladie parodontale sont principalement Gram négatif et volontiers anaérobies et capnophiles comme *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides forsythus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et divers spirochètes.

Bien que la présence des bactéries associées au biofilm soit nécessaire pour l'apparition de la maladie, on sait aussi que cette maladie parodontale résulte d'interactions complexes entre les bactéries du biofilm et la réponse de l'hôte (immune et génétique), et est modifiée par divers facteurs comportementaux positifs (ex : brossage) et négatifs (ex : tabac).

Quand une communauté de micro-organismes devient irréversiblement attachée à une surface sous forme de biofilm, les micro-organismes montrent des propriétés phénotypiques distinctes et tendent à être plus résistants aux agents antimicrobiens, antibiotiques, stress environnementaux et mécanisme de défense immuns de l'hôte. Cela est peut être dû à la structure, aux facteurs métaboliques, aussi bien qu'au développement de phénotypes spécifiques au sein du biofilm.

La théorie des complexes de Haffajee et Socransky repose sur deux principes : la coopération entre bactéries et la maturation de la plaque bactérienne. Lorsqu'une bactérie est trouvée dans un site donné, on détecte aussi fort souvent la présence d'autres bactéries précises, d'où la notion de complexes bactériens. Ce sont donc des regroupements de bactéries spécifiques,

non au hasard, mais en fonction de relations hôte-bactéries ou bactéries- bactéries et ensuite entre complexes même.[61]

Porphyromonas gingivalis est une bactérie Gram négatif, obligatoirement anaérobie, un coccobacille qui est reconnu pour être un pathogène majeur dans les parodontites de l'adulte. Cette bactérie est présente à des niveaux faibles ou non détectables dans des sites de gencive saine, mais sa concentration augmente dans les sites avec parodontite.

De nombreuses études ont montré que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis* sont associés aux formes sévères de parodontites.

Les bactéries parodontopathogènes expriment des facteurs de virulence qui sont des propriétés uniques permettant aux agents pathogènes de coloniser un site, de contrer les mécanismes de défense de l'hôte et causer des dommages tissulaires. Elles luttent contre le flux du liquide créviculaire grâce à différentes composantes ou structures de surface qui facilitent leur rétention dans les sites sous-gingivaux et en adhérant aux cellules épithéliales, à la membrane basale, au tissu conjonctif, aux érythrocytes et aux autres espèces bactériennes se retrouvant dans la même niche écologique. Puisque plusieurs bactéries parodontopathogènes sont asaccharolytiques, leur croissance et leur survie sont donc largement dépendantes de la présence d'acides aminés et de peptides. Ceux-ci peuvent être générés via l'action des protéinases bactériennes sur les protéines sériques et tissulaires. *P. gingivalis*, *T. denticola* et *B. forsythus* représentent les espèces bactériennes d'origine buccale démontrant les plus fortes activités protéolytiques. Les bactéries parodontopathogènes peuvent contrer la réponse immunitaire de l'hôte en freinant la réponse inflammatoire aiguë, en résistant à l'attaque des neutrophiles et en produisant des enzymes protéolytiques qui lui permettent de détruire différentes molécules impliquées dans la défense de l'organisme dont les immunoglobulines et les composantes du système du complément.

Enfin, les bactéries parodontopathogènes peuvent créer un dommage tissulaire en envahissant les tissus de l'hôte, en produisant des enzymes capables de destruction tissulaire, en activant les métalloprotéinases matricielles (MMPs) et en favorisant la production de cytokines par les cellules de l'hôte. Certains produits métaboliques (sulfure d'hydrogène, ammoniac, acides gras ou indole) ou composantes de surfaces de parodontopathogènes ont la capacité d'affecter la croissance et la viabilité des cellules de mammifères notamment les fibroblastes et les cellules épithéliales.

La présence de bactéries parodontopathogènes, bien qu'essentielle à l'initiation de la parodontite ne suffit pas à faire progresser la maladie. En effet, la réponse immunitaire de l'hôte joue également un rôle clé dans l'évolution de la parodontite. Les destructions tissulaires peuvent être directes ou indirectes.

Les lipopolysaccharides (LPS) sont de puissants antigènes qui ont la propriété de stimuler la production de cytokines et de médiateurs de l'inflammation par les cellules myéloïdes (monocytes, lymphocytes) et non myéloïdes (fibroblastes, cellules épithéliales et endothéliales). Les cytokines qui ont été fortement associées à la progression des parodontites sont l'IL-1 β , l'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-8 (IL-8) et le facteur nécrosant des tumeurs α (TNF- α). L'IL-1 β est une cytokine qui favorise le processus inflammatoire et la résorption osseuse alors que l'IL-6 stimule la production d'anticorps par les plasmocytes et joue aussi un rôle dans la formation des ostéoclastes et dans la résorption osseuse. L'IL-8 est une molécule chimiotactique qui favorise la destruction du collagène et qui est exprimée à des niveaux variables dans les tissus. On la retrouve en forte concentration dans les sites fortement colonisés par les bactéries parodontopathogènes et à de plus faibles concentrations dans les endroits peu infectés. Elle influence entre autres la migration des leucocytes, d'un endroit de faible gradient de concentration vers un endroit de forte concentration. Le TNF- α favorise le processus inflammatoire par l'augmentation de la production de médiateurs de

l'inflammation et favorise aussi la résorption osseuse. La prostaglandine E2 (PGE2) est un médiateur de l'inflammation fortement associé à la parodontite. Elle est reconnue pour ses propriétés vaso-actives, mais peut également favoriser la résorption osseuse. Les cytokines et les médiateurs de l'inflammation favorisent la production des MMPs par les cellules de l'hôte. Ces enzymes, qui font partie de la classe des métalloprotéinases, sont synthétisées sous forme de pro-enzymes et ont la particularité de posséder du Zn⁺⁺ au niveau de leur site actif. Une fois activée, les MMPs sont impliquées dans la destruction du collagène et la résorption osseuse. Différentes MMPs ont été associées à la parodontite et pourraient jouer un rôle important dans la destruction tissulaire. La collagénase (MMP-8) synthétisée par les neutrophiles jouerait un rôle actif dans la destruction parodontale alors que la collagénase (MMP-1) dérivée des fibroblastes serait davantage impliquée dans le remodelage tissulaire normal. Les gélatinases (MMP-2 et MMP-9) semblent également impliquées dans la destruction parodontale. La MMP-3, également appelée stromelysine, jouerait un rôle dans la dégradation de la fibronectine et des protéoglycanes de la matrice extracellulaire. La MMP-3 favorise également l'activation des collagénases et de la MMP-9.

ii. Traitement non chirurgical

L'élimination du biofilm et des dépôts minéralisés de la surface dentaire est un aspect fondamental de la thérapie parodontale [62]. Le traitement mécanique conventionnel des surfaces radiculaires est considéré comme un prérequis pour le succès du traitement au long terme.[63]. Ces dernières années, un autre terme est préféré au surfaçage radiculaire : le débridement parodontal [64]. Traitement plus conservateur, il a pour but la décontamination radiculaire ainsi que l'élimination des agents toxiques à l'aide d'instruments manuels ou ultrasoniques, mais il n'inclut pas le lissage radiculaire ainsi que l'élimination systématique

du ciment [65]. L'élimination mécanique du biofilm microbien et l'établissement d'un contrôle de plaque méticuleux constituent les éléments clés du succès du traitement parodontal non chirurgical. Sur la base d'études menées dans les années 1960 et 1970 sur des dents extraites, les instruments manuels ont été considérés pendant longtemps comme la référence en matière de débridement parodontal [66]. Les dispositifs à ultrasons sont efficaces à perturber le biofilm, et retirent soigneusement les dépôts durs et mous des surfaces radiculaires avec un traumatisme minimal pour la structure dentaire.[67].. Hanes et Purvis en 2003 ont montré que le détartrage surfacage radiculaire (DSR) entraîne un gain de 0,4 mm du niveau d'attache et 0,4 mm en moins de profondeur de poche à 12 mois. De nombreuses études montrent que le débridement sous-gingival associé au contrôle supra-gingival de plaque, chez les patients atteints de parodontite chronique, réduisent effectivement la profondeur de poche et améliorent le niveau d'attache. Ainsi, le débridement mécanique standard peut apporter une diminution significative de 1 mm dans la profondeur de sondage des poches [56]. Certains patients ne répondent pas favorablement au traitement mécanique conventionnel seul, pour diverses raisons. L'utilisation d'un adjuvant aux antimicrobiens pourrait profiter à cette catégorie de patients. L'utilisation complémentaire d'antibiotiques locaux, d'antiseptiques locaux, d'antibiotiques systémiques, et l'utilisation systémique de faibles doses de doxycycline ont montré certains avantages supplémentaires en comparaison avec le débridement seul. Cependant, ce bénéfice est cliniquement minime comparé avec les effets d'une thérapie mécanique seule.[67] Cependant, l'utilisation d'agents antimicrobiens souffre de deux inconvénients majeurs. Le premier est la difficulté à maintenir stables les concentrations thérapeutiques de l'agent dans la poche parodontale pour un laps de temps suffisant pour garantir l'éradication des organismes présents, parce que le mélange de bactéries gram-positif et gram-négatif se développe comme un agrégat complexe au sein d'une matrice polymère (biofilms) sur les surfaces des dents, ce qui conduit à l'inhibition de l'action

d'agents antimicrobiens et antiseptiques. Le second inconvénient est la forte possibilité de développement de résistance aux antibiotiques par les organismes cibles.[39]

Cette thérapie mécanique seule échoue dans l'élimination des bactéries pathogènes sous-gingivales localisées dans des endroits inaccessibles aux instruments parodontaux. Dans les poches parodontales de profondeur supérieure ou égale à 3,73 mm, les instruments manuels ne peuvent éliminer la plaque dentaire sous gingivale et le tartre efficacement, et aucun instrument n'est efficace pour les poches parodontales de 5,7 à 8,3 mm de profondeur [68]. Une abondance de preuves montre que le débridement mécanique classique ne peut pas éliminer toutes les bactéries parodontopathogènes de l'environnement sous-gingival, en particulier celles situées dans des zones inaccessibles telles que les furcations, les sillons, les concavités et les poches profondes. Des pathogènes parodontaux ont été détectés à partir d'autres sites intra-oraux et les tubuli dentinaires, qui sont également au-delà de la portée de la thérapie mécanique classique [69]. Il a été démontré que *Tanarella forsythensis* et, particulièrement, *A. actinomycetemcomittans* sont toujours présents après une thérapeutique non chirurgicale [70, 71]

L'utilisation en excès des antibiotiques a été le principal coupable dans la production d'organismes antibiorésistants. Par conséquent, l'application d'une méthode alternative pour éliminer les bactéries à partir des poches parodontales est souhaitable [72].

iii. Données expérimentales

➤ Etudes in vitro

Selon de nombreuses études, les bactéries parodontopathogènes sont susceptibles de subir une photosensibilisation létale. L'activité de la PACT contre des biofilms buccaux homogènes et mixtes de bactéries Gram-positif et Gram-négatif a été rapportée dans les études présentées dans la Figure 19 Etudes de PACT in vitro [2]. Dès 1992, Dobson et Wilson prouvent l'efficacité du bleu de toluidine et du bleu de méthylène contre *Streptococcus sanguis*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* et *F. nucleatum* organisés en biofilms [73]. Ces auteurs ont également démontré que, comparés à d'autres photosensibilisants, le bleu de méthylène et le bleu de toluidine ont été plus efficaces à détruire des pathogènes parodontaux. De plus, ils ont montré à l'aide d'une observation en microscopie électronique, que l'effet bactericide du bleu de toluidine activé contre *P. gingivalis* était causé par la perturbation des protéines de la membrane de ces bactéries.[39]

Le bleu de toluidine et la lumière du laser He-Ne ont été utilisés afin d'éradiquer un nombre important de parodontopathogènes. Il a été démontré que certaines bactéries qui se développent en biofilms (comme *Porphyromonas gingivalis*) sont vulnérables à la photothérapie dynamique avec des photosensibilisants tels que le bleu de méthylène, le bleu de toluidine et la phthalocyanine.[74]. Bhatti et al. obtient même un taux de destruction de *Porphyromonas gingivalis* de 100 % à l'aide de bleu de toluidine et de lumière rouge [75]. La PACT et la minocycline sont similaires dans leur capacité à tuer les bactéries. Toutefois, la PACT était significativement plus efficace pour inactiver la protéase de *P. gingivalis* et ne pas interférer avec l'effet de la minocycline, ce qui est important en clinique [58]. Le potentiel de la photothérapie dynamique dans les parodontites n'est pas perturbé par certains éléments du

milieu buccal. En effet, il a été démontré que la présence de substances typiques de l'environnement buccal, comme la dentine déminéralisée et le collagène n'interféraient pas avec la cinétique et l'efficacité du procédé d'inactivation photodynamique [76]. Un certain nombre d'études ont aussi mis en évidence que la présence d'autres matières organiques (sang et bol alimentaire), mais aussi salive et sérum, offraient une protection aux bactéries contre la photosensibilisation létale [75, 77-79]. La diminution de l'efficacité de la photosensibilisation en présence de salive et de sérum est très probablement due au contenu protéique de ces fluides, puisque ces protéines peuvent affecter la photo destruction de bactéries de nombreuses façons. Premièrement, les protéines peuvent absorber la lumière réduisant ainsi le nombre de photons disponibles pour interagir avec les molécules de photosensibilisants et réduire le rendement de molécules cytotoxiques produites [79]. Deuxièmement, les protéines peuvent entrer en compétition avec les bactéries pour capter des molécules de photosensibilisants, diminuant ainsi le nombre de molécules de photosensibilisants disponibles pour la liaison à des bactéries cibles. Bhatti et al.[75] a signalé que l'absorption de bleu de toluidine par des bactéries a été cinq fois moins importante dans le sérum par rapport à celle dans une solution saline. Troisièmement, l'oxygène singulet a une durée de vie extrêmement courte et, à moins d'être générée à proximité de cellules, il est peu probable de produire un effet cytotoxique.[80]

Ces bactéries peuvent aussi être détruites lorsqu'elles sont présentes dans la plaque sous-gingivale prélevée de patients atteints de parodontites. Ainsi, comme l'a démontré Sarkar [81], *P. gingivalis*, *F. nucleatum* et les bactéries pigmentées noires ont été éliminées de 20 échantillons de plaque sous gingivales issues de patients atteints de parodontite chronique.

Study	Photosensitizer*	Light (nm)/Laser	Micro-organisms
Dobson and Wilson (1992)	TBO, MB, ALS2Pc HP-HCl	633 He/Ne	<i>S.s.</i> , <i>P.g.</i> , <i>F.n.</i> , <i>A.a.</i>
Wilson <i>et al.</i> (1996)	ALS2Pc	660 LED	<i>S.s.</i>
Haas <i>et al.</i> (1997)	TBO	905 LED	<i>A.a.</i> , <i>P.g.</i> , <i>P.i.</i>
Wood <i>et al.</i> (1999)	ZnPc	white light	mixed strains
O'Neill <i>et al.</i> (2002)	TBO	633 He/Ne	mixed strains
Seal <i>et al.</i> (2002)	TBO	633 He/Ne	<i>S.i.</i>
Soukos <i>et al.</i> (2003)	pL-Ce6	red light	<i>A.n.</i>
Lee <i>et al.</i> (2004)	ALA	630 LED	<i>P.a.</i>
Zanin <i>et al.</i> (2005)	TBO	633 He/Ne; 639 LED	<i>S.m.</i>
Metcalf <i>et al.</i> (2006)	Erythrosin	white light	<i>S.m.</i>
Hope and Wilson (2006)	SnCe6	488 Ar; 543 He/Ne	<i>S.p.</i>
Wood <i>et al.</i> (2006)	Erythrosin MB, Photofrin®	white light	<i>S.m.</i>
Williams <i>et al.</i> (2006)	TBO	633 LED	<i>S.i.</i>
Zanin <i>et al.</i> (2006)	TBO	639 LED	<i>S.m.</i> , <i>S.s.</i> , <i>S.sob.</i>
Soukos <i>et al.</i> (2006)	MB	665 LED	<i>E.f.</i>
Donnelly <i>et al.</i> (2007)	TBO	635 Paterson lamp	<i>C. albicans</i>
Garcez <i>et al.</i> (2007)	PEI-Ce6	660 LED	<i>P.m.</i> , <i>P.a.</i>

* ALS2Pc, aluminum disulphonated phthalocyanine; HP-HCl, hematoporphyrin HCl; MB, methylene blue; PEI-Ce6, polyethyleneimine-chlorin e6 conjugate; pL-cE6, polylysine-chlorin e6 conjugate; SnCe6, Sn(IV)chlorin e6; TBO, toluidine blue O; ZnPc, Zn(II)-phthalocyanine; LED, light-emitting diode; He/Ne, helium/neon laser; *A.a.*, *Actinomyces actinomycetemcomitans*; *A.n.*, *Actinomyces naeslundii*; *E.f.*, *Enterococcus faecalis*; *F.n.*, *Fusobacterium nucleatum*; *P.a.*, *Pseudomonas aeruginosa*; *P.i.*, *Prevotella intermedia*; *P.g.*, *Porphyromonas gingivalis*; *P.m.*, *Proteus mirabilis*; *P.mic.*, *Peptostreptococcus micros*; *S.i.*, *Streptococcus intermedius*; *S.m.*, *Streptococcus mutans*; *S.p.*, *Streptococcus pyogenes*; *S.s.*, *Streptococcus sanguinis*; *S.sob.*, *Streptococcus sobrinus*.

Figure 19 Etudes de PACT in vitro [2]

Seuls certains photosensibilisants spécifiques ont présenté une activité appréciable contre des bactéries Gram-négatif : ceux-ci comprennent des porphyrines cationiques, des phtalocyanines et des phénothiazines. En 2002, une étude de Lauro a montré que même des composés non cationiques (en l'occurrence, des conjugués porphycène-polylysine) peuvent, par photosensibilisation, provoquer l'inactivation aussi bien des bactéries Gram-positives que Gram négatif à condition qu'elles soient liées à un fragment de polylysine [82]. Des observations similaires avaient été faites par Soukos et al. en utilisant des conjugués

polylysine-chlorine e6 [83]. Les conjugués porphycène-polylysine sont fortement liés aux cellules bactériennes puisque des lavages répétés avec une solution physiologique induit seulement une élimination partielle du photosensibilisant.

La preuve de la destruction de la structure du biofilm a été observée en microscopie électronique avec du Zn(II)-phthalocyanine [84]

Plus de 97 % des bactéries buccales ont été détruites dans des biofilms multispèces irradiés avec la lumière d'un laser helium/neon en présence de bleu de toluidine [85].

Usacheva et al [86] en 2001 ont évalué l'efficacité bactéricide du bleu de Méthylène et du bleu de Toluidine comme photosensibilisants, combinés avec des lasers Argon (630 nm) et diode (664 nm) contre différentes bactéries. Les résultats démontrent que le bleu de Toluidine a une plus haute activité bactéricide que le bleu de Méthylène pour les deux lasers utilisés. L'inactivation complète des bactéries est achevée avec le bleu de Toluidine, à des concentrations 1,5 à 7 fois inférieures à celles du bleu de Méthylène [56].

En ce qui concerne les facteurs de virulence, Kömerik et al [87] prouvent en 2000 que la PACT médiée par du bleu de toluidine est capable de réduire les activités biologiques du LPS (et sa capacité à induire une sécrétion de cytokines pro inflammatoires) et des protéases.

➤ *Etudes in vivo*

Que ce soit pour étudier l'impact de la PDT sur les parodontites ou sur les péri implantites, le protocole est le suivant : Le photosensibilisant est directement placé dans la poche parodontale et l'agent liquide peut facilement accéder à l'ensemble de la surface de la racine ou de l'implant avant l'activation par la lumière à l'aide du positionnement d'une fibre optique directement dans la poche (cf.ci-dessous) [39]

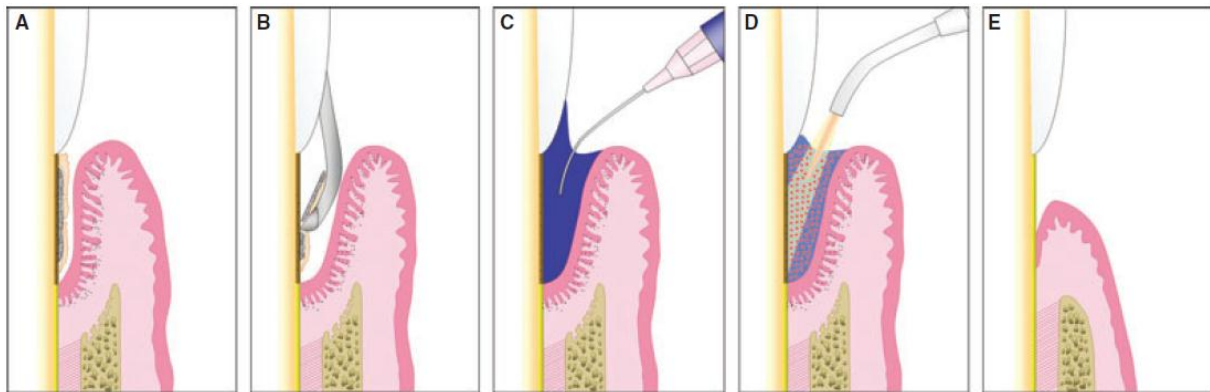


Figure 20 Diagramme présentant les étapes d'application d'une PACT pour le traitement d'une parodontite. (A) le site atteint, avant le traitement. (B) le débridement mécanique utilisant des curettes manuelles.(C) Application du photosensibilisant au moyen d'une seringue sur le site atteint qui contient des bactéries résiduelles. Parfois, la solution de colorant en excès est éliminée en utilisant un jet d'eau. (D) La photosensibilisation est réalisée en utilisant une lumière intense grâce à une pointe spéciale appliquée dans la poche. L'oxygène singulet et d'autres agents très réactifs, toxiques pour les bactéries, sont produits, ce qui entraîne la désinfection photochimique de la poche parodontale. (E) Amélioration de la cicatrisation de la plaie dans le site traité. [39]

Les principaux efforts visant à introduire la photothérapie dynamique dans l'arsenal parodontal sont venus de Wilson [88]. Des expériences chez le rat ont montré que la photosensibilisation létale de *Porphyromonas gingivalis* est possible in vivo et que cela aboutit à une diminution de la perte osseuse. Compte tenu de l'effet déstabilisateur du sérum et du sang sur la PACT, les doses de bleu de toluidine et de lumière nécessaires ont été supérieures à celles utilisées dans les expérimentations in vitro. Il a été démontré, in vivo, que la PACT était plus efficace dans l'inactivation de la protéase de *Porphyromonas gingivalis* que dans la destruction de la bactérie. De même Komerik et al.[87] ont rapporté que la PACT médiée par le bleu de toluidine pouvait tuer ce même germe chez le rat en ne causant aucun dommage détectable dans les tissus adjacents. Sigusch et al. (2005) ont établi un modèle clinique d'infection utilisant le chien beagle. Les animaux ont été infectés avec *P. gingivalis* et *Fusobacterium nucleatum* dans des zones sous gingivales. La PACT a eu lieu avec deux photosensibilisants, la chlorine e6 et un nouveau dérivé de chlorine e6 soluble dans l'eau, le composé BCL 1010, puis une illumination avec une diode laser (662nm) a été menée. Le traitement a eu pour résultats une diminution significative dans la rougeur et dans le

saignement au sondage ; *P. gingivalis* a été beaucoup plus sensible à la PACT que *F. nucleatum* [89]. En 2008, Qin a mis en place un protocole pour comparer l'effet du détartrage surfaçage radiculaire avec la photothérapie dynamique chez des rats ayant développé des parodontites, et donc, sans infection avec une bactérie en particulier. Les résultats obtenus dans cette étude ont démontré que la photothérapie dynamique à l'aide de bleu de toluidine pouvait causer une photosensibilisation létale de toute la flore bactérienne in vivo. Les observations cliniques et histologiques ont révélé une réduction remarquable de la réaction inflammatoire dans la gencive et aucun effet indésirable dans les tissus adjacents. L'auteur conclut que la photothérapie dynamique est aussi efficace que le traitement conventionnel.[90]. En 2008, De almeida et al. montrent l'efficacité de la PACT en tant qu'adjuvant à la thérapeutique classique sur des souris diabétiques et en 2009, Fernandes en fait de même sur des souris immunodéprimées [91]. Ainsi, il a été suggéré que la thérapie photodynamique pouvait être utile en tant qu'approche alternative pour le traitement antimicrobien de la parodontite. [92]. Enfin, des observations histologiques des tissus parodontaux de rats après photothérapie dynamique n'ont montré aucun effet indésirable. Il n'y a eu ni formation de plaie dans l'épithélium, ni inflammation dans le tissu conjonctif et ce, même avec les plus hautes doses et les plus hautes concentrations de bleu de toluidine utilisé [93].

➤ *Etudes cliniques*

Le détartrage surfaçage radiculaire peut souvent se révéler difficile et chronophage à cause d'une anatomie radiculaire complexe et défavorable lors d'un traitement à l'aveugle dans des poches profondes. Parce que le débridement parodontal nécessite un certain niveau de compétences, du temps et de l'endurance, il semble approprié de choisir un appareil facile à

manipuler qui permet de réaliser une élimination de contaminants extrêmement efficace et rapide, avec moins d'effort pour le clinicien. Grâce à la facilité d'accès à la poche parodontale, les parodontites se prêtent particulièrement à l'utilisation de la photothérapie dynamique. Ainsi, le PS pourrait être placé directement dans la poche qui pourrait ensuite être irradiée soit à travers les tissus gingivaux ou via une fibre placée directement dans la poche.

Parodontite agressive

De Oliveira et al. ont voulu comparer l'efficacité de la photothérapie dynamique avec celle du traitement conventionnel vis-à-vis de la parodontite agressive, sachant qu'à l'heure actuelle, le traitement standard de la parodontite agressive reste fortement non-spécifique, composé principalement du débridement mécanique des surfaces radiculaires affectées, conjointement à l'administration d'antibiotiques. Dix patients atteints de parodontite agressive ont été traités avec une source laser (cf ci-dessous) d'une longueur d'onde de 690 nm associé à un PS phénothiazique ou par DSR à l'aide d'instruments manuels. La photothérapie dynamique et le détartrage — surfaçage radiculaire ont montré une amélioration clinique similaire dans le traitement non-chirurgical de la parodontite agressive après mesure d'indice de plaque, d'indice gingival, de saignement au sondage, de profondeur de sondage, de récession gingival, et de niveau d'attache clinique relatif, au départ et 3 mois après le traitement.[94].



Figure 21 La thérapie photodynamique a été réalisée dans cette étude à l'aide d'une diode laser de 660 nm de longueur d'onde (A) ; un photosensibilisant (B) ; et un applicateur de fibre optique (C) [94]

Parodontite chronique

Il existe peu d'études cliniques évaluant les effets de l'utilisation de la photothérapie dynamique en tant qu'adjuvant à la thérapeutique non chirurgicale, et les résultats sont incohérents. Une étude d'Andersen et al., en 2007, a traité un total de 33 personnes, soit par de la photothérapie dynamique seule, soit par une combinaison de DSR et de photothérapie dynamique, soit par DSR seul (contrôle). Les auteurs ont indiqué que la photothérapie dynamique en adjuvant du détartrage surfaçage radiculaire améliorerait de façon significative les paramètres cliniques de profondeur de sondage, de perte d'attache clinique, et de saignement au sondage à 12 semaines après le traitement par rapport à un traitement par détartrage surfaçage radiculaire seul sur les sites avec une profondeur de sondage supérieure à 6 mm. Cependant, les auteurs ont considéré la taille de l'échantillon trop petite ($n = 5$) pour permettre des conclusions statistiquement valides [95]. Braun et al., en 2008, ont comparé

l'efficacité d'un traitement parodontal non chirurgical par photothérapie dynamique en complément du DSR à un traitement par DSR seul. Un gain significatif d'attache clinique a été observé pour le groupe du traitement combiné à 3 mois. Pour les sites profonds (>5 mm) et les sites modérés (>3 and ≤5 mm), le débit de fluide sulculaire, le saignement au sondage et la profondeur de sondage ont été réduits dans les 2 groupes, avec des réductions significativement supérieures 3 mois après photothérapie dynamique et DSR combinés. Chondros et al. et Christodoulides et al. ont réalisé deux études cliniques distinctes en utilisant un schéma comparable. Ils ont étudié l'effet de la photothérapie dynamique comme traitement d'appoint à un traitement parodontal non chirurgical classique. Dans chacune des études, 24 patients ont été répartis au hasard soit pour un DSR avec photothérapie dynamique ou pour un DSR seul. Les variables cliniques suivantes ont été évaluées au départ, 3 mois et 6 mois après le traitement: score de plaque dans toute la bouche, score de saignement, niveau d'attache clinique et profondeur de sondage. En outre, le saignement au sondage n'a été évalué que dans l'étude de Chondros. Dans les deux études, il n'y avait pas de différences statistiquement significatives entre le groupe testé et le groupe de contrôle dans aucun des paramètres évalués. Cependant, des améliorations significatives ont été observées entre les différentes périodes de suivi dans les deux groupes. Le niveau d'attache clinique, la profondeur de sondage et la récession gingivale ont montré une différence statistiquement significative entre les taux initiaux et 3 mois après et entre le début et 6 mois dans l'étude de Christodoulides, alors que seulement deux paramètres (niveau d'attache clinique et profondeur de sondage) ont montré une différence statistiquement significative entre les périodes d'évaluation dans l'autre étude. En outre, les deux études n'ont montré aucune différence significative entre les deux groupes en termes de score de plaque dans toute la bouche. Toutefois, le score de saignement global de toute la bouche a été significativement amélioré dans le groupe test à 3 et 6 mois dans l'étude de Christodoulides et al, mais seulement à 6 mois avec une amélioration significative

du saignement au sondage dans l'autre étude. En ce qui concerne les analyses microbiologiques, des échantillons de plaque sous-gingivale ont été analysés au départ, à 3 et 6 mois. Christodoulides et al. n'ont trouvé aucune différence significative entre les deux groupes au départ et sur toute la période de suivi, tandis que Chondros et al. ont trouvé une

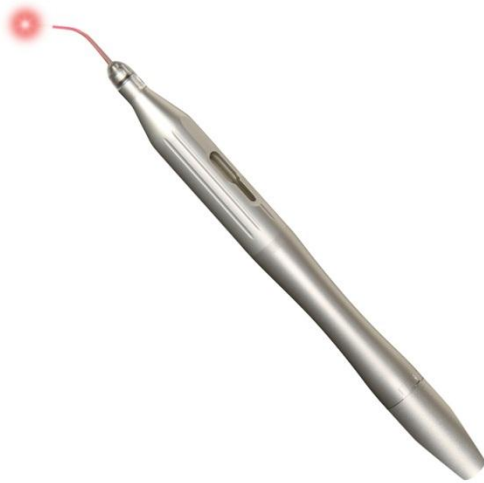


Figure 22 Periowave™

réduction significative de *F. nucleatum* et *E.nodatum* dans le groupe ayant reçu le traitement combiné (DSR et photothérapie dynamique) à 3 mois d'évaluation [95]. Yilmaz et al. ont trouvé que la thérapie photodynamique au bleu de méthylène n'apportait aucun avantage supplémentaire d'un point de vue microbiologique et clinique par rapport à un débridement mécanique

conventionnel sur une période d'observation de 32 jours [96]. Cette période a été jugée trop courte dans la méta-analyse d'Atieh pour être prise en compte [95]. Polansky et coll. ont également conclu que l'application d'un seul cycle de photothérapie dynamique en complément au traitement parodontal ultrasonore n'avait eu aucun effet sur la profondeur de sondage et le saignement au sondage. Ge et al., en 2011, a sélectionné 58 patients atteints de parodontite chronique qu'il a divisé en 3 groupes. Un groupe a été traité par DSR, un autre par DSR suivi par un cycle de photothérapie dynamique et un dernier groupe traité par DSR suivi par 2 cycles de photothérapie dynamique. La photothérapie dynamique a été réalisée à l'aide du Periowave™ sur des sites avec des profondeurs de sondage ≥ 5 mm. Les valeurs de saignement au sondage, de profondeur de sondage et de perte d'attache clinique ont été examinées au départ, 6 semaines après traitement et 12 semaines après traitement. Les résultats suggèrent que la photothérapie dynamique peut représenter une thérapeutique

adjuvante au traitement par DSR dans les lésions parodontales avec des poches parodontales profondes. Cette étude suggère également que la répétition de cycles de photothérapie dynamique n'apporte pas d'amélioration clinique comparée à un seul cycle de photothérapie dynamique. Les conditions initiales, la période d'observation et la performance de la photothérapie dynamique peuvent contribuer à des résultats d'investigations cliniques incohérents. [96]

En outre, récemment, Brink et Romanos ont comparé les effets cliniques et microbiologiques de DSR + laser Nd: YAG(2W), le DSR + diode laser (2W) 980 nm, et le DSR + PACT [laser bleu de méthylène diode + 670 nm (75 mW)] et le DSR seul chez les patients atteints de parodontite chronique [97, 98] (publié en allemand). Les auteurs ont signalé que dans le groupe traité par thérapie photodynamique antimicrobienne + DSR, le saignement au sondage a été réduit de manière plus significative, un à trois mois après le traitement, que dans les autres groupes. En outre, les effets bactéricides du DSR + PACT semblaient être supérieures à ceux du DSR + laser Nd: YAG, le DSR + diode laser, ou le DSR seul

La photothérapie dynamique en traitement d'appoint tend à apporter un avantage supplémentaire dans le traitement de la parodontite chronique en termes d'amélioration du niveau d'attache clinique et de la profondeur de sondage. Toutefois, aucune recommandation concernant son utilisation en routine ne peut être faite sur la base du petit nombre d'études incluses [95].



Figure 23 Application Clinique de la photothérapie dynamique dans le traitement de la parodontite. (A) situation Clinique d'une patiente âgée de 51 ans avant thérapeutique parodontale non chirurgicale et PACT. Le score de saignement global était de 67 %. Les paramètres cliniques du site mésio vestibulaire de l'incisive latérale supérieure droite étaient: une profondeur de sondage de 7 mm, un niveau d'attache clinique de 9 mm et une récession gingivale de 2 mm. Le site disto palatin de la canine maxillaire gauche avait une profondeur de sondage de 9 mm et un niveau d'attache clinique de 9 mm sans récession gingivale. (B) Application du photosensibilisant après débridement mécanique supra et sous gingival à l'aide de curettes et d'un détartreur. Le photosensibilisant utilisé était une chlorure phénothiazique (HELBO_ Blue Photosensitizer, HELBO_ Photodynamic Systems GmbH & Co. KG, Grieskirchen, Austria). Le photosensibilisant a été maintenu dans les poches parodontales pendant 3 minutes. (C) Illumination avec une diode laser de 670 nm de longueur d'onde avec une puissance de 75 mW (HELBO_ TheraLite Laser, HELBO_ Photodynamic Systems GmbH & Co. KG, Grieskirchen, Austria). L'illumination Laser a été effectuée pendant 1 minute. (D) Situation clinique, 6 mois après ttt. Le score de saignement global a été à 15 %. Le site mésio vestibulaire de l'incisive latérale supérieure droite a montré une réduction de poche de 3 mm, avec 3 mm de gain d'attache sans récession gingivale. Le site disto palatin de la canine gauche a présenté une réduction de poche de 4 mm et un gain d'attache de 4 mm en ne causant aucune récession gingivale. Des améliorations cliniques significatives des poches parodontales ont été obtenues grâce à la PACT adjuvante au débridement mécanique radiculaire (Operator: A.S.)

En 2010, Rühling et al. proposent une étude randomisée en simple aveugle dans le but de comparer les effets cliniques et microbiologiques de la photothérapie dynamique avec ceux du traitement conventionnel ultrasonore dans les poches parodontales persistantes chez des patients atteints de parodontite chronique. Les patients sélectionnés pour cette étude sont atteints d'une parodontite chronique, en phase de maintenance, avec au moins deux poches persistantes (supérieures à 4 mm). Dans les deux groupes, il y a eu une légère réduction du pourcentage de sites > 4 mm (5-7%) et une réduction moyenne de profondeur de sondage d'environ 0,7 mm après 3 mois dans les sites > 4 mm. La variation moyenne de profondeur de sondage > 4 mm dans les groupes non molaires est dans le sens d'une amélioration d'environ 1 mm dans les deux groupes. Dans la présente étude, la photothérapie dynamique n'a eu aucun impact durable sur le nombre de pathogènes parodontaux après 3 mois. Dans les deux groupes de traitement, le nombre de bactéries est revenu aux valeurs initiales. L'auteur suppose que c'est dû à la méthode de détection des bactéries. En effet, la photothérapie dynamique n'élimine pas physiquement les bactéries mais les tue seulement, il est donc possible que le test microbien ne soit pas tout à fait approprié pour étudier l'effet de la photothérapie dynamique sur le nombre de bactéries. Une méthode de coloration vie / mort ou une culture aurait pu mieux refléter l'action de la PDT.

Il n'y a donc eu aucun avantage clinique en termes de profondeur de sondage et d'attache clinique à utiliser la photothérapie dynamique par rapport à la thérapeutique de maintenance classique. Toutefois, la photothérapie dynamique est moins nocive pour les dents, en particulier, si l'on considère la nécessité de retraitement répété au fil des ans.

En 2009, Chondros et al. [99] a mis au point un protocole visant à comparer l'efficacité clinique du DSR à celle d'une combinaison DSR + photothérapie dynamique. Vingt-quatre patients recevant régulièrement un traitement parodontal de soutien ont été traités au hasard soit par DSR suivi d'un épisode unique de photothérapie dynamique (test) ou par DSR seul (témoin). Les patients enrôlés sont en phase de maintenance d'une parodontite chronique, n'ont pas reçu de traitement parodontal depuis au moins 6 mois, présentent au moins un site par cadran présentant une profondeur de sondage supérieure ou égale à 4 mm avec un saignement au sondage, sont en bonne santé générale et n'ont pas reçu d'antibiothérapie depuis 12 mois. La photothérapie dynamique a été réalisée à l'aide d'une diode laser à 670 nm et le photosensibilisant est un dérivé phénothiazique. Les données comparées ont été recueillies au départ, à 3 mois puis à 6 mois. Les 2 méthodes ont eu pour résultat une réduction statistiquement significative de la profondeur de sondage et un gain du niveau d'attache clinique. Il n'y a cependant pas eu de différences significatives entre les 2 groupes.

D'autre part, les résultats montrent également que le débridement mécanique suivi d'une application consécutive de photothérapie dynamique a entraîné, tant au bout de 3 mois qu'au bout de 6, une réduction significativement plus importante du saignement au sondage et du saignement global que pour le débridement seul.

iv. Conclusion

Les maladies parodontales seront l'une des principales applications de la photothérapie dynamique dans la cavité buccale. Les raisons en sont nombreuses : infection multi espèce et genèse multi factorielle, la localisation des bactéries et, probablement la facilité d'utilisation de cette méthode. Après photosensibilisation, même les souches nosocomiales multi-

résistantes de bactéries gram – négatif sont détruites. En plus de détruire ces bactéries, les facteurs de virulence importants des bactéries Gram-négatif, comme les endotoxines ou les protéases, sont réduits par la photothérapie dynamique [92]. Cependant, le nombre d'études cliniques est encore insuffisant pour déterminer les indications précises, le type de photosensibilisant et le protocole à utiliser pour arriver à trouver la place exacte que pourrait occuper cette nouvelle thérapeutique dans la prise en charge de patients atteints de parodontites.

c. Endodontique

Il est accepté depuis longtemps que les pathologies péri-apicales d'origine endodontique sont principalement d'étiologies microbiennes. Le principal objectif du traitement endodontique est donc d'obtenir l'élimination la plus complète possible de la charge bactérienne présente dans le réseau canalaire avant obturation. Plusieurs études ont démontré qu'il existait une relation entre la quantité ainsi que le type de bactéries présentes dans l'endodonte au moment de l'obturation et le pronostic de guérison [100, 101] [102]. Des études ont montré que dans les cas où une culture négative microbiologique avait été obtenue à partir d'un canal au moment de l'obturation, il y avait un taux de réussite de 94 %. D'autre part, lorsque l'obturation était effectuée dans une culture positive, le taux de réussite était réduit à 68 %. A l'heure actuelle, 40 à 50 % des canaux préparés contiennent encore des bactéries cultivables.[100]

i. Bactéries responsables

Même si des agents infectieux tels que *Candida* et les virus humains Cytomegalovirus et Epstein-Barr ont été détectés dans des canaux de dents infectées, les bactéries et leurs produits sécrétés sont les responsables majeurs des pathologies pulpaire et périapicales. Parmi les 500

espèces de bactéries présentes en bouche, seul un petit groupe de près de 150 espèces ont été isolées et mises en culture à partir de canaux. Les canaux radiculaires individuels donnent une moyenne de 5 ± 7 espèces différentes par canal. Les genres bactériens les plus fréquemment isolés à partir de pulpes nécrotiques sont des *Peptostreptococcus*, des *Prevotella*, des *Porphyromonas*, des *Fusobacterium*, des *Eubacterium*, des *Actinomyces* et des *Streptococcus* facultatifs. Les pressions sélectives qui s'exercent dans l'environnement du canal radiculaire suggèrent que certaines bactéries sont plus aptes à survivre et à se multiplier dans ce milieu que d'autres, favorisant la croissance de bactéries anaérobies strictes dans une primo-infection des canaux radiculaires (c'est-à-dire dans des tissus nécrotiques de pulpe) et la croissance de bactéries anaérobies facultatives dans des surinfections endodontiques (c.-à-dire échec de traitement).

Il a été rapporté que le microbiote canalaire issu de dents asymptomatiques différait de celui isolé à partir de dents cliniquement symptomatiques. Sundqvist a été le premier à associer la douleur à la présence de « *Bacteroides melaninogenicus* ». Les travaux de Griffée et al., Haapasalo et al., Yoshida et al., Hashioka et al. et Gomes et al. ont également indiqué qu'il pourrait y avoir des associations significatives entre certaines espèces anaérobies et certaines caractéristiques cliniques endodontiques. D'autre part, des travaux récents explorant d'un point de vue microbiologique les raisons des échecs du traitement endodontique ont rapporté une variété très limitée de micro-organismes, avec principalement des anaérobies facultatifs à Gram positif, en particulier les espèces *Enterococcus faecalis* [103]. La présence d'*Enterococcus faecalis* dans les échecs de traitement endodontique est largement abordée dans la littérature et cette bactérie est rarement détectée dans les infections primaires et dans les dents non traitées. Cette bactérie a été associée à la persistance d'infections endodontiques présentant une faible sensibilité à un traitement conventionnel [104]. Pourtant, on ne peut écarter la présence ou l'importance d'autres micro-organismes appartenant à *Actinomyces*,

Propionibacterium, Porphyromonas Prevotella et qui ont été fréquemment détectés dans les échecs thérapeutiques endodontiques.[105]

ii. Résultats des traitements actuels

L'élimination de l'infection polymicrobienne du système canalaire pour permettre la cicatrisation de la lésion périapicale associée est le but ultime du traitement du canal radiculaire.[106].

Les procédures de traitement pour éliminer l'infection comprennent le débridement du canal radiculaire et la mise en forme mécanique, l'irrigation avec un agent désinfectant, l'application d'un pansement inter séance, et l'obturation du canal radiculaire. En cas d'infection, l'utilisation d'antibiotiques et d'antiseptiques est une approche alternative, mais l'utilisation à long terme des agents antimicrobiens, cependant, peut être rendue inefficace par le développement d'une résistance chez les organismes cibles.

Un éventail de techniques différentes a pour résultat des taux de réussite similaires, mais 20-30% peut échouer et si l'on considère les retraits, le taux d'échec est encore plus élevé. Cela peut être attribué à de nombreux facteurs, mais un obstacle majeur est l'anatomie endodontique complexe. D'autres inconvénients des procédures de traitement conventionnelles comprennent le côté opérateur-dépendant, le temps de traitement long, l'affaiblissement possible des dents en raison de l'élargissement du canal radiculaire et l'utilisation de médicaments tels que l'hypochlorite de sodium et de l'hydroxyde de calcium. Néanmoins, des études ont révélé que la préparation chimio-mécanique n'est pas en soi suffisante pour rendre de façon prévisible les canaux radiculaires exempts de bactéries, avec environ 40-50% des canaux préparés contenant encore des bactéries cultivables. Pour surmonter les limites des procédures de désinfection chimio-mécanique dans tout le système radiculaire du canal, l'utilisation d'un médicament en interséance a été préconisée.

L'hydroxyde de calcium a été le médicament intracanalair le plus utilisé, et les associations avec d'autres médicaments, tels que le paramonochlorophenol camphrée (MCPC) ou la chlorhexidine, ont montré une efficacité antimicrobienne supérieure.[100]. Cependant, les isthmes latéraux et les tubules dentinaires ne peuvent être atteints par des techniques classiques de désinfection [107, 108], et la perméabilité des irrigants dans les tubules dentinaires infectés est limitée. Les agents de chélation (par exemple, l'EDTA à 17 %) ne semblent pas être efficaces sur les micro-organismes comme les levures. À cet égard, l'hypochlorite de sodium (NaOCl) pénètre à une profondeur d'environ 130 µm dans les tubuli dentinaires [109], alors que l'infection tubulaire peut se produire plus proche de la jonction cementodentinaire (jusqu'à 1.000 µm). [110].

Une manière quelque peu controversée de gérer les agents pathogènes endodontiques est d'utiliser les lasers. Par exemple, l'efficacité des lasers néodyme: yttrium-aluminium-grenat (Nd: YAG) pour la photo-désinfection thermique a été étudiée et leur application a été jugée sans danger et présentant un potentiel. Malheureusement, l'irradiation au laser Nd: YAG ne peut pas rendre tous les systèmes exempts de bactéries avec pour résultat qu'aucun effet supérieur en comparaison avec l'irrigation NaOCl ne peut être obtenu [111].

Certains aléas liés à l'opérateur tels que l'instrumentation inadéquate, un canal oublié, ou une restauration inadéquate peut mener à une atteinte endodontique postérieure au traitement. En outre, la complexité anatomique du système canalaire rend un débridement complet des bactéries presque impossible et il peut y avoir des débris pulpaire, mais aussi des restes de biofilms bactériens, même si les méthodes classiques de débridement chimio-mécanique sont effectuées en suivant les plus rigoureux standards techniques [105, 110].

iii. Données expérimentales

➤ *Données ex vivo*

L'infiltration des tubuli dentinaires par le bleu de méthylène a été démontrée par microscopie optique ainsi que par microscopie confocale à balayage laser [112], et il a été prouvé que la lumière se propageait dans la dentine, les tubuli dentinaires étant les diffuseurs principaux [113]. Par conséquent, la génération et la diffusion des radicaux libres réactifs responsables de l'effet photodynamique est en mesure de pénétrer complètement les tubules, y compris les zones inaccessibles classiquement, et d'éliminer les micro-organismes résiduels.[114]

La photothérapie dynamique à l'aide de Bleu de Toluidine a éliminé des monocouches bactériennes (*Streptococcus anginosus*, *E. faecalis*, *F. nucleatum*) dans les canaux radiculaires infectées in vitro. Lorsque les bactéries étaient organisées en biofilms, l'effet sur l'éradication bactérienne a été réduit substantiellement comme il a été démontré par microscopie électronique à balayage environnemental.

En général, une condition préalable pour la photosensibilisation létale efficace est le dépôt d'un photosensibilisant sur la surface de la paroi cellulaire d'un organisme. En conséquence, pour le bleu de toluidine par exemple, des facteurs tels que la capacité de diffusion /mouillage, la profondeur de pénétration dans les biofilms, la capacité d'adsorption / absorption par les membranes, le temps de contact, et la capacité à générer de l'oxygène réactif peut définir son potentiel destructeur.

Fimple et al. ont démontré dans une étude in vitro publiée en 2008 une réduction supérieure à 70 % de biofilms créés à partir de quatre bactéries : *A. israelii*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis* et *P. intermedia*. L'infection polymicrobienne d'une dent monoradiculée humaine extraite et soumise à une photosensibilisation au bleu de méthylène et exposition à une lumière rouge à

665nm a subi une réduction variant entre 73 et 80 % en fonction de la solution de dissolution. Ces bactéries, bien que peu fréquemment rencontrées dans les infections endodontiques, ont été sélectionnées pour les raisons suivantes : ce sont des agents pathogènes clés dans les infections endodontiques; l'invasion des tubuli dentinaires humains par *P. intermedia* in vitro a été rapportée , tandis que *P. gingivalis* a montré une pénétration des tubules dentinaires de racines de l'espèce bovine. Le développement des biofilms des quatre espèces a été réalisé avec succès, alors que cela ne fut pas le cas pour *E. faecalis*.

Soukos a publié en 2006 une étude in vitro dans laquelle *Porphyromonas gingivalis*, *P. intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros*, *Porphyromonas endodontalis* et *E. faecalis* ont été sensibilisés au bleu de méthylène (25 g/ml) pendant 5 minutes, suivi d'une exposition à la lumière rouge de 665 nm avec une fluence d'énergie de 30 J/cm². Le bleu de méthylène a complètement détruit toutes les espèces bactériennes à l'exception d'*E. faecalis* (53 % de destruction). [114].

Il a été rapporté que la PACT était efficace en tant que technique adjuvante au traitement de désinfection endodontique conventionnel pour détruire les bactéries qui restent même après irrigation à l'hypochlorite de sodium[115]. Plusieurs études ont démontré que la PACT était efficace dans l'élimination de bactéries anaérobies et aérobie, y compris *Enterococcus faecalis* et les espèces *Actinomyces*, *Porphyromonas* et *Prevotella*, dans les lésions endodontiques initiales ou en cas d'échec de traitement endodontique ([39]. Dans l'étude de Garcez de 2007, la désinfection et la recontamination canalaire ont été monitorées à l'aide d'un procédé de bioluminescence. *P. aeruginosa* et *P. mirabilis* ont été sélectionnés pour cette étude, sur la base d'une activité de bioluminescence forte et leur propension à former des biofilms. La photothérapie dynamique seule était plus efficace pour tuer les bactéries que le traitement endodontique seul, bien que les niveaux de contamination ou de repousse après 24 heures n'aient pas montré de différences significatives entre les traitements. L'étude a

démontré que la combinaison des deux traitements était plus efficace que chacun des traitements seuls à réduire le signal de bioluminescence bactérienne, à la fin du traitement, et plus important encore, la combinaison était beaucoup plus efficace pour réduire le niveau de croissance bactérienne après 24 heures. [116]

➤ **Effet de la photothérapie dynamique sur *E. faecalis***

Dans cette même étude, il obtient une réduction de 97 % d'*E. faecalis* grâce à une photosensibilisation à l'aide de bleu de méthylène et une lumière rouge de 665 nm avec une fluence augmentée (222 J/cm²), délivrée à l'aide d'une fibre optique avec plusieurs diffuseurs cylindriques régulièrement répartis qui distribuent la lumière à 360 degrés. Les auteurs expliquent l'élimination bactérienne incomplète par la haute densité de puissance utilisée (740 mW/cm²) qui a pu causer une rapide consommation de l'oxygène moléculaire dans le microenvironnement des tubules dentinaires pauvre en oxygène. Dans ce cas, l'épuisement de l'oxygène pourrait être partiellement surmonté par la réduction ou le fractionnement de l'application de lumière. Le photobleaching graduel du bleu de méthylène peut également être possible. L'incubation avec une concentration plus faible de bleu de méthylène (6,25 g / ml) suivie de l'exposition du système canalaire à la lumière rouge avec une densité de puissance de 100 mW/cm² pendant 5 minutes conduit à la destruction de 60 % des *E. faecalis*, alors que le bleu de méthylène atteint 20 % de destruction en l'absence de lumière. Ces résultats démontrent l'importance de l'optimisation de la dosimétrie de lumière pour la photodestruction bactérienne.

Une pâte à base d'azulène a été testée contre *E. faecalis*. In vitro, cette pâte était plus efficace contre la bactérie (99,89 % de destruction bactérienne) qu'une solution d'hypochlorite de sodium à 0,5 % (97,06 %). Dans les canaux radiculaires, la photothérapie dynamique à l'aide

de ce même photosensibilisant a montré une réduction de 99,2 % d'*E. faecalis*, alors qu'avec du NaOCl à 0,5 %, celle-ci n'atteint que 93,25 %. En revanche, Seal et al., en utilisant du NaOCl 3 % pendant 10 min, ont montré que l'agent chimique était plus efficace que la photothérapie dynamique. Notons que ce résultat a été obtenu sans utiliser de fibre optique ni de diffuseur, ce qui, selon l'étude de Garcez, peut biaiser les résultats [117]. Ces résultats diffèrent de ceux de Silbert et al., qui a trouvé une destruction de 40 % des *E. faecalis* en utilisant le bleu de méthylène et une diode laser de 670 nm dans les canaux radiculaires infectés. Les auteurs concluent que la photothérapie dynamique pourrait être une solution adjuvante au NaOCl et qui permettrait de baisser la concentration efficace de l'agent chimique irritatif.[118]

Rios et al. en 2011 ont évalué l'efficacité de la photothérapie dynamique médiée par le bleu de toluidine, à l'aide d'une lampe LED. Pour les canaux radiculaires traités par photothérapie dynamique pendant 30 secondes seulement, le taux de survie d'*E. faecalis* était de 2,9 %, alors que la combinaison de NaOCl suivi de photothérapie dynamique a abaissé le taux de survie à 0,1 %.[119]

➤ **Données cliniques**

Les études in vivo sont plus complexes, car la variation de l'anatomie canalaire est plus élevée que dans un environnement in vitro contrôlé.[120]

La photothérapie dynamique combinée à un traitement endodontique a permis de détruire des bactéries multi résistantes retrouvées dans des canaux radiculaires infectées et ce, dans une étude clinique menée à partir de dents traitées présentant des infections périapicales ayant déjà subi un traitement endodontique classique préalablement. Il est possible que, in vivo, le tissu environnant puisse favoriser la rétrodiffusion de lumière, augmentant ainsi le nombre de photons à la disposition de la photoréaction. [120] Le PS utilisé était de la polyéthylénimine

chlorine (e6) et une diode laser a servi à l'illumination. Le photosensibilisant utilisé dans cette étude (PEI-CE6) dispose également d'une grande efficacité à tuer les espèces gram négatives par rapport à des photosensibilisants alternatifs tels que le bleu de toluidine. En fait, malgré plusieurs tentatives d'induire une résistance, l'utilisation de la photothérapie dynamique pour tuer les bactéries n'a pas donné lieu à la génération d'une résistance quelconque à la photothérapie dynamique parmi les espèces traitées, ce qui suggère que les bactéries n'arrivent pas facilement à développer de défenses contre les espèces réactives de l'oxygène générés pendant la photothérapie dynamique.[121] L'utilisation complémentaire d'hydroxyde de calcium avant une nouvelle séance de photothérapie dynamique a permis d'obtenir une baisse encore plus importante de la charge bactérienne avant obturation. L'auteur explique cette constatation par deux hypothèses : la recolonisation des micro-organismes se produit dans un biofilm moins complexe par rapport à l'infection initiale où le biofilm était probablement entièrement développé où même le PS polycationique éprouvait des difficultés à pleinement pénétrer. Une autre raison possible pourrait être que le pH plus élevé promu par la pâte d'hydroxyde de calcium utilisé entre deux séances pourrait améliorer la photoréaction parce qu'il a été rapporté que la probabilité de production d'espèces réactives à l'oxygène, en particulier l'oxygène singulet, est améliorée en milieu alcalin [120]

La production d'espèces réactives à l'oxygène dans un environnement contrôlé a présenté une amélioration significative lorsque la fibre / diffuseur a été utilisé. Lorsque l'irradiation a été effectuée avec la pointe du laser (sans fibre optique / diffuseur), la photoréaction a produit des espèces réactives à l'oxygène, mais lorsque la plupart de l'oxygène présent dans la solution d'eau a été utilisée, la réaction a eu une propension à diminuer. D'autre part, lorsque la fibre optique / diffuseur a été utilisé, le mouvement à l'intérieur du liquide a permis à l'oxygène de diffuser vers la solution d'eau et il y a plus de molécules d'oxygène disponibles pour la photoréaction; aussi, la diffusion de la lumière est clairement différente pour les deux modes;

la lumière a une meilleure répartition vers le volume total du récipient lorsque la fibre / diffuseur a été utilisé. Fimple et al. suggèrent [105] que l'utilisation d'une fibre optique / diffuseur qui pourrait répartir uniformément la lumière sur 360° peut augmenter l'efficacité de la photothérapie dynamique. La distribution de lumière le long du canal radiculaire est plus uniforme lorsque la fibre a été utilisée ou lorsqu'il est possible d'irradier directement le canal. Dans les dents avec couronne présente, l'irradiation sans la fibre / diffuseur ne permet pas une bonne répartition de la lumière à l'intérieur du canal radiculaire, diminuant ainsi l'efficacité de la photothérapie dynamique .[117]. Dans ce but, les industriels ont développé des embouts spécifiques pour la photothérapie dynamique appliquée à l'endodontie (Figure 24, Figure 25, Figure 26)



Figure 24 Système Aseptim plus® SciCan. Micro-Mega, France. (Devillard and Zunzarren 2010)



Figure 25 Embout endodontique. [102]

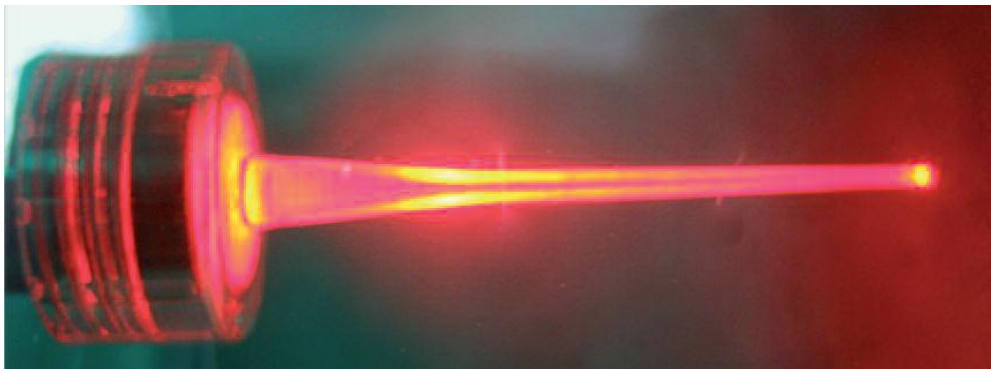


Figure 26 Embout endodontique activé [102]

La photothérapie dynamique représente donc une alternative prometteuse pour les cas cliniques complexes où elle sera utilisée en complément des thérapeutiques endodontiques

traditionnelles [102]. La photothérapie dynamique est une thérapeutique endodontique qui peut s'avérer être un excellent adjuvant à la thérapeutique conventionnelle. Cependant, des ajustements dans les protocoles sont encore à fournir pour lui trouver la place qu'elle devrait occuper dans l'arsenal thérapeutique du clinicien.

d. Lésions carieuses

La carie dentaire a une étiologie multifactorielle. Il a été suggéré, en 1969, par Keyes, que son déclenchement était lié à trois facteurs principaux: l'hôte, l'environnement et les bactéries. Les streptocoques *mutans* et les lactobacilles sont bien connus comme bactéries cariogènes. Les *Streptococcus mutans*, ainsi que les *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*) font partie d'un groupe de micro-organismes oraux qui ont des facteurs de virulence et qui se développent sur la surface des dents au sein d'un biofilm. Les principaux facteurs de virulence sont synthétisés en glucane insolubles dans l'eau à partir du sucrose, de l'acidogénicité et de la tolérance à l'acide. Dans les dernières décennies, de nombreux chercheurs ont suggéré que *Streptococcus mutans* et *Lactobacillus acidophilus* pouvaient être les principales espèces de bactéries associées à la maladie carieuse. Cependant, certaines études récentes indiquent que la présence de lésions carieuses en l'absence de ces bactéries isolées soutiennent que cette relation n'est pas absolue. [122]. Parmi les trois facteurs décrits ci-dessus, il a été suggéré que les bactéries avaient le plus d'effet sur la prévalence ou l'incidence de la carie dentaire[123] *Streptococcus mutans* est l'une des bactéries présentes les plus importantes dans la plaque dentaire, et sa croissance est la première étape dans le développement de la carie dentaire. Elle provoque une déminéralisation de la partie inorganique de la dent, et si celle-ci n'est pas traitée, elle évolue vers la destruction de la portion organique. Williams et al. [124] ont trouvé que les niveaux de *S. mutans* dans les tissus carieux des dents extraites étaient faibles, environ

10² CFU / mg, alors que le nombre total des bactéries était élevé, environ 10⁶ à 10¹¹ CFU / mg dans les tissus carieux des mêmes dents extraites. Ces données indiquent que *S. mutans* représenterait moins de 0,01 % de toute la charge bactérienne dans les dents évaluées, montrant que plusieurs espèces de bactéries cariogènes autres pouvaient être liées à des lésions carieuses. D'autres auteurs de soutenir que la présence de *S. mutans* correspond à moins de 2 % de la microflore carieuse. Compte tenu de ces circonstances, de nouveaux paradigmes d'approches de traitements antimicrobiens contre les caries se concentrent sur les hypothèses de plaques multi-espèces, plutôt que seulement sur les espèces traditionnelles liées aux bactéries des caries[122]. Ainsi, l'élimination des micro-organismes pathogènes sur les dents est fondamentale pour la prévention et le contrôle de la carie dentaire [125].

i. Limites des traitements actuels

La carie de la dentine peut se produire dans différentes couches de la dent. La couche externe est fortement infectée par des bactéries qui dissolvent le tissu minéralisé de la dentine et désorganise la matrice de collagène, ce qui peut entraîner une impossibilité de reminéralisation. Cette couche doit être complètement enlevée lors de l'excavation des caries. La couche interne est moins fréquemment contaminée par les bactéries. Bien que les bactéries puissent dissoudre le tissu minéralisé dans cette couche, l'ultrastructure en bandes transversales de la matrice de collagène demeure. Néanmoins, cliniquement la différenciation entre les zones de carie qui sont infectées et affectées par le processus carieux est extrêmement importante, puisque l'exérèse non nécessaire de dentine peut conduire à l'exposition possible de la pulpe. En conséquence, les méthodes les plus courantes pour traiter une lésion profonde carieuse impliquent la suppression de toute la dentine ramollie et infectée. L'utilisation d'instruments manuels ou de fraises rotatives ne garantit pas un nettoyage de la dentine infectée et des bactéries résiduelles, qui sont souvent présents avant la

mise en place des restaurations. Par conséquent, l'élimination des bactéries à l'intérieur des tubules dentinaires de la dentine déminéralisée restante pourrait contribuer à une approche plus conservatrice pour traiter les lésions carieuses profondes. [126]

ii. Données expérimentales

➤ *Etudes in vitro*

Il a été démontré que la PACT était efficace pour le traitement et la prévention de caries dentaires. Plusieurs études *in vitro* ont mis en évidence un important effet bactéricide de cette technique contre des bactéries gram positif comme *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* et *Streptococcus sanguinis*, qui jouent un rôle important dans l'étiologie des caries dentaires[39]. La possibilité de détruire les bactéries cariogènes après photosensibilisation et utilisation d'une lumière de faible longueur d'onde a été envisagée dès le milieu des années 1980. En 1985, Venezio et al., ont démontré que les dérivés d'hématoporphyrines avaient un effet bactéricide sur *S. mutans* et d'autres microorganismes. Les bactéries gram négatifs résistent mieux à ce traitement [127]. En 1993, Burns et al. ont publié une étude où des suspensions de bactéries cariogènes (*Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *Lactobacillus casei* et *Actinomyces viscosus*) ont été considérablement réduites après exposition au bleu de toluidine et illumination au laser Helium-Neon.[128] En effet, l'utilisation de la photothérapie dynamique contre *S. mutans* à l'aide du bleu de toluidine et d'une LED émettant une lumière de 635 nm permet une destruction de 100 % de cette bactérie dans des essais *in vitro* ainsi qu'une réduction de la plaque, à l'examen en microscopie électronique à balayage [125]. Zanin, en 2005, a des résultats similaires. Il a en plus montré que l'effet bactéricide était dose-dépendant de la lumière et que les anciens biofilms étaient moins sensibles à la thérapie photodynamique. La microscopie confocale à balayage laser a suggéré que la

photosensibilisation mortelle s'était principalement produite dans les couches les plus externes des biofilms.[129]

Dans une étude sur des frottis analysant des bactéries de la plaque supra-gingivale, Wilson et coll. ont constaté que des destructions substantielles pouvaient être obtenues par la lumière laser en présence d'un photosensibilisant approprié. Dans une étude portant sur les biofilms multi-espèces, Wood et al. ont signalé que des destructions à grande échelle s'étaient produites lorsque des biofilms oraux formés in situ ont été traités avec un photosensibilisant cationique de Zn (II) phtalocyanine et exposés pendant 30 min à une lampe à filament de tungstène 400 W. Les études comparant la sensibilité des bactéries présentes dans les biofilms par rapport à la suspension planctonique rapporte également une baisse dans leur destruction[124]

En 1993, Wilson et al ont effectué un important travail sur les photosensibilisants phénothiaziques et, plus particulièrement, sur les effets antimicrobiens contre les pathogènes oraux. Ainsi, il a été rapporté que des bactéries impliquées dans les caries dentaires, tels que Streptocoques étaient détruites par l'action du bleu de toluidine et le bleu de méthylène. Ce travail, mené in vitro, a été réalisé en présence de substances issues de l'environnement buccal, tels que de la dentine déminéralisée et du collagène. Les bactéries sont susceptibles à la PACT même lorsqu'elles sont au sein du biofilm. Il est intéressant de noter que la photoactivité des dérivés phénothiaziques n'est pas affectée par la présence de sang[38]. Cependant, l'effet antibactérien a été réduit dans une matrice de collagène par rapport à la suspension planctonique. Pour une même dose d'énergie, la PACT a été moins efficace dans les tissus carieux que dans la suspension planctonique, mais était semblable, et même légèrement meilleure à celle obtenue en utilisant une matrice de collagène broyé. Elle a tout de même permis de tuer 99 % des bactéries que ce soit dans le collagène ou dans la dentine cariée. [124]. Giusti et al. arrivent à la même conclusion à partir d'une étude menée sur de la

dentine bovine cariée [130]. Melo a également démontré que *S. mutans*, au sein de dentine cariée humaine est sensible à la thérapie photodynamique menée à l'aide de bleu de toluidine et une LED avec des densités d'énergie allant de 47 à 144 J/cm²

➤ **Etudes cliniques**

Récemment, une étude in vitro et clinique a été publiée à propos de la désinfection par photothérapie dynamique de tissus cariés médiée par de la Phthalocyanine aluminum chloride encapsulés dans des liposomes cationiques (cf. Perspectives et directions futures). La baisse significative du nombre de bactéries observée est conforme à celle rapportée dans d'autres études cliniques menées sur l'utilisation de la photothérapie dynamique dans les traitements endodontiques. En conclusion, la PACT médiée par ce PS piégé dans des liposomes cationiques peut être considérée comme une technique adjuvante appropriée pour réduire la contamination de la cavité avant les procédures de restauration. La réduction moyenne des bactéries à la fois in vitro et l'évaluation clinique a montré la capacité de désinfection de cette technique pour la gestion des cavités carieuses [122]. Cependant, le nombre d'études cliniques est très restreint, puisqu'une seule a été publiée.

Par conséquent, le PACT peut être un outil d'appoint pour désinfecter la dentine cariée résiduelle, puisque baisser le nombre de bactéries dans ces constances pourrait permettre de faire la différence entre l'infection et la contamination des couches de dentine. Toutefois, avant l'utilisation clinique de la PACT dans la désinfection cavitaire, l'ajustement des paramètres adéquats, notamment lié à la durée d'irradiation, est nécessaire[126]

e. Péri implantite

Le traitement de la péri-implantite est devenu un sujet intéressant cliniciens et chercheurs. Avec l'augmentation importante dans la mise en place d'implants dentaires, le nombre d'implants touchés par la péri-implantite a également augmenté dans la pratique clinique. [39]

i. Etiopathologie

La péri-implantite est caractérisée par une lésion inflammatoire des tissus péri-implantaires et associée à une perte de l'os de support [131].

Dans la plupart des cas, la composition de la flore bactérienne est identique à la flore sous gingivale des parodontites chroniques. Par exemple, des bactéries du complexe rouge (décrit par Socransky et coll. en 1998) sont régulièrement trouvées : *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, et *Tannerella forsythia*. Des bactéries du complexe orange telles que *Fusobacterium* spp. et les *Intermedia* aussi. Néanmoins, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* est souvent lié à la péri-implantite et il est peu fréquent dans les parodontites chroniques.

De plus, des études longitudinales ont exploré la transmission de bactéries parodontopathogènes de sites dentaires vers des sites implantaires. La transmission de bactéries de sites dentaires vers des sites implantaires a été mise en évidence.

Bien qu'il n'y ait pas la preuve d'un pathogène ou d'une flore spécifique entraînant une péri-implantite, quelques études ont montré une flore différente de celle retrouvée dans la parodontite chronique. Les péri implantites peuvent occasionnellement être liées à une flore microbienne différente (notamment des peptostreptocoques, des staphylocoques

(*Staphylococcus aureus*) et des *Candida albicans*) généralement associée à des systèmes médicaux implantés (ex : prothèse de hanche).

Il n'y a actuellement ni la preuve de l'existence de bactéries spécifiques de la péri implantite, ni que les bactéries soient toujours à l'origine de la péri-implantite.

ii. Traitements actuels

Différentes études ont eu lieu sur les traitements que l'on peut proposer en cas de péri implantite.

D'après le consensus européen de 2008 [132]:

- un traitement étiologique non chirurgical suffit pour obtenir la guérison des mucosites péri implantaire.

- Un traitement étiologique non chirurgical ne suffit pas pour traiter un péri implantite.

La réussite du traitement passe par une étape chirurgicale secondaire qui permet un accès direct à la lésion ainsi qu'à la surface implantaire. Cette étape peut être associée ou non à des techniques régénératives. La clé du succès reste la décontamination ou la désinfection de la surface implantaire afin de permettre une cicatrisation optimale.

➤ *Traitement non chirurgical*

La décontamination non chirurgicale permet une diminution de l'inflammation et une amélioration du contexte clinique qui devient plus favorable à une chirurgie de régénération.

Débridement mécanique par curettes seules

Karring évalue en 2005 l'effet du débridement seul. La péri implantite ne guérit pas.

Débridement mécanique par curettes avec irrigation à base de chlorhexidine et application de gel de chlorhexidine

La péri implantite est moins sévère, mais toujours présente.

Débridement mécanique par curettes et adjonction d'un antibiotique local

Toutes les études montrent une amélioration significative des paramètres cliniques. De plus, les groupes avec antibiotiques locaux montrent des diminutions de saignement au sondage, de profondeur de poche, du nombre de bactéries et un gain d'attache significativement plus important que dans les groupes avec antiseptiques locales (gel de chlorhexidine) à six mois.

Cependant à 12 mois :

- la colonisation bactérienne est identique et comme à J0
- la profondeur de poche et le saignement au sondage ont diminué significativement par rapport à J0, mais ne présentent plus de différence significative entre les groupes avec antibiotiques locaux et ceux avec antiseptique local. Enfin la péri implantite n'est pas guérie.

Débridement par laser Er : YAG

L'utilisation des lasers, comme des curettes + irrigation de chlorhexidine améliore significativement la profondeur de poche et le gain d'attache sans différences significatives entre les deux techniques. Le laser, dans toutes les études, diminue plus le saignement au sondage à six mois. La péri implantite persiste. De plus, le laser semble donner les mêmes résultats que la projection de poudre abrasive en non chirurgical.

Débridement par projection de poudre abrasive (Perio Flow/Vector System)

On observe une diminution de l'indice de plaques, du saignement au sondage et un gain d'attache. La technique de projection de poudre abrasive semble donner les mêmes améliorations que les curettes et le laser Er :YAG. La profondeur de poche et la lyse osseuse restent stables à six mois. La péri implantite est toujours présente.[133]

➤ ***Traitement chirurgical***

Chirurgie d'accès

Dans une série de cas rapportés par Leonhardt et al. en 2003, le résultat sur le long terme de la chirurgie d'accès a été évalué. La résolution de la péri implantite a été obtenue dans 58 % des cas.

Lambeau positionné habituellement et modification de la surface implantaire

Une étude comparative menée par Romeo et al. en 2007 a démontré que la modification de la surface implantaire (implantoplastie) pourrait être utile dans le traitement de la péri implantite et devrait être considéré comme un traitement d'appoint à la chirurgie de résection.

L'effet adjuvant des greffes osseuses et des substituts osseux

Une large sélection de différents matériaux de greffe a été utilisée au fil des ans pour le traitement de la péri-implantite. La plupart des cas de péri-implantaires rapportés dans la littérature qui ont été traités avec un matériau de greffe seul ont été placés dans la mandibule. Des échecs ont été signalés mais dans l'ensemble, la plupart des traitements ont entraîné une amélioration des résultats cliniques.

L'effet adjuvant de membranes

Des études indiquent que l'utilisation du concept de régénération tissulaire guidée est un moyen de traitement de défauts osseux dans les cas de péri-implantite ainsi que d'amélioration

des conditions des tissus mous. L'exposition de la membrane est une complication fréquente. L'utilisation de membranes e-PTFE avec un « protocole non enfoui » font que cette combinaison n'est peut-être pas idéale.

L'effet adjuvant d'une combinaison de matériaux de greffe et de membranes

Une étude comparative publiée par Khoury et Buchmann en 2001 a évalué l'utilisation de greffons osseux autogènes avec et sans l'utilisation de membranes. L'enfouissement des implants a été adopté pour l'étude. Les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les groupes. En outre, des complications sont survenues très souvent lorsque les membranes ont été utilisées. Une étude menée par Schwarz et al. (2006b) a évalué la guérison des défauts intra-osseux peri-implantaire après l'application d'une pâte d'hydroxyapatite nanocristalline ou de Bio-OS (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suisse) en combinaison avec le Bio-Gides (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Suisse). Les paramètres cliniques ont été enregistrés au départ et après 6 mois. Les résultats ont montré que les deux traitements ont entraîné une amélioration des paramètres cliniques. Récemment, une étude menée par Roos-Jansa al ker et al. a comparé deux techniques chirurgicales utilisant un substitut osseux, avec ou sans l'utilisation d'une membrane résorbable. Le protocole non-enfoui a été utilisé. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes. Il peut être conclu que la mise en place de membrane en plus de la greffe osseuse ne fournit pas d'effet d'appoint.

Décontamination par laser comme adjuvant aux traitements chirurgicaux

Récemment, dans une étude réalisée par Deppe et al., une technique de décontamination classique a été comparée avec un traitement assisté au laser CO2. Sur la base des résultats de cette étude, il peut être conclu que le traitement au laser CO2 à court terme peut avoir un effet bénéfique sur le traitement de la péri-implantite. Aucun effet semblable n'a été observé dans le long terme.[134]

iii. Apports de la Photothérapie dynamique

Dans le traitement de la péri-implantite, il a été prouvé que l'éradication complète des bactéries pathogènes, qui sont similaires aux agents pathogènes responsables de l'élaboration de la maladie parodontale, et la désinfection et la détoxification de la surface implantaire atteinte, ainsi que des poches péri implantaires, sont essentiels pour parvenir à la guérison effective et à la régénération de l'os perdu autour des implants touchés. Les méthodes mécaniques classiques sont apparemment inefficaces pour le débridement complet de la lésion osseuse ainsi que la microstructure de la surface de l'implant contaminé. Ainsi, la mise en place d'un traitement antibiotique systémique d'appoint et des antiseptiques locaux a été généralement recommandée. Toutefois, en raison de problèmes potentiels liés aux antibiotiques (tels que la résistance) et les antiseptiques, comme mentionné précédemment, et l'effet généralement insuffisant des agents antimicrobiens sur l'éradication bactérienne ainsi que des résultats médiocres de re-ostéointégration à la suite de leur utilisation d'appoint lors de traitements non chirurgicaux et chirurgicaux de la péri-implantite, de nouvelles approches sont encore nécessaires dans le traitement de la maladie péri-implantaire. Récemment, plusieurs études ont démontré les effets bactéricides et de détoxification des lasers de haut niveau sur des surfaces contaminées des implants dentaires. Des lasers de haut niveau ont été utilisés avec succès dans la prise en charge chirurgicale de la péri-implantite. Cependant, dans la thérapie non chirurgicale, les lasers de haut niveau ont montré une efficacité clinique limitée. Par ailleurs, suite à l'application de certains lasers, des altérations de la surface (comme la fonte et de la carbonisation) ont été observées sur la surface de titane traité. La PACT a été récemment proposée comme une thérapeutique d'appoint pour l'élimination

bactérienne dans le traitement de la péri-implantite, sur la base de son application réussie dans le traitement de la parodontite (fig. 4).

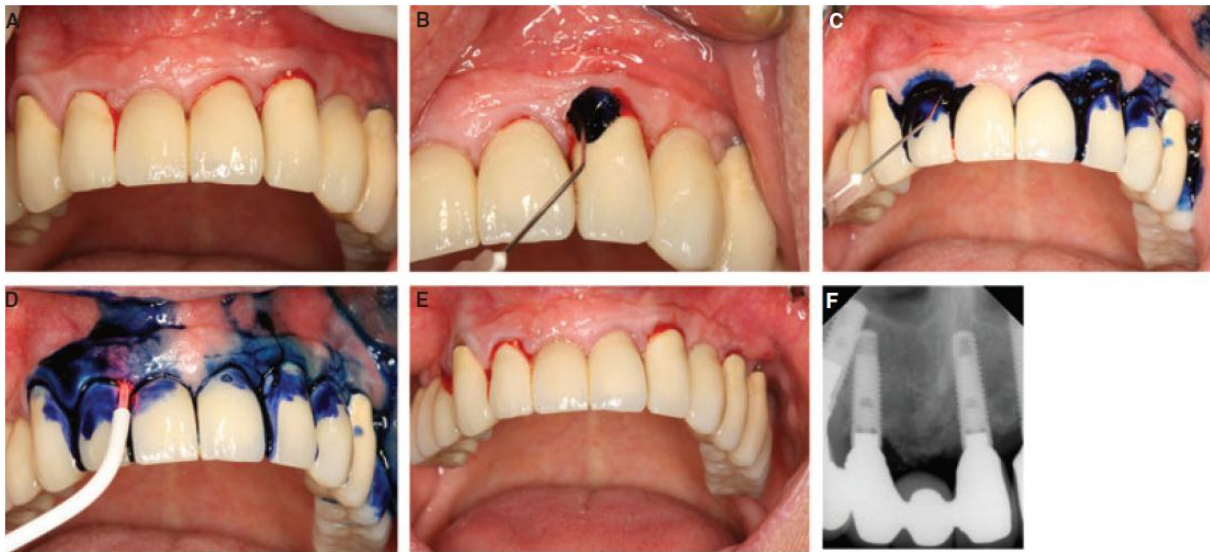


Figure 27 Application clinique de la PACT dans le traitement d'une péri-implantite. (A) La situation Clinique avant traitement non chirurgical de la péri-implantite et PACT pour un patient de 32 ans. Les paramètres cliniques pour l'implant de 22 étaient une profondeur de poche de 5 mm et un niveau d'attache de 5 mm avec saignement au sondage. (B) Application du photosensibilisant. Le photosensibilisant appliqué est une chlorine phénothiazique (HELBO_ Blue Photosensitizer, HELBO_ Photodynamic Systems GmbH & Co. KG, Grieskirchen, Austria). Il a été placé dans la poche péri-implantaire pendant 3 minutes. (C) Après application du photosensibilisant. (D) Illumination avec une diode laser de 670 nm de longueur d'onde et une puissance de 75 mW (HELBO_ TheraLite Laser, HELBO_ Photodynamic Systems GmbH & Co. KG, Grieskirchen, Austria). L'illumination laser a été appliquée pendant 1 minute. (E) Situation Clinique, 6 mois après thérapie. Le site traité a présenté une amélioration clinique limitée avec une poche péri-implantaire résiduelle et un saignement au sondage présent après thérapie. Le traitement non chirurgical de la péri-implantite à l'aide de la PACT n'a pas amélioré le site traité. (F) Cliché radiographique de l'implant traité avant traitement [39].

Actuellement, une étude *in vitro* sur quatre animaux et deux études cliniques sont disponibles révélant les divers effets de l'application de PACT en tant qu'adjuvant au traitement de la péri-implantite. Dans une étude *in vitro*, Hass et al. ont examiné l'efficacité de la PACT dans la destruction des bactéries associées à la péri-implantite, tels que *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* ou *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), qui ont adhéré à des plaques de titane

ayant des caractéristiques de surface différentes. Les plaques ont été incubées avec ces bactéries et ensuite soumises à quatre différents traitements: (i) photothérapie dynamique (bleu de toluidine + diode laser); (ii) l'absence de traitement, (iii) lumière laser seule, et (iv) bleu de toluidine seul. Aucun des échantillons obtenus à partir des plaques soumises à la thérapie photodynamique n'a montré de croissance bactérienne quel que soit le microorganisme, tandis que dans les autres groupes de traitement, les trois espèces bactériennes ont été détectées après le traitement. L'analyse au microscope électronique à balayage a montré que la PACT a permis la destruction des bactéries sans endommager le titane de la surface.

Dans une étude animale à l'aide de chiens, Hayek et al. (49) ont comparé les effets de la PACT (pâte à base d'azulène + diode laser de 50 mW) avec ceux d'une technique conventionnelle, qui inclut une chirurgie de lambeau mucopériostée et irrigation avec de la chlorhexidine, sur la réduction microbienne suite à une péri implantite induite par une ligature. Des pathogènes parodontaux, tels que les espèces *Prevotella*, *Fusobacterium*, et le *Streptocoque* bêta-hémolytique, ont été effectivement réduits par thérapie photodynamique à un niveau équivalent à celui obtenu par un traitement conventionnel. Les auteurs ont souligné l'application favorable du photosensibilisant dans une pâte à la place d'une solution liquide, ce qui lui permet d'être enlevé facilement après un traitement sans aucun compromis esthétique. Des résultats similaires ont également été obtenus par Shibli et al. , qui ont révélé que la PACT (bleu de toluidine + diode laser à 50 mW) pourrait réduire le nombre de bactéries *P. intermedia*, *P. nigrescens*, des espèces *Fusobacterium* et des *Streptococcus* bêta-hémolytique dans la péri-implantite induite par des ligatures chez des chiens et, dans certains échantillons, l'élimination complète de ces bactéries pourrait être obtenue. Dans une autre étude, Shibli et al. ont évalué l'efficacité de la thérapie photodynamique antimicrobienne associée à la régénération osseuse guidée pour le traitement de la péri-implantite induite par des ligatures

chez des chiens en utilisant des implants avec des caractéristiques de surface différentes. Ils ont signalé que la thérapie photodynamique antimicrobienne pouvait être effectivement appliquée à la décontamination des surfaces d'implants et que le remplissage du défaut osseux et re-ostéointégration pouvaient être obtenus grâce à cette combinaison avec la régénération osseuse guidée. Plus tard, Shibli et al. ont comparé les effets de la combinaison de la thérapie photodynamique antimicrobienne et la régénération osseuse guidée avec ceux du débridement mécanique classique associé à la régénération osseuse guidée dans le traitement de la péri-implantite induite par des ligatures chez les chiens. Ils ont montré que la combinaison de la thérapie photodynamique antimicrobienne et la régénération osseuse guidée entraîne un gain osseux plus élevé que le débridement mécanique classique associé à la régénération osseuse guidée, qui est indépendant des caractéristiques de surface de l'implant et pourrait permettre un gain osseux significatif: le pourcentage moyen de ré-ostéointégration des surfaces d'implants variait de 31 à 41 % pour le groupe thérapie photodynamique et de 0 à 14 % pour le groupe témoin à 5 mois postopératoires.

Dans une étude sur une série de cas cliniques, Haas et al. ont étudié les effets cliniques du traitement par PACT (bleu de toluidine + diode laser) en combinaison avec de la régénération osseuse guidée à l'aide de greffes osseuses autogènes sur 24 implants présentant une péri-implantite chez 17 patients. Ils ont indiqué que 21 implants sur 24 ont présenté des améliorations dans le défaut osseux après une période d'observation moyenne de 9,5 mois. Dörtbudak et al. (37) ont examiné l'efficacité de la PACT dans le traitement des surfaces d'implants contaminés en évaluant les niveaux restant de *A. actinomycetemcomitans*, les *P. gingivalis* et *P. intermedia*. Des échantillons microbiologiques sur 15 patients diagnostiqués avec une péri-implantite ont été prélevés sur les mêmes implants avant et après application de bleu de toluidine seul, puis, après l'application de la lumière laser (thérapie photodynamique). Des baisses significatives de toutes les espèces de bactéries ont été observées après traitement

photodynamique par comparaison avec les niveaux de départ. Toutefois, l'application de bleu de toluidine seul, sans lumière laser a aussi entraîné une diminution de toutes les espèces bactériennes, et la réduction bactérienne complète n'a pas été atteinte que ce soit avec l'application de bleu de toluidine seule ou la thérapie photodynamique seule. En outre, dans un cas rapporté par Schuckert et al., il a été démontré que la régénération osseuse était efficace dans les défauts osseux autour des implants touchés par la péri-implantite grâce à l'utilisation de la thérapie photodynamique (chlorure de toulonium + diode laser 100 mW) pour décontaminer la surface de l'implant et l'application de protéine morphogénétique recombinante osseuse humaine 2 (rhBMP-2).

Ainsi, les résultats des études précédentes indiquent que l'application de la PACT peut effectivement réduire la prévalence de pathogènes sur les surfaces d'implants sans causer d'effets secondaires sur l'implant et la surface des osseuse. Cependant, les études in vivo et cliniques sont très limitées et les effets cliniques de la thérapie photodynamique antimicrobienne n'ont pas encore été démontrés.

Par conséquent, des études sur les animaux et d'autres études cliniques visant à établir les conditions optimales et les procédures pour la thérapie photodynamique antimicrobienne dans le traitement non chirurgical ou chirurgical de la péri implantite, et afin de démontrer les avantages de la PACT sur les méthodes chimiques plus classiques pour la décontamination des surface de l'implant, devraient être encouragés.

16. *La PACT est-elle une technique sure ?*

Le degré de photo-dommages est dépendant du colorant, de la concentration du colorant, de la fluence de lumière et de l'intensité de la lumière laser. Une concentration de colorant supérieure entraîne une plus grande photo-destruction. L'augmentation de la fluence de la lumière et de l'intensité de la lumière a également entraîné une plus grande destruction des

bactéries.[135]. Augmenter la fluence et l'intensité de la lumière peut provoquer une augmentation de la température, or pour le parodonte et les tissus osseux environnants, un seuil pour l'élévation de température de, respectivement, 7 °C et 10 °C a été mentionné [136, 137]. Usacheva et al. ont étudié l'efficacité de la PACT en utilisant du bleu de méthylène et du bleu de toluidine contre des micro-organismes Gram-positif et Gram-négatif dans une solution saline à 0,45 %. Les deux colorants ont éradiqué toutes les bactéries soumises à la lumière laser. La photo-destruction complète des microorganismes a été atteinte pour des concentrations de bleu de toluidine de $1,5 \times 10^{-7}$ fois inférieure à celle du bleu de méthylène. Williams et al. ont montré que la meilleure réduction logarithmique du nombre de *S.intermedius* dans les canaux radiculaires était atteinte lorsqu'ils utilisaient un temps de pré-irradiation de 60 s, suivi d'une irradiation laser de 150s, avec du bleu de toluidine. L'élévation de la température sur la surface de la racine dépend de la conductivité thermique de la dentine et du ciment, mais aussi sur de l'épaisseur et de la masse de ces structures. Comme l'épaisseur de la dentine est la plus basse dans la partie apicale de la racine, on peut s'attendre à une plus haute augmentation de température dans cette partie de la surface de la racine. Dans une étude menée par Dickers en 2007 sur l'augmentation de la température à l'apex de canaux radiculaires traités par PACT, après une irradiation supérieure à 150 s et avec une concentration de bleu de toluidine appropriée, il a été prouvé que celle-ci atteignait 0.16 ± 0.08 °C et donc que la PACT était sûre de ce point de vue.[135] Les effets antibactériens de la plupart des lasers sont dus à une fonction de génération de chaleur dose-dépendante, ce qui peut carboniser la dentine, ankyloser les racines, faire fondre le ciment, et causer des résorptions et des nécroses apicales. Ces inconvénients peuvent être surmontés par l'utilisation de la photothérapie dynamique. (Bahcall, Howard et al. 1992)

Il a été démontré que la photothérapie dynamique exerçait un stress oxydatif et induisait une apoptose. L'induction de l'apoptose a été montrée, comme début de réponse à la thérapie, aussi bien in vitro qu'in vivo. L'implication de l'apoptose après photothérapie dynamique sur les cellules de mammifères a été explorée lors de la PACT en endodontie et l'analyse par Western blot d'extraits protéiques de cellules n'a révélé aucune apoptose 24 heures après la photothérapie dynamique dans l'étude de Xu et al. La photothérapie dynamique serait bien moins cytotoxique sur les cellules de mammifère que l'hypochlorite de sodium. [138] Dans une expérience in vitro, *Enterococcus faecalis* a été détruit à une vitesse plus rapide que les fibroblastes normaux. La photothérapie dynamique a eu un effet bactéricide de 97,7 % et seulement 30 % de dysfonctionnement des fibroblastes [120]. Récemment, Sturme et al ont montré que l'excitation du bleu de méthylène par de la lumière blanche a causé des dommages à l'ADN dose et temps dépendants in vitro, avec environ 30 % de la population cellulaire entrant en apoptose en réponse au traitement. Les concentrations de bleu de méthylène dans cette étude étaient d'environ 10 à 100 fois supérieures à celles utilisées dans celle de Xu et al.. Les paramètres lumineux utilisés pour le ciblage bactérien dans le système canalaire (densité de puissance:100 mW/cm²; fluence énergétique: 30 J/cm²) affiche une fenêtre thérapeutique sûre, selon Xu.[138].

Les résultats de l'étude de Fontana et al. à partir de coupes histologiques issues de langues de souris ayant subi de la photothérapie dynamique suggèrent qu'il existe une fenêtre thérapeutique où cette méthode avec un dérivé d'hématoporphrine (Photogem ®), du bleu de méthylène, un dérivé de chlorure e6 (Photodithazine ®), et du bleu de méthylène encapsulé dans des nanoparticules d'acide poly lactique-co-glycolique pourrait cibler des bactéries du biofilm oral en toute sécurité et rapidement, sans endommager les tissus normaux[139].

17. *Autres applications*

a. Lichen plan

i. Etiopathologie

Le lichen plan est une maladie cutaneo muqueuse chronique inflammatoire relativement fréquente. Bien que la cause ne soit pas tout à fait connue, des phénomènes auto immuns médiés les cellules T sont impliqués dans la pathogénèse du lichen plan.[140]

ii. Traitements actuels

À l'heure actuelle, la gestion du lichen plan buccal n'est pas satisfaisante dans tous les cas et il n'y a pas de traitement définitif. Parmi les nombreux traitements disponibles, les corticostéroïdes topiques demeurent la modalité la plus fiable et efficace, bien que la cyclosporine topique, le tacrolimus topique ou les corticoïdes systémiques puissent être indiqués chez les patients ne répondant pas aux corticostéroïdes topiques. Les corticostéroïdes sont également utilisés par voie systémique pour les lésions de lichens plans érosives et ulcéreuse, mais avec le risque de réactions indésirables graves. La PUVAthérapie orale à faible dose d'UVA est efficace dans le traitement des diverses formes de lichen plan oral, mais il semble y avoir trop d'effets secondaires, principalement des nausées et le potentiel de cancérogénicité. L'application topique de psoralène est prometteuse, mais encore au stade expérimental. Il existe plusieurs séries de cas montrant que le traitement par le laser à excimère 308-nm pouvait être une option thérapeutique supplémentaire. [141]

iii. Données expérimentales

Le mécanisme d'action exact de la photothérapie dynamique n'est pas clair. Il semblerait agir sur les cellules hyperproliférantes, telles que celles présentes dans les tumeurs malignes qui sélectivement absorbent le PS. Il a été suggéré que la photothérapie dynamique pouvait avoir des effets immunomodulateurs et pouvait induire l'apoptose dans les cellules inflammatoires, hyperproliférantes qui sont présentes dans le psoriasis et le lichen plan. Cela pourrait inverser l'hyperprolifération et l'inflammation du lichen plan.[140]

Il existe très peu de données sur l'utilisation de la photothérapie dynamique contre le lichen plan buccal. En 2006, Aghahosseini et al. ont décrit une étude clinique dans laquelle 5 lésions de lichen plan chez 2 patients ont été traités par cette méthode, en utilisant du bleu de méthylène et une diode laser émettant à 632 nm avec une fluence de 100 J/cm². Des améliorations cliniques ont été notées sur 4 lésions. Deux lésions ont montré une rémission complète, et deux autres lésions avaient environ 50 % d'amélioration clinique, 3 à 9 mois après une seule séance de PDT.

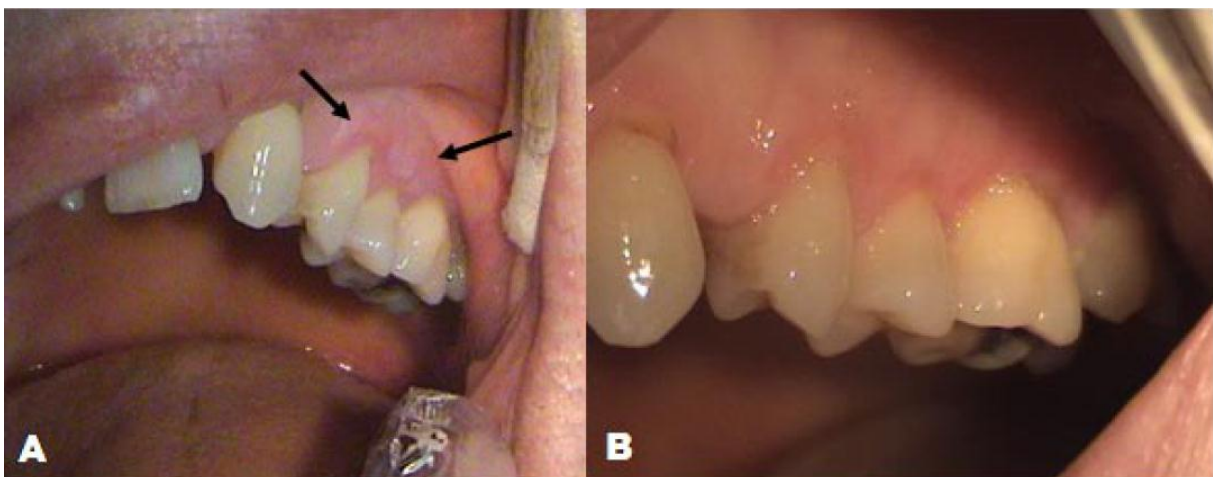


Figure 28 Lichen plan atrophique et kératosique sur la gencive supérieure gauche avant PDT (A) Réponse complète après 9 mois de suivi (B)[141]

Pour une des lésions, il n'y a eu aucune réponse clinique.[141] Une autre étude publiée également par le même auteur, la même année, présente 26 lésions de lichen plan chez 13

patients. Un gargarisme à l'aide de bleu de méthylène dilué dans de l'eau a été effectué pendant 5 minutes ; puis, une illumination de 10 minutes à l'aide d'un laser (632 nm, 120 J/cm²) a eu lieu. Une amélioration des signes a été rapportée à propos de 16 lésions. Quatre lésions kératosiques ont complètement disparu. Une diminution statistiquement significative des signes, une semaine après le traitement et au suivi des sessions allant jusqu'à 12 semaines. La réduction moyenne de la taille des lésions était de 44,3 %. Aucune cicatrice n'a été observée après le traitement. Des réponses complètes ont été également retrouvées dans les quatre lésions de lichen plan réticulaire après une séance unique de PDT. Compte tenu que même des lésions kératosiques asymptomatiques de lichen plan portent toujours le risque de transformation en lésion de type atrophique et érosif, l'auteur considère le résultat comme étant significatif.

Compte tenu du peu d'études disponibles dans la littérature, il est nécessaire de mettre en œuvre d'autres essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle avec des échantillons de grande taille et un suivi à long terme.[140]

18. Perspectives et directions futures

a. Nouvelles stratégies en PDT

i. Photothérapie dynamique à 2 photons (PDT à 2 photons)

La méthode standard en photothérapie dynamique est l'utilisation d'un PS organique, activé par une lumière continue, administré lors d'un traitement en une haute dose unique. Il existe plusieurs approches fondamentalement différentes qui sont actuellement au stade d'études

précliniques, impliquant différents mécanismes photophysique, chimiques et / ou photobiologiques. En PDT à 2-photons, de courtes impulsions laser (environ 100 femtosecondes) avec des pics de puissance très élevées sont utilisées, de sorte que deux photons de lumière sont absorbés simultanément par le PS. Parce que chaque photon ne contribue que pour une moitié de l'énergie d'excitation, la lumière proche infrarouge peut être utilisée pour obtenir une pénétration plus profonde dans les tissus. La photochimie et les effets photobiologiques subséquents sont les mêmes que dans une photothérapie dynamique à un photon. Starkey et al ont rapporté un traitement efficace à 2 cm de profondeur dans les xénogreffes de tumeurs, ce qui est nettement supérieur à ce qui serait normalement atteint par une activation à un photon. Alternativement, si le faisceau laser est fortement axé, alors le volume d'activation peut être extrêmement faible. Cela pourrait être exploité pour cibler les vaisseaux sanguins individuels, réduisant les dommages aux tissus adjacents. Ces deux approches ont utilisé de nouveaux PS conçus pour avoir un rendement de groupes de 2 photons très élevé.

ii. PDT métronomique

En PDT métronomique (mPDT), le PS et la lumière sont livrés à des taux de dose très faibles sur une longue période (heures-jours). Cela peut aboutir à une apoptose spécifique des cellules tumorales, avec une nécrose tissulaire minimale. À ce jour, la priorité a été donnée au gliome pour réduire les dommages photodynamiques directs au cerveau normal adjacent et les dommages secondaires de la réponse inflammatoire dus à la nécrose tumorale induite. On ne sait pas si ce concept s'applique à d'autres PS ou à d'autres sites d'organe.

Il est prouvé que les mécanismes moléculaires de la mPDT peuvent être différents de ceux de la PDT classique de courte durée, à dose élevée.

iii. Balises moléculaires

Le concept de balises moléculaires (MBs) provient de l'utilisation de MBs comme sondes fluorescentes avec une spécificité élevée. Le PS est lié à une molécule de trempage, de sorte qu'il est inactif jusqu'à ce que le lien soit clivé par une enzyme spécifique à la cible. Alternativement, le lien peut être un oligonucléotide antisens (en épingle à cheveux) en boucle, qui est ouvert par hybridation à l'ARNm complémentaire. Les MBs ont d'abord été démontrées en utilisant un lien de caspase-3 entre du pyropheophorbide et une molécule de trempage des caroténoïdes, permettant la réalisation de la trempage de 8 fois et du déverrouillage de 4 fois, respectivement, comme en témoignent le rendement en IO2. La caractéristique la plus importante des MBS est que la sélectivité tumorale ne dépend plus uniquement de la distribution du PS, mais aussi de la spécificité tumorale, de l'interaction de « déverrouillage » et de la sélectivité de la balise à cette interaction

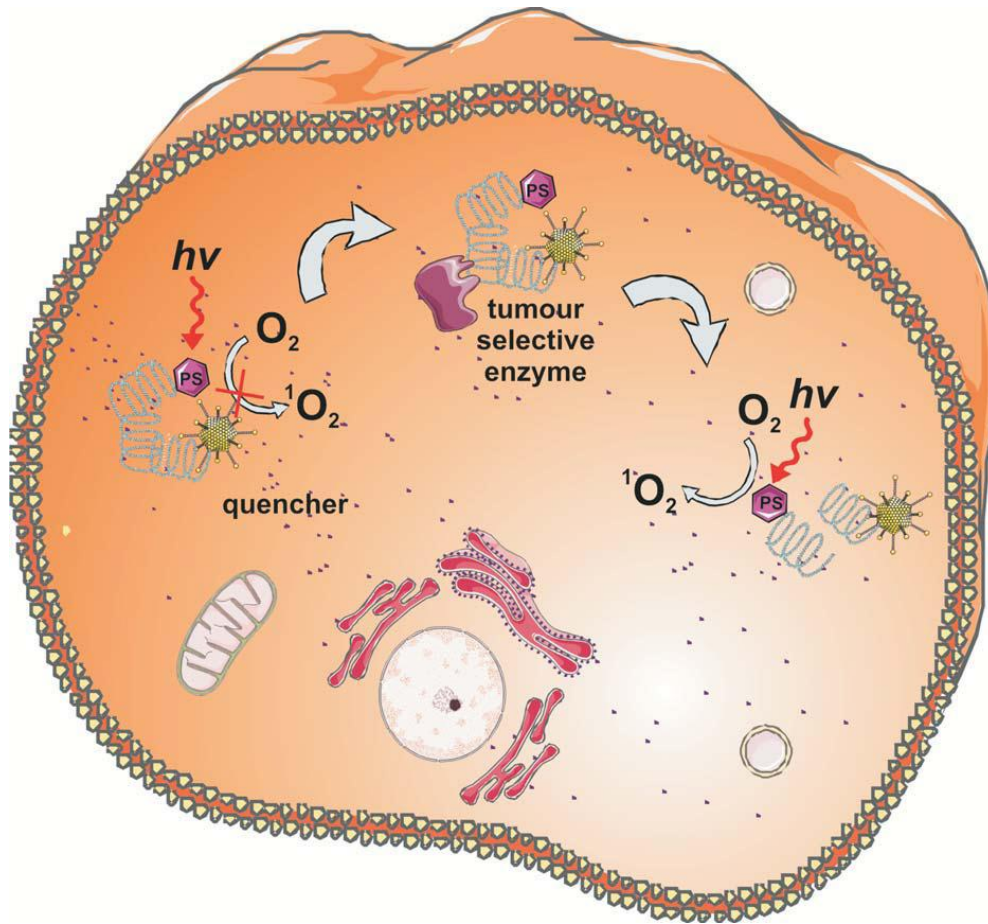


Figure 29 Balise moléculaire. Un linker peptidique, substrat d'une enzyme associée au cancer (par exemple, une protéase) est conjuguée à une molécule de tremp de photosensibilisant (PS) et d'oxygène singulet(1O_2). La proximité du PS et de la molécule de tremp assure l'inhibition de la production d' 1O_2 pendant l'irradiation des cellules normales. En présence d'une enzyme, la séquence du substrat est clivée et le PS et la molécule de tremp sont séparés, permettant ainsi la photoactivation du PS. $h\nu$ signifie lumière ; O_2 , molécule d'oxygène.

iv. Nanotechnologie en PDT[4, 142]

La nanotechnologie dans des nanoparticules de PDT (NP) ont plusieurs rôles potentiels dans la PDT: pour la distribution du PS, en tant que PS, et en tant que transducteur d'énergie.

Le choix de composition et de dimension des nanoparticules va être directement lié à l'usage que l'on souhaite en faire. Parmi les différentes utilisations, on distingue trois grands types de nanoparticules :

- les transporteurs incorporants, qui vont permettre, suivant la fonctionnalisation de surface de la nanoparticule, un adressage ou une vectorisation du PS; Des NP liposomales sont utilisées en clinique pour la distribution du PS verteporfine insoluble dans l'eau. L'avantage potentiel des NP est qu'une 'charge utile' élevée peut être livrée et ils peuvent être « décorés » avec de multiples fragments de ciblage tels que des anticorps ou des peptides.
- les transporteurs non-incorporant, principalement les dendrimères, qui vont quant à eux principalement permettre de rendre les PS moins hydrophobes, et ainsi limiter le problème lié à ce type d'adressage passif qu'est l'accumulation dans les tissus sains ;
- les quantum dots, qui en plus de leurs dimensions et de leurs potentiels de fonctionnalisation de surface très intéressants, présentent des propriétés photophysiques qui vont leur permettre d'être utilisé en imagerie comme fluorophore, mais également en PDT comme PS ou comme donneur d'énergie.

Cette approche inclue d'autres polymères biodégradables et des NP céramiques (silice) et métalliques (or, oxyde de fer); des NP magnétiques, dans lequel un champ magnétique appliqué améliore la localisation de la tumeur, et des NP hybrides qui permettront la photothérapie dynamique et une autre stratégie thérapeutique telle que l'hyperthermie ou une technique d'imagerie comme l'IRM. Une NP permettant l'émission de 2-photons a également été rapportée, car elles sont généralement très peu solubles dans l'eau. Des matériaux qui génèrent eux-mêmes du $1O_2$ lors d'une photoexcitation comprennent des NPs au silicium et les points quantiques. Ce dernier peut également être lié au PS organique, où ils absorbent l'énergie lumineuse avec une grande efficacité et la transfère au PS. Les NP à conversion ont été étudiés, dans lesquels la lumière de longueur d'onde relativement longue (proche infrarouge) est absorbée et convertie en lumière de longueur d'onde plus courte qui active le PS attaché. Ces concepts illustrent un avantage général de la PDT basée sur les NP qui sont

que les propriétés photophysiques et photochimiques du PS peuvent être découplées de la livraison et du processus d'activation. Une dernière approche récente est l'encapsulation d'un PS à l'intérieur d'une NP polymère qui à son tour est incorporée dans des liposomes contenant un deuxième médicament comme un agent anti-angiogénique (ou vice versa). Cette double prestation augmente la synergie thérapeutique des deux modalités.

v. Internalisation photochimique

Un grand nombre de technologies a été développé afin d'améliorer la translocation de macromolécules thérapeutiques dans le cytosol. Ces technologies visent principalement à améliorer l'absorption cellulaire de macromolécules via l'endocytose et stimulent leur translocation de l'endosome au cytosol. L'internalisation photochimique (PCI) a été spécialement conçue afin d'améliorer la libération de macromolécules endocytées dans le cytosol. Elle repose sur l'utilisation de PS situés dans des vésicules d'endocytose, ainsi que présenté dans la Figure 30 .

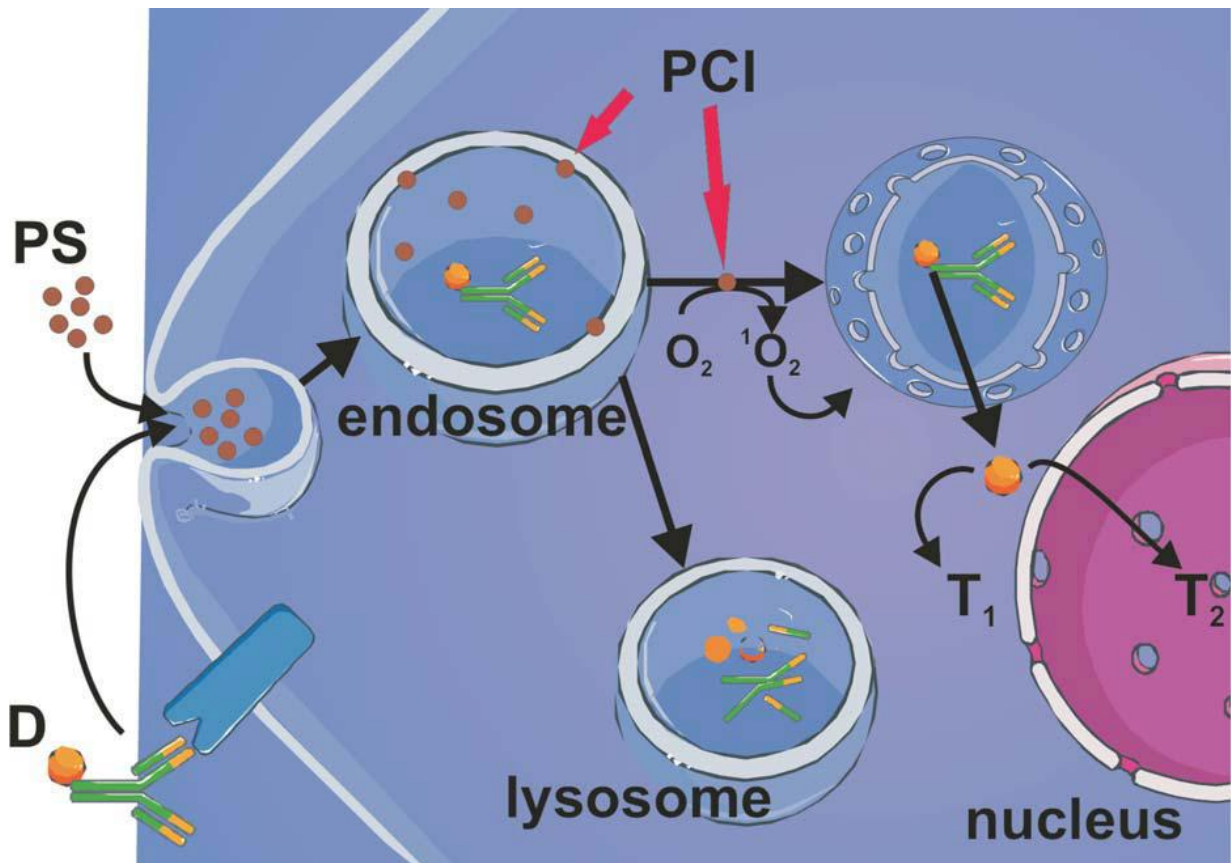


Figure 30 Principe de l'internalisation photochimique. Le photosensibilisant (PS) et le composé thérapeutique (D) dans cette exemple lié à un anticorps monoclonal sont livrés à des cellules cibles. Le PS et D sont tous deux incapables de pénétrer la membrane plasmique et les deux sont donc endocytosés, atteignant initialement les compartiments d'endocytose (endosomes). Les photosensibilisants utilisés en PCI sont intégrés dans les membranes des vésicules d'endocytose. Après exposition à la lumière, le PS est activé et les formes d'oxygène singulet (1O_2) oxydants les constituants de la membrane, ce qui entraîne la rupture des membranes d'endocytose, permettant à D d'atteindre le compartiment cellulaire où ses cibles thérapeutiques sont situés (T_1 ou T_2 [noyau]). En l'absence de lumière, le composé thérapeutique peut être dégradé dans les lysosomes. O_2 indique l'oxygène moléculaire

L' 1O_2 généré par la PDT induit la distribution de macromolécules à partir de vésicules endocytées dans le cytosol. Les exigences physico-chimiques des PS utilisés dans la PCI sont un fort caractère amphiphile entravant leur pénétration à travers les membranes et la présence d'une région hydrophobe nécessaire à la pénétration suffisamment profonde dans les membranes cellulaires pour produire efficacement du 1O_2 dans un environnement membranaire.

Les propriétés uniques du processus de PCI ne peuvent être utilisées pour activer la thérapie que dans les zones exposées à la lumière alors que les tissus normaux non exposés sont épargnés. Il a été démontré que la PCI augmentait l'activité biologique de plusieurs molécules qui ne pénètrent pas facilement dans la membrane plasmique, comme des médicaments chimiothérapeutiques non conjugués tels que la bléomycine et la doxorubicine. La documentation clinique sur les effets thérapeutiques de médicaments macromoléculaires pour des cibles intracellulaires sur les tumeurs solides est, cependant, limitée. Des essais cliniques en cours en phase 1 / 2 évaluant la PCI de bléomycine ont été rapportés avec des résultats encourageants en ce qui concerne les réponses tumorales. Sur les 14 patients traités à ce jour (CE de la tête et du cou, adénocarcinome du sein, ostéosarcome chondroblastique, et tumeur cutanée annexielle), une régression clinique complète a été observée dans toutes les tumeurs évaluables en quelques semaines après le traitement, bien que deux récurrences aient été observées à 3 mois de suivi (données non publiées). Le traitement a laissé le tissu sain sous-jacent largement épargné, indiquant une haute spécificité pour le tissu tumoral. Ces propriétés prometteuses de la technologie PCI ont la possibilité d'améliorer l'efficacité antitumorale, et d'exercer un haut degré de spécificité grâce à la combinaison d'une thérapie ciblée et la distribution cytosolique activée par la lumière induite par les PS préférentiellement accumulés dans les tumeurs solides. [4]

***b. Diagnostic des lésions potentiellement malignes
grâce à l'utilisation de fluorescence induite par le 5-
ALA***

➤ ***Introduction***

Les néoplasmes malins du tractus aérodigestif supérieur sont de majeures importances dans les soins de santé moderne. Le cancer de la tête et du cou est le cinquième cancer le plus commun dans le monde. Dans la plupart des pays industrialisés, les taux de morbidité et de mortalité du carcinome épidermoïde de la cavité buccale et de l'oropharynx montrent une tendance à la hausse. Un moyen possible d'augmenter les taux de guérison des cancers buccaux consiste en la détection précoce suivie d'une chirurgie radicale. Cependant, les lésions précoces sont souvent difficiles à détecter et parfois négligées, même par des cliniciens expérimentés. Ces carcinomes invasifs précoces ou carcinomes in situ peuvent apparaître sous la forme d'une plaque, de discrètes irrégularités à la surface de la muqueuse et peuvent ne pas présenter de caractéristiques morphologiques typiques des tumeurs malignes. Parallèlement, et en particulier sur la langue, lorsque la propagation de la tumeur maligne est sous muqueuse ou l'infiltration diffuse dans les couches des tissus environnants, la délimitation superficielle des bords de la tumeur par simple inspection et/ou d'autres procédures communes demeure souvent insatisfaisante. Cela peut se traduire en de multiples longues interventions ou, dans les pires cas, l'impossibilité d'une résection complète dans les limites saines de la tumeur avec des taux accrus de récives locales et une réduction de 5 ans de survie.

Afin de faciliter le diagnostic de transformations malignes précoces ou secondaires de la muqueuse buccale et du pharynx en termes de détection précoce et de délimitation exacte des

bords de tumeurs, plusieurs méthodes différentes de dépistage pour les « patients à haut risque » ont été élaborées et discutées par de nombreux groupes de recherche internationaux sur les dernières décennies.

Les colorants et teintures comme le Lugol ou le bleu de toluidine ont montré un grand potentiel dans ce domaine. Depuis le début des années 1970, l'attention des chercheurs s'est focalisée sur le dépôt sélectif intracellulaire de marqueurs fluorescents comme les dérivés de l'hématoporphyrine et les tétracyclines. Un autre marqueur fluorescent introduit récemment avec une haute spécificité pour les tissus néoplasiques est le 5-acide aminolévulinique (5-ALA) induisant la production de protoporphyrine IX (PpIX), qui a été à la base de plusieurs publications récentes. [143]

➤ *Principe de la photodétection*

La photodétection est basée sur l'interaction de la lumière avec un chromophore. L'excitation du chromophore à une certaine longueur d'onde induit l'émission de fluorescence. La variabilité de distribution du chromophore dans les tissus tumoraux et sains implique une différence dans l'émission de fluorescence. Les chromophores peuvent être soit de nature :

- endogène (molécules impliquées dans l'autofluorescence des tissus) tels que les dérivés nicotinamides (NAD, NADH), collagènes, élastines et les dérivés des flavines.
- exogène après administration de photosensibilisants ou prodrogues précurseurs de photosensibilisants.

La spectroscopie de fluorescence peut détecter les chromophores et fournir des spectres caractéristiques qui reflètent les changements biochimiques ayant lieu dans ces tissus. Les spectres résultants ne détectent pas seulement la fluorescence, mais sont également sensibles

aux composants cellulaires qui absorbent la lumière, c'est-à-dire, l'hémoglobine. La fluorescence peut avoir lieu grâce au phénomène d'auto fluorescence (induite par les ultraviolets), ou grâce au laser, mais il peut aussi être augmenté soit par une application topique, soit par une application systémique d'acide 5-aminolévulinique sur la muqueuse buccale ou la peau faciale et ainsi être utilisé pour des mesures d'imagerie.

Les photosensibilisants sont caractérisés par une accumulation spécifique dans les tumeurs et leur capacité à causer des réactions toxiques après une excitation avec de la lumière à des longueurs d'onde appropriées. De plus, les photosensibilisants peuvent également être stimulés par de la lumière à des longueurs d'onde plus courtes afin d'émettre de la fluorescence. [144]

De nombreux auteurs ont montré une accumulation sélective de PpIX dans le tissu tumoral par rapport aux tissus sains. Une modification du taux de l'activité catalytique de certaines enzymes productrices d'hèmes dans les cellules tumorales semble jouer un rôle important. En outre, la capacité des cellules tumorales de la muqueuse buccale à détruire les barrières et une réduction du nombre de jonctions intercellulaires entre cellules malignes transformées pourrait contribuer à une plus grande absorption de 5-ALA dans les cellules tumorales.[145]. Enfin, les cellules cancéreuses présentent un déficit en chélatases permettant l'incorporation de métaux. Dans ces conditions, il y aura accumulation de porphyrines non métallées, fluorescentes (635 nm) et photosensibles dans les cellules cancéreuses.

Le principe de la PpIX induite par le 5-ALA est que, en excès, il y a accumulation de porphyrines intracellulaires, en particulier de PpIX qui augmente la fluorescence tissulaire.

L'irradiation subséquente de la lésion avec une lumière visible correspondant au pic d'absorption de la PpIX (405 nm) mène à une émission de fluorescence de la PpIX avec un pic de 635 nm. La différence dans le rapport de fluorescence entre tissu normal et tissu

prémalin/malin rend la détection et l'analyse par fluorescence applicable dans la discrimination entre ces tissus. Cette intensité est régie par plusieurs conditions, comme les variations dans la procédure de rinçage, la localisation tumorale ou le type de tumeur. [144]

➤ *Historique du diagnostic par fluorescence*

La première observation de la fluorescence des porphyrines à partir des lésions tumorales fut mentionnée en 1924 par Policard. Il avait démontré que l'excitation de tumeurs de rats induisait l'émission d'une fluorescence rouge qui correspondait à la fluorescence de porphyrines endogènes. En 1942, les essais précliniques d'Auler et Banzer ont montré l'accumulation de porphyrines au niveau de lésions tumorales et des ganglions lymphatiques après injection intraveineuse d'hématoporphyrine (HpD) chez des rats. En 1948, Figge et al. confirment que les porphyrines présentent une affinité sélective pour les tissus tumoraux. L'utilisation de l'HpD dans la détection de tumeurs transplantées chez des souris a été introduite en 1961 par Lipson et al. Introduit en 1992 par Kennedy et Pottier, le 5-acide aminolévulinique (5-ALA) permettant la synthèse intracellulaire d'une molécule photoactive, la protoporphyrine IX (PpIX), a été utilisé pour la détection des tumeurs [146]. Le 5-ALA est normalement formé *in vivo* à partir de glycine et de succinyle CoA dans la mitochondrie et est ensuite converti en l'actuel photosensibilisant, la PpIX. La synthèse de porphyrine endogène est limitée par la présence d'hème libre, mais le 5-ALA exogène contourne ce rétrocontrôle négatif [146]. La PpIX est une molécule qui se caractérise par de bons rendements quantiques de fluorescence et en oxygène singulet.

➤ *Piste de recherches*

Une autre raison pour l'apport de PpIX dans la mitochondrie est la très lente transformation de la PpIX en hème par l'insertion d'un ion de fer. La quantité de 5-ALA pénétrant dans les

cellules cibles est plutôt restreinte et la pénétration dans les tissus, ainsi que la distribution de PpIX dans les cellules cibles plutôt limitée. [146] . Différents auteurs ont rapporté une augmentation de l'intensité de la fluorescence de PpIX supérieure à 25 fois après administration de dérivés estérifiés d'ALA en comparaison avec de l'ALA. En 1999, Lange et al. ont mentionné une absorption cellulaire augmentée d'acide aminolévulinique estérifié (h-ALA) dans les cellules tumorales humaines après application topique. Contrairement à la forme zwitterionique ALA, le h-ALA neutre permet un transport facilité à travers la double couche lipidique des membranes biologiques.[146]

i. Résultats

Plusieurs auteurs se sont penchés sur l'efficacité de la détection des lésions malignes à l'aide de fluorescence induite par des photosensibilisants.

En 1996, Leunig et al ont mis en évidence que le diagnostic photodynamique à l'aide de 5-ALA était une nouvelle méthode prometteuse dans le diagnostic des précurseurs des tumeurs malignes dans la cavité buccale, en particulier des lésions superficielles des muqueuses comme les dysplasies et les carcinomes in situ.[147]

Sur une étude in vivo, Ebihara et al ont établi la capacité de cette méthode à différencier les tissus sains, les stades de malignité de lésions précancéreuses et cancéreuses.[148]. Ces résultats sont confirmés dans une étude in vitro publiée en 2009 par Uekusa où l'intensité de la fluorescence variait avec le degré de différenciation de la tumeur. [149].

Sharwani et al ont comparé des données de spectroscopie de fluorescence avec les résultats d'anatomopathologie. Ils ont ainsi retrouvé une sensibilité de 90.3 % et une spécificité de 79 % dans la discrimination entre lésions dysplasiques (comprenant les dysplasies légères, modérées et sévères) et les lésions bénignes (comprenant lésions inflammatoires et tissus

hyperplasiques).. Ces données vont dans le sens de précédentes études, comme celles de Zheng et al. dont le groupe signala une sensibilité et une spécificité élevée, respectivement de 95 % et 97 %. La spécificité plus réduite peut s'expliquer par les porphyrines synthétisées par les microorganismes buccaux présents dans la plaque et dans les tissus nécrotiques superficiels. [144]. En effet, le dos de la langue et la plaque gingivale présentent généralement une fluorescence non spécifique après application de 5-ALA. De plus, les tissus irrités en continu ou inflammatoires montrent souvent un faux positif, qui peut être décrit comme étant en forme de voile et distribué de façon moins régulière que la fluorescence émise dans les tissus néoplasiques.[143]

ii. Comparaison avec d'autres méthodes de diagnostic

➤ *Autofluorescence*

Avec l'autofluorescence, la détection correcte des tissus malins n'est atteinte que dans 62,5 % des cas (comparé à 91.1 % à l'inspection en lumière blanche). La combinaison de techniques basées sur la fluorescence (autofluorescence + fluorescence photodynamique) a été à peu près équivalente à l'inspection normale dans sa capacité à identifier les tumeurs malignes, mais a clairement surpassé l'inspection à la lumière dans la délimitation des tumeurs. La photodétection par autofluorescence a montré de grands défauts dans la détection correcte de tissus malins.

Quant aux différentes tailles de tumeurs, les tumeurs de grande taille ont tendance à correspondre à des grades supérieurs pour l'inspection en lumière blanche ou la fluorescence de PpIX et à des grades inférieurs pour la détection à l'aide de l'autofluorescence

Les lésions plates épithéliales ont été jugées subjectivement mieux définies par photodétection grâce à l'autofluorescence que les grandes tumeurs exophytiques. Ainsi, certains auteurs sont enclins à penser à la photodétection par autofluorescence comme une méthode de dépistage de lésions précancéreuses et des lésions malignes précoces. Pour la combinaison de techniques basées sur la fluorescence, les résultats ont été tout aussi bons pour les différentes tailles de tumeurs et meilleurs que toutes les autres méthodes évaluées. Cette technique peut donc être considérée comme une méthode de diagnostic importante pour la détection des tumeurs superficielles et la délimitation de toutes tailles des tumeurs.

La comparaison des principaux sites de tumeurs malignes (c'est-à-dire, plancher de bouche, bord latéral de langue, oropharynx) avec les différentes méthodes diagnostiques a mené aux résultats suivants : le diagnostic par fluorescence de la PpIX a produit de meilleurs résultats pour les tumeurs de bords de langue, alors que le diagnostic par autofluorescence a été meilleur pour le plancher de bouche et l'oropharynx.

iii. Comparaison des combinaisons de techniques basées sur la fluorescence avec des nouvelles techniques d'imagerie dans la détection de tumeur.

➤ Bleu de toluidine

L'utilisation du bleu de Toluidine a été largement discutée pour son utilité dans la détection et la délimitation des tumeurs malignes buccales et oropharyngées. De façon similaire aux techniques basées sur la fluorescence, cette méthode a été recommandée par de nombreux auteurs comme une annexe à un examen attentif, au jugement clinique et à la biopsie, puisque

le bleu de toluidine a tendance à mettre en évidence précisément les limites des néoplasmes malins et à attirer l'attention sur les tumeurs primaires satellites ou les secondes localisations. De même, les sources de faux positifs sont pour la plupart d'origines inflammatoires, traumatiques ou de précoce dysplasie, et les lésions du dos de la langue sont souvent difficiles à interpréter, puisque les colorants métachromatiques ont tendance à se collecter dans les cryptes et les fissures.

Cette technique peut être réalisée en quelques secondes et l'intervalle entre l'application et le diagnostic est presque nul. De plus, le bleu de toluidine a un cout faible. Pour toutes ces raisons, il peut sembler plus plausible que cette technique soit utilisée en routine.

Cependant, elle doit être appliquée au tissu à l'aide d'un coton-tige d'une manière assez complexe (par exemple, en alternant entre différentes phases d'irrigation, séchage et application du colorant lui-même) et, contrairement aux techniques basées sur la fluorescence, la préparation des tissus n'est souvent restreinte qu'aux aires contenant les lésions suspectes.

Les colorations au bleu de toluidine produisent un nombre considérable de faux négatifs, puisque les parties non atrophiques, kératinisées ou sous-muqueuses des tumeurs « ne retiennent pas la teinte ». Malgré tout, le bleu de toluidine a montré des résultats similaires aux techniques basées sur la fluorescence en termes de détection et de délimitation de tumeur et la procédure se révèle bien moins couteuse et plus rapide. Cependant, les techniques basées sur une combinaison de fluorescence semblent avoir un léger avantage sur la coloration au bleu de toluidine lorsqu'il s'agit d'une détection précise et complète des lésions muqueuses malignes.

➤ *Dérivés de l'hématoporphyrine*

Que ce soit pour de la clinique de routine ou dans le cadre de travaux de recherche, le rôle de dérivés de l'hématoporphyrine (HpD) en application systémique pour la détection de tumeurs superficielles de la tête et du cou n'est que mineur, selon les quelques récentes publications à ce sujet. D'importants inconvénients pour cette méthode (comme la faible sélectivité de l'HpD pour les carcinomes précoces de la tête et du cou, une photosensibilisation de téguments entiers pour une période supérieure à 10 jours, de possibles effets délétères sur l'agrégation sanguine et la nécessité d'une amplification considérable à cause de la faiblesse des signaux de fluorescence) peuvent expliquer qu'elle ne soit pas largement employée.

➤ *Tétracyclines*

En ce qui concerne les tétracyclines, la question de son application clinique s'est posée. La méthode est limitée par « l'équipement complexe qui nécessite un ajustement et une standardisation constante », le temps considérable et les efforts nécessaires à chaque examen et le fait que « des marges et des limites claires ne peuvent être obtenues par l'évaluation à la fluorescence »

La comparaison de techniques combinant plusieurs sources de fluorescence à l'autofluorescence seule ainsi qu'à l'inspection normale est nettement en faveur de la combinaison. Ainsi, elle a été meilleure que les autres méthodes dans l'identification des tumeurs et de ses délimitations qui ne sont pas liées à leur taille ou à leur localisation intra buccale. Les lésions non kératosiques ont été cependant mieux individualisées que les tumeurs modérément ou hautement cornifiées.

c. Controverses

Avec les effets prometteurs antimicrobiens de la PACT vus jusqu'à présent, une question évidente se pose: Les pathogènes peuvent-ils devenir résistants à la PACT ? De nombreux défenseurs de la PDT pensent qu'en raison des mécanismes non spécifiques d'inhibition et de mort cellulaire (contrairement aux cibles spécifiques des antibiotiques, antiviraux et antifongiques), la résistance ne pourra probablement pas se développer. D'autres ont suggéré que les microbes sont des organismes robustes, capables de combattre tout stress présents. Bien que ces deux groupes partagent des vues opposées, les deux conviennent que des expérimentations plus rigoureuses sont nécessaires afin de déterminer si les microbes peuvent développer une résistance à la PDT.

De précédentes études avaient tenté d'engendrer artificiellement une résistance en effectuant de façon répétée de la PACT et en laissant des échantillons bactériens se régénérer [150]

L'idée derrière la procédure utilisée par Tavares et al. est que la PACT pourrait induire, dans un sens darwinien une sélection naturelle et provoquer une mutation qui favoriserait la résistance à la PDT. Tavares et al. ont démontré que cette résistance n'avait pu être développée. Cependant, il est important de noter que la résistance aux antibiotiques et la résistance à d'autres agents stressants, est acquise avec de faibles concentrations d'un composé antimicrobien, le meilleur exemple étant l'émergence de la résistance aux antibiotiques en tant que résultat de l'usage extensif de ces molécules dans une population. Plusieurs autres rapports ont tenté d'enquêter sur des mécanismes spécifiques qui pourraient permettre de développer des résistances bactériennes à la PDT. Tegos et Hamblin ont montré dans plusieurs études que les colorants phénothiaziques sont des substrats de pompes d'efflux bactériennes et fongiques (*Candida albicans*). Ces rapports ont également démontré que l'inhibition de ces pompes d'efflux améliore l'efficacité de la PACT, ce qui suggère que la

résistance à travers les pompes à efflux serait susceptible de se produire. Une étude menée par Bolean et al. a démontré qu'une réponse bactérienne au choc thermique est initiée par *Streptococcus mutans* à la suite d'une photothérapie dynamique. La réponse au choc thermique est un système non spécifique de défense au stress qui permet aux cellules de survivre dans des conditions autrement létales principalement par le repliement des protéines à des conformations natives. Ces constatations ont été corroborées par Saint-Denis et al., qui a montré que de la photothérapie dynamique sous-létale initiait une réponse au choc thermique chez *E. coli*, et que la chaleur augmentait artificiellement le niveau des protéines de choc thermique et améliorait ainsi la viabilité d' *E. coli* de 2log10 et celle d' *E. faecalis* de 4log10. Ces résultats suggèrent que davantage d'attention doit être axée sur l'évaluation des capacités à développer une résistance microbienne à la PACT.[151]

19. Conclusion

La photothérapie dynamique, si elle est utilisée dans plusieurs autres domaines médicaux est un procédé encore largement méconnu en médecine bucco-dentaire.

La PACT a prouvé son efficacité à lutter contre les infections bactériennes, virales ou candidosiques in vitro et in vivo.

Si les études in vitro sont très prometteuses, les paramètres d'utilisation sont souvent difficiles à ajuster et les résultats des études cliniques parfois décevants.

La photothérapie dynamique anti tumorale semble être également une voie intéressante et ce, particulièrement par la quasi absence de morbidité ou de séquelles à long termes. En revanche, elle se heurte là encore à des difficultés d'ajustage des paramètres d'illumination et

à un choix rigoureux de son indication. Les difficultés de dosage de concentration sérique et tissulaire en photosensibilisant et leurs variations individuelles sont également un frein.

A l'heure actuelle, les nombreuses études cliniques, que ce soit pour la photothérapie dynamique anti tumorales ou la PACT, ont été réalisées sur un nombre faible de patient, dans des protocoles non randomisés, qui font que le niveau de preuve est insuffisant pour conclure sur la pertinence des résultats trouvés.

20. Bibliographie

1. AMALRICH, X.R., *Singlet Oxygen in Antimicrobial Photodynamic Therapy: Biological effects, Mechanistic Studies and Future Directions*, in *Organic Chemistry*. 2010, Universitat Ramon Lull: Barcelone.
2. KONOPKA, K. and T. GOSLINSKI, *Photodynamic Therapy in Dentistry*. *Journal of Dental Research*, 2007. **86**(8): p. 694-707.
3. FICHEUX, H., *Principes et applications thérapeutiques de la photothérapie dynamique* ☆. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2009. **67**(1): p. 32-40.
4. AGOSTINIS, P., K. BERG, K.A. CENGEL, T.H. FOSTER, A.W. GIROTTI, S.O. GOLLNICK, S.M. HAHN, M.R. HAMBLIN, A. JUZENIENE, D. KESSEL, M. KORBELIK, J. MOAN, P. MROZ, D. NOWIS, J. PIETTE, B.C. WILSON, and J. GOLAB, *Photodynamic therapy of cancer: An update*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2011. **61**(4): p. 250-281.
5. ALLISON, R., *Photosensitizers in clinical PDT*. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2004. **1**(1): p. 27-42.
6. KONAN, Y.N., R. GURNY, and E. ALLÉMANN, *State of the art in the delivery of photosensitizers for photodynamic therapy*. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2002. **66**(2): p. 89-106.
7. NYST, H.J., I.B. TAN, F.A. STEWART, and A.J.M. BALM, *Is photodynamic therapy a good alternative to surgery and radiotherapy in the treatment of head and neck cancer?* *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2009. **6**(1): p. 3-11.
8. AURÉLIEN BELOT, M.V., PASCALE GROSCLAUDE, NADINE BOSSARD, GUY LAUNOY, LAURENT REMONTET, ELLEN BENHAMOU, LAURENCE CHÉRIÉ-CHALLINE ET AL., *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*, I.d.v. sanitaire, Editor. 2008.

9. BIEL, M., *Photodynamic therapy in head and neck cancer*. Current Oncology Reports, 2002. **4**(1): p. 87-96.
10. FÉKI AHMED, A.N.S., DESCROIX VIANNEY, GAUZERAN DIDIER, GOURMET RENÉ, GUICHARD MARYALIS, KLEINFINGER SAMUEL, LESCAILLE GÉRALDINE, LOMBARDI TOMMASO, SAMSON JACKY *Le Chirurgien-dentiste face au cancer. Du diagnostic précoce du cancer buccal à la prise en charge du patient cancéreux*. Les Dossiers de l'ADF, 2008.
11. COLLÈGE_DE_LA_HAUTE_AUTORITÉ_DE_SANTÉ, *GUIDE - AFFECTION LONGUE DURÉE Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Cancer des voies aérodigestives supérieures*. Novembre 2009.
12. KALAVREZOS, N. and R. BHANDARI, *Current trends and future perspectives in the surgical management of oral cancer*. Oral Oncology, 2010. **46**(6): p. 429-432.
13. H.TARRAGANO, B.I., F. MOYAL, P. MISSIKA, L. BEN SLAMA, *Cancers de la cavité buccale. Du diagnostic aux applications thérapeutiques*. 2008.
14. DOBRE, S., *Analyses de sensibilité et d'identifiabilité globales. Application à l'estimation de paramètres photophysiques en thérapie photodynamique*. 2010.
15. ALLISON, R., R. CUENCA, G. DOWNIE, P. CAMNITZ, B. BRODISH, and C. SIBATA, *Clinical photodynamic therapy of head and neck cancers—A review of applications and outcomes*. Photodiagnosis and photodynamic therapy, 2005. **2**(3): p. 205-222.
16. DOLMANS, D.E., D. FUKUMURA, and R.K. JAIN, *Photodynamic therapy for cancer*. Nat Rev Cancer, 2003. **3**(5): p. 380-7.
17. ZIMMER, C., *Les lésions précancéreuses de la muqueuse buccale. Role de l'odontologiste : dépistage et prise en charge*. 2010.
18. KINGSBURY, J.S., W. CECERE, T.S. MANG, and C. LIEBOW, *Photodynamic therapy for premalignant lesions in DMBA-treated hamsters: A preliminary study*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1997. **55**(4): p. 376-381.
19. MEYER, M., P. SPEIGHT, and S.G. BOWN, *A study of the effects of photodynamic therapy on the normal tissues of the rabbit jaw*. Br J Cancer, 1991. **64**(6): p. 1093-7.
20. NAUTA, J.M., H.L.L.M. VAN LEENGOED, M.J.H. WITJES, P.G.J. NIKKELS, W.M. STAR, A. VERMEY, and J.L.N. ROODENBURG, *Photofrin-mediated photodynamic therapy of chemically-induced premalignant lesions and squamous cell carcinoma of the palatal mucosa in rats*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 1997. **26**(3): p. 223-231.
21. CHIANG, C.-P., W.-T. HUANG, J.-W. LEE, and Y.-C. HSU, *Effective treatment of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced hamster buccal pouch precancerous lesions by topical photosan-mediated photodynamic therapy*. Head & Neck, 2011: p. n/a-n/a.
22. RIBEIRO, A.S., P.R. SALLES, T.A. DA SILVA, and R.A. MESQUITA, *A Review of the Nonsurgical Treatment of Oral Leukoplakia*. International Journal of Dentistry, 2010. **2010**: p. 1-11.

23. JERJES, W., T. UPILE, Z. HAMDOON, C. ALEXANDER MOSSE, M. MORCOS, and C. HOPPER, *Photodynamic therapy outcome for T1/T2 NO oral squamous cell carcinoma*. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2011. **43**(6): p. 463-469.
24. KARAKULLUKCU, B., K. OUDENAARDE, M.P. COPPER, W.M.C. KLOP, R. VEEN, M. WILDEMAN, and I. BING TAN, *Photodynamic therapy of early stage oral cavity and oropharynx neoplasms: an outcome analysis of 170 patients*. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2010. **268**(2): p. 281-288.
25. JERJES, W., T. UPILE, Z. HAMDOON, F. NHEMBE, R. BHANDARI, S. MACKAY, P. SHAH, C.A. MOSSE, J. AS BROOKES, S. MORLEY, and C. HOPPER, *Ultrasound-guided photodynamic therapy for deep seated pathologies: prospective study*. *Lasers in Surgery and Medicine*, 2009. **41**(9): p. 612-621.
26. LOU, P.J., H.R. JÄGER, L. JONES, T. THEODOSSY, S.G. BOWN, and C. HOPPER, *Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer*. *British Journal of Cancer*, 2004. **91**(3): p. 441-446.
27. D'CRUZ, A.K., M.H. ROBINSON, and M.A. BIEL, *mTHPC-mediated photodynamic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: a multicenter study of 128 patients*. *Head & Neck*, 2004. **26**(3): p. 232-240.
28. KRAMER, S., V.A. MARCIAL, T.F. PAJAK, C.J. MACLEAN, and L.W. DAVIS, *Prognostic factors for loco/regional control and metastasis and the impact on survival*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986. **12**(4): p. 573-8.
29. BENSADOUN, R.J., N. MAGNE, P.Y. MARCY, and F. DEMARD, *Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2001. **258**(9): p. 481-7.
30. DOUGHERTY, T.J. and S.L. MARCUS, *Photodynamic therapy*. *Eur J Cancer*, 1992. **28A**(10): p. 1734-42.
31. TAN, I.B., G. DOLIVET, P. CERUSE, V.V. POORTEN, G. ROEST, and W. RAUSCHNING, *Temoporfin-mediated photodynamic therapy in patients with advanced, incurable head and neck cancer: A multicenter study*. *Head & Neck*, 2010. **32**(12): p. 1597-1604.
32. LORENZ, K.J. and H. MAIER, *Photodynamic therapy with meta-tetrahydroxyphenylchlorin (Foscan) in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck: experience with 35 patients*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009. **266**(12): p. 1937-44.
33. BOWN, S.G., A.Z. ROGOWSKA, D.E. WHITELAW, W.R. LEES, L.B. LOVAT, P. RIPLEY, L. JONES, P. WYLD, A. GILLAMS, and A.W. HATFIELD, *Photodynamic therapy for cancer of the pancreas*. *Gut*, 2002. **50**(4): p. 549-57.
34. JERJES, W., T. UPILE, S. AKRAM, and C. HOPPER, *The Surgical Palliation of Advanced Head and Neck Cancer using Photodynamic Therapy*. *Clinical Oncology*, 2010. **22**(9): p. 785-791.
35. JAGER, H.R., M.N. TAYLOR, T. THEODOSSY, and C. HOPPER, *MR imaging-guided interstitial photodynamic laser therapy for advanced head and neck tumors*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005. **26**(5): p. 1193-200.

36. ARITS, A., M.M. VAN DE WEERT, P.J. NELEMANS, and N.W.J. KELLEENERS-SMEETS, *Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2010. **24**(12): p. 1452-1457.
37. JORI, G., C. FABRIS, M. SONCIN, S. FERRO, O. COPPELLOTTI, D. DEI, L. FANTETTI, G. CHITI, and G. RONCUCCI, *Photodynamic therapy in the treatment of microbial infections: Basic principles and perspective applications*. Lasers in Surgery and Medicine, 2006. **38**(5): p. 468-481.
38. WAINWRIGHT, M., *Photodynamic antimicrobial chemotherapy (PACT)*. J Antimicrob Chemother, 1998. **42**(1): p. 13-28.
39. TAKASAKI, A.A., A. AOKI, K. MIZUTANI, F. SCHWARZ, A. SCULEAN, C.-Y. WANG, G. KOSHY, G. ROMANOS, I. ISHIKAWA, and Y. IZUMI, *Application of antimicrobial photodynamic therapy in periodontal and peri-implant diseases*. Periodontology 2000, 2009. **51**(1): p. 109-140.
40. MAISCH, T., *Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future?* 2007(2): p. 83-91.
41. WAINWRIGHT, M., *Photoinactivation of viruses*. Photochemical & Photobiological Sciences, 2004. **3**(5): p. 406.
42. MAROTTI, J., A.C.C. ARANHA, C.D.P. EDUARDO, and M.S. RIBEIRO, *Photodynamic Therapy Can Be Effective as a Treatment for Herpes Simplex Labialis*. Photomedicine and Laser Surgery, 2009. **27**(2): p. 357-363.
43. CUNNINGHAM, A., P. GRIFFITHS, P. LEONE, A. MINDEL, R. PATEL, L. STANBERRY, and R. WHITLEY, *Current management and recommendations for access to antiviral therapy of herpes labialis*. Journal of Clinical Virology, 2011.
44. MAROTTI, J., F.F. SPERANDIO, E.R. FREGNANI, A.C. ARANHA, P.M. DE FREITAS, and P. EDUARDO CDE, *High-intensity laser and photodynamic therapy as a treatment for recurrent herpes labialis*. Photomed Laser Surg, 2010. **28**(3): p. 439-44.
45. MÜLLER-BREITKREUTZ, K., H. MOHR, K. BRIVIBA, and H. SIES, *Inactivation of viruses by chemically and photochemically generated singlet molecular oxygen*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 1995. **30**(1): p. 63-70.
46. RAUTEMAA, R. and G. RAMAGE, *Oral candidosis – Clinical challenges of a biofilm disease*. Critical Reviews in Microbiology, 2011. **37**(4): p. 328-336.
47. DONNELLY, R., P. MCCARRON, M. TUNNEY, and A. DAVIDWOOLFSON, *Potential of photodynamic therapy in treatment of fungal infections of the mouth. Design and characterisation of a mucoadhesive patch containing toluidine blue O*. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2007. **86**(1): p. 59-69.
48. BLISS, J.M., C.E. BIGELOW, T.H. FOSTER, and C.G. HAIDARIS, *Susceptibility of Candida Species to Photodynamic Effects of Photofrin*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004. **48**(6): p. 2000-2006.
49. JUNQUEIRA, J.C., J. SILVA MARTINS, R.L. FARIA, C.E.D. COLOMBO, and A.O.C. JORGE, *Photodynamic therapy for the treatment of buccal candidiasis in rats*. Lasers in Medical Science, 2009. **24**(6): p. 877-884.

50. LYON, J.P., L.M. MOREIRA, P.C.G. DE MORAES, F.V. DOS SANTOS, and M.A. DE RESENDE, *Photodynamic therapy for pathogenic fungi*. *Mycoses*, 2011. **54**(5): p. e265-e271.
51. TEICHERT, M., J. JONES, M. USACHEVA, and M. BIEL, *Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology & Endodontics*, 2002. **93**(2): p. 155-160.
52. MARTINS, J.D.S., J.C. JUNQUEIRA, R.L. FARIA, N.F. SANTIAGO, R.D. ROSSONI, C.E.D. COLOMBO, and A.O.C. JORGE, *Antimicrobial photodynamic therapy in rat experimental candidiasis: evaluation of pathogenicity factors of Candida albicans*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2011. **111**(1): p. 71-77.
53. MIMA, E.G.D.O., A.C. PAVARINA, M.M. SILVA, D.G. RIBEIRO, C.E. VERGANI, C. KURACHI, and V.S. BAGNATO, *Denture stomatitis treated with photodynamic therapy: five cases*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2011. **112**(5): p. 602-608.
54. TARDIVO, J., A. DELGIGLIO, C. DEOLIVEIRA, D. GABRIELLI, H. JUNQUEIRA, D. TADA, D. SEVERINO, R. DEFATIMATURCHIELLO, and M. BAPTISTA, *Methylene blue in photodynamic therapy: From basic mechanisms to clinical applications*. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 2005. **2**(3): p. 175-191.
55. SMETANA, Z., E. BEN-HUR, E. MENDELSON, S. SALZBERG, P. WAGNER, and Z. MALIK, *Herpes simplex virus proteins are damaged following photodynamic inactivation with phthalocyanines*. *J Photochem Photobiol B*, 1998. **44**(1): p. 77-83.
56. PALOMBO, S., *La thérapie photodynamique antimicrobienne dans le traitement de la parodontite et de la péri-implantite*. 2011, Université d'Aix-Marseille II. Faculté d'Odontologie. Université de soutenance.
57. SAYED, Z., F. HARRIS, and D.A. PHOENIX, *A study on the bacterial photo-toxicity of phenothiazinium based photosensitisers*. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2005. **43**(3): p. 367-72.
58. BRAHAM, P., C. HERRON, C. STREET, and R. DARVEAU, *Antimicrobial Photodynamic Therapy May Promote Periodontal Healing Through Multiple Mechanisms*. *Journal of Periodontology*, 2009. **80**(11): p. 1790-1798.
59. HOULE, M.A. and D. GRENIER, *Maladies parodontales : connaissances actuelles*. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2003. **33**(7): p. 331-340.
60. CELIE, A., *Les migrations dentaires secondaires à la maladie parodontale chez l'adulte [Texte imprimé] : étiologie et conduite à tenir*. 2009, Nantes Nantes
61. CHARON JACQUES, C.M., *Parodontie médicale*, ed. CdP. 2003, Paris.
62. BRAUN, A., C. DEHN, F. KRAUSE, and S. JEPSEN, *Short-term clinical effects of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy in periodontal treatment: a randomized clinical trial*. *J Clin Periodontol*, 2008. **35**(10): p. 877-84.

63. GREENSTEIN, G., *Periodontal response to mechanical non-surgical therapy: a review.* J Periodontol, 1992. **63**(2): p. 118-30.
64. SMART, G.J., M. WILSON, E.H. DAVIES, and J.B. KIESER, *The assessment of ultrasonic root surface debridement by determination of residual endotoxin levels.* J Clin Periodontol, 1990. **17**(3): p. 174-8.
65. DRISKO, C.H. and L.H. LEWIS, *Ultrasonic instruments and antimicrobial agents in supportive periodontal treatment and retreatment of recurrent or refractory periodontitis.* Periodontol 2000, 1996. **12**: p. 90-115.
66. GARRETT, J.S., *Root planing: a perspective.* J Periodontol, 1977. **48**(9): p. 553-7.
67. APATZIDOU, D.A., *Modern approaches to non-surgical biofilm management.* Front Oral Biol, 2012. **15**: p. 99-116.
68. ODA, S., H. NITTA, T. SETOGUCHI, Y. IZUMI, and I. ISHIKAWA, *Current concepts and advances in manual and power-driven instrumentation.* Periodontol 2000, 2004. **36**: p. 45-58.
69. ISHIKAWA, I. and P. BAEHNI, *Nonsurgical periodontal therapy--where do we stand now?* Periodontol 2000, 2004. **36**: p. 9-13.
70. RENVERT, S., M. WIKSTROM, G. DAHLEN, J. SLOTS, and J. EGELBERG, *Effect of root debridement on the elimination of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Bacteroides gingivalis from periodontal pockets.* J Clin Periodontol, 1990. **17**(6): p. 345-50.
71. TAKAMATSU, N., K. YANO, T. HE, M. UMEDA, and I. ISHIKAWA, *Effect of initial periodontal therapy on the frequency of detecting Bacteroides forsythus, Porphyromonas gingivalis, and Actinobacillus actinomycetemcomitans.* J Periodontol, 1999. **70**(6): p. 574-80.
72. CHAN, Y. and C.-H. LAI, *Bactericidal effects of different laser wavelengths on periodontopathic germs in photodynamic therapy.* Lasers in Medical Science, 2003. **18**(1): p. 51-55.
73. DOBSON, J. and M. WILSON, *Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser.* Archives of Oral Biology, 1992. **37**(11): p. 883-887.
74. WOOD, S., *Erythrosine is a potential photosensitizer for the photodynamic therapy of oral plaque biofilms.* Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2006. **57**(4): p. 680-684.
75. BHATTI, M., A. MACROBERT, S. MEGHJI, B. HENDERSON, and M. WILSON, *Effect of dosimetric and physiological factors on the lethal photosensitization of Porphyromonas gingivalis in vitro.* Photochem Photobiol, 1997. **65**(6): p. 1026-31.
76. WILSON, M., *Susceptibility of oral bacterial biofilms to antimicrobial agents.* J Med Microbiol, 1996. **44**(2): p. 79-87.
77. NITZAN, Y., B. SHAINBERG, and Z. MALIK, *The mechanism of photodynamic inactivation of Staphylococcus aureus by deuteroporphyrin.* 1989(4): p. 265-269.
78. WILSON, M., S. SARKAR, and J. BULMAN, *Effect of blood on lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis.* 1993(4): p. 297-303.

79. WILSON, M. and J. PRATTEN, *Lethal photosensitisation of Staphylococcus aureus in vitro: effect of growth phase, serum, and pre-irradiation time*. *Lasers Surg Med*, 1995. **16**(3): p. 272-6.
80. KÖMERIK, N. and M. WILSON, *Factors influencing the susceptibility of Gram-negative bacteria to toluidine blue O-mediated lethal photosensitization*. *Journal of Applied Microbiology*, 2002. **92**(4): p. 618-623.
81. SARKAR, S. and M. WILSON, *Lethal photosensitization of bacteria in subgingival plaque from patients with chronic periodontitis*. *J Periodontal Res*, 1993. **28**(3): p. 204-10.
82. LAURO, F.M., P. PRETTO, L. COVOLO, G. JORI, and G. BERTOLONI, *Photoinactivation of bacterial strains involved in periodontal diseases sensitized by porphycene-polylysine conjugates*. *Photochem Photobiol Sci*, 2002. **1**(7): p. 468-70.
83. SOUKOS, N.S., M.R. HAMBLIN, and T. HASAN, *The effect of charge on cellular uptake and phototoxicity of polylysine chlorin(e6) conjugates*. *Photochem Photobiol*, 1997. **65**(4): p. 723-9.
84. WOOD, S., B. NATTRESS, J. KIRKHAM, R. SHORE, S. BROOKES, J. GRIFFITHS, and C. ROBINSON, *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): p. 1-7.
85. O'NEILL, J.F., C.K. HOPE, and M. WILSON, *Oral bacteria in multi-species biofilms can be killed by red light in the presence of toluidine blue*. *Lasers Surg Med*, 2002. **31**(2): p. 86-90.
86. USACHEVA, M.N., M.C. TEICHERT, and M.A. BIEL, *Comparison of the methylene blue and toluidine blue photobactericidal efficacy against gram-positive and gram-negative microorganisms*. *Lasers Surg Med*, 2001. **29**(2): p. 165-73.
87. KOMERIK, N., M. WILSON, and S. POOLE, *The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria*. *Photochem Photobiol*, 2000. **72**(5): p. 676-80.
88. WILSON, M., *Bactericidal effect of laser light and its potential use in the treatment of plaque-related diseases*. *Int Dent J*, 1994. **44**(2): p. 181-9.
89. SIGUSCH, B.W., A. PFITZNER, V. ALBRECHT, and E. GLOCKMANN, *Efficacy of photodynamic therapy on inflammatory signs and two selected periodontopathogenic species in a beagle dog model*. *J Periodontol*, 2005. **76**(7): p. 1100-5.
90. QIN, Y.L., X.L. LUAN, L.J. BI, Y.Q. SHENG, C.N. ZHOU, and Z.G. ZHANG, *Comparison of toluidine blue-mediated photodynamic therapy and conventional scaling treatment for periodontitis in rats*. *J Periodontal Res*, 2008. **43**(2): p. 162-7.
91. GARCIA, V.G., L.A. FERNANDES, V.C. MACARINI, J.M. ALMEIDA, T.M. MARTINS, A.F. BOSCO, M.J.H. NAGATA, J.A. CIRELLI, and L.H. THEODORO, *Treatment of experimental periodontal disease with antimicrobial photodynamic therapy in nicotine-modified rats*. *Journal of Clinical Periodontology*, 2011. **38**(12): p. 1106-1114.
92. MEISEL, P. and T. KOCHER, *Photodynamic therapy for periodontal diseases: State of the art*. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2005. **79**(2): p. 159-170.

93. KOMERIK, N., H. NAKANISHI, A.J. MACROBERT, B. HENDERSON, P. SPEIGHT, and M. WILSON, *In Vivo Killing of Porphyromonas gingivalis by Toluidine Blue-Mediated Photosensitization in an Animal Model*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2003. **47**(3): p. 932-940.
94. DE OLIVEIRA, R.R., H.O. SCHWARTZ-FILHO, A.B. NOVAES, and M. TABA, *Antimicrobial Photodynamic Therapy in the Non-Surgical Treatment of Aggressive Periodontitis: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Study*. *Journal of Periodontology*, 2007. **78**(6): p. 965-973.
95. ATIEH, M., *Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-analysis*. *Lasers in Medical Science*, 2010. **25**(4): p. 605-613.
96. GE, L., R. SHU, Y. LI, C. LI, L. LUO, Z. SONG, Y. XIE, and D. LIU, *Adjunctive Effect of Photodynamic Therapy to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis*. *Photomedicine and Laser Surgery*, 2011. **29**(1): p. 33-37.
97. BRINK B, R.G., *Mikrobiologische Untersuchungen bei adjuvanten Laseranwendungen in der Parodontologie*. *Laser Zahnheilkunde*, 2007. **2**: p. 37-42.
98. BRINK B, R.G., *Laseranwendung in der Parodontaltherapie. Klinische Daten einer Untersuchung aus der freien Praxis*. *Laser Zahnheilkunde*, 2007. **3**: p. 165-171.
99. CHONDROS, P., D. NIKOLIDAKIS, N. CHRISTODOULIDES, R. RÖSSLER, N. GUTKNECHT, and A. SCULEAN, *Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial*. *Lasers in Medical Science*, 2009. **24**(5): p. 681-688.
100. SAKAMOTO, M., J.F. SIQUEIRA, JR., I.N. ROCAS, and Y. BENNO, *Bacterial reduction and persistence after endodontic treatment procedures*. *Oral Microbiol Immunol*, 2007. **22**(1): p. 19-23.
101. FABRICIUS, L., G. DAHLEN, G. SUNDQVIST, R.P. HAPPONEN, and A.J. MOLLER, *Influence of residual bacteria on periapical tissue healing after chemomechanical treatment and root filling of experimentally infected monkey teeth*. *Eur J Oral Sci*, 2006. **114**(4): p. 278-85.
102. DEVILLARD, R. and R. ZUNZARREN, *Intérêt de la désinfection par photoactivation en endodontie*. *Actualités Odonto-Stomatologiques*, 2010(252): p. 367-373.
103. GOMES, B.P.F.A., E.T. PINHEIRO, C.R. GADÊ-NETO, E.L.R. SOUSA, C.C.R. FERRAZ, A.A. ZAIA, F.B. TEIXEIRA, and F.J. SOUZA-FILHO, *Microbiological examination of infected dental root canals*. *Oral Microbiology and Immunology*, 2004. **19**(2): p. 71-76.
104. RADCLIFFE, C.E., L. POTOURIDOU, R. QURESHI, N. HABAHBEH, A. QUALTROUGH, H. WORTHINGTON, and D.B. DRUCKER, *Antimicrobial activity of varying concentrations of sodium hypochlorite on the endodontic microorganisms Actinomyces israelii, A. naeslundii, Candida albicans and Enterococcus faecalis*. *Int Endod J*, 2004. **37**(7): p. 438-46.
105. FIMPLE, J.L., C.R. FONTANA, F. FOSCHI, K. RUGGIERO, X. SONG, T.C. PAGONIS, A.C.R. TANNER, R. KENT, A.G. DOUKAS, P.P. STASHENKO, and N.S. SOUKOS, *Photodynamic Treatment of Endodontic Polymicrobial Infection In Vitro*. *Journal of Endodontics*, 2008. **34**(6): p. 728-734.

106. SEAL, G.J., Y.L. NG, D. SPRATT, M. BHATTI, and K. GULABIVALA, *An in vitro comparison of the bactericidal efficacy of lethal photosensitization or sodium hypochlorite irrigation on Streptococcus intermedius biofilms in root canals*. Int Endod J, 2002. **35**(3): p. 268-74.
107. GU, L., X. WEI, J. LING, and X. HUANG, *A microcomputed tomographic study of canal isthmuses in the mesial root of mandibular first molars in a Chinese population*. J Endod, 2009. **35**(3): p. 353-6.
108. NAIR, P.N., *On the causes of persistent apical periodontitis: a review*. Int Endod J, 2006. **39**(4): p. 249-81.
109. BERUTTI, E., R. MARINI, and A. ANGERETTI, *Penetration ability of different irrigants into dentinal tubules*. J Endod, 1997. **23**(12): p. 725-7.
110. FOSCHI, F., C.R. FONTANA, K. RUGGIERO, R. RIAHI, A. VERA, A.G. DOUKAS, T.C. PAGONIS, R. KENT, P.P. STASHENKO, and N.S. SOUKOS, *Photodynamic inactivation of Enterococcus faecalis in dental root canals in vitro*. Lasers Surg Med, 2007. **39**(10): p. 782-7.
111. BERGMANS, L., P. MOISIADIS, B. HUYBRECHTS, B. VAN MEERBEEK, M. QUIRYNEN, and P. LAMBRECHTS, *Effect of photo-activated disinfection on endodontic pathogens ex vivo*. International Endodontic Journal, 2008. **41**(3): p. 227-239.
112. ABSI, E.G., M. ADDY, and D. ADAMS, *Dentine hypersensitivity. The development and evaluation of a replica technique to study sensitive and non-sensitive cervical dentine*. J Clin Periodontol, 1989. **16**(3): p. 190-5.
113. KIENLE, A., F.K. FORSTER, R. DIEBOLDER, and R. HIBST, *Light propagation in dentin: influence of microstructure on anisotropy*. Phys Med Biol, 2003. **48**(2): p. N7-14.
114. SOUKOS, N.S., P.S. CHEN, J.T. MORRIS, K. RUGGIERO, A.D. ABERNETHY, S. SOM, F. FOSCHI, S. DOUCETTE, L.L. BAMMANN, C.R. FONTANA, A.G. DOUKAS, and P.P. STASHENKO, *Photodynamic therapy for endodontic disinfection*. J Endod, 2006. **32**(10): p. 979-84.
115. BONSOR, S.J., R. NICHOL, T.M. REID, and G.J. PEARSON, *Microbiological evaluation of photo-activated disinfection in endodontics (an in vivo study)*. Br Dent J, 2006. **200**(6): p. 337-41, discussion 329.
116. GARCEZ, A.S., M.S. RIBEIRO, G.P. TEGOS, S.C. NÚÑEZ, A.O.C. JORGE, and M.R. HAMBLIN, *Antimicrobial photodynamic therapy combined with conventional endodontic treatment to eliminate root canal biofilm infection*. Lasers in Surgery and Medicine, 2007. **39**(1): p. 59-66.
117. GARCEZ, A.S., E.R. FREGNANI, H.M. RODRIGUEZ, S.C. NUNEZ, C.P. SABINO, H. SUZUKI, and M.S. RIBEIRO, *The use of optical fiber in endodontic photodynamic therapy. Is it really relevant?* Lasers in Medical Science, 2012.
118. SILVA GARCEZ, A., S.C. NUNEZ, J.L. LAGE-MARQUES, A.O. JORGE, and M.S. RIBEIRO, *Efficiency of NaOCl and laser-assisted photosensitization on the reduction of Enterococcus faecalis in vitro*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. **102**(4): p. e93-8.
119. RIOS, A., J. HE, G.N. GLICKMAN, R. SPEARS, E.D. SCHNEIDERMAN, and A.L. HONEYMAN, *Evaluation of photodynamic therapy using a light-emitting diode lamp against Enterococcus faecalis in extracted human teeth*. J Endod, 2011. **37**(6): p. 856-9.

120. GARCEZ, A.S., S.C. NUNEZ, M.R. HAMBLIN, and M.S. RIBEIRO, *Antimicrobial effects of photodynamic therapy on patients with necrotic pulps and periapical lesion*. J Endod, 2008. **34**(2): p. 138-42.
121. GARCEZ, A.S., S.C. NUNEZ, M.R. HAMBLIM, H. SUZUKI, and M.S. RIBEIRO, *Photodynamic therapy associated with conventional endodontic treatment in patients with antibiotic-resistant microflora: a preliminary report*. J Endod, 2010. **36**(9): p. 1463-6.
122. LONGO, J.P.F., S.C. LEAL, A.R. SIMIONI, M. FÁTIMA MENEZES ALMEIDA-SANTOS, A.C. TEDESCO, and R.B. AZEVEDO, *Photodynamic therapy disinfection of carious tissue mediated by aluminum-chloride-phthalocyanine entrapped in cationic liposomes: an in vitro and clinical study*. Lasers in Medical Science, 2011. **27**(3): p. 575-584.
123. NISHIKAWARA, F., Y. NOMURA, S. IMAI, A. SENDA, and N. HANADA, *Evaluation of cariogenic bacteria*. Eur J Dent, 2007. **1**(1): p. 31-9.
124. WILLIAMS, J.A., G.J. PEARSON, M.J. COLLES, and M. WILSON, *The photo-activated antibacterial action of toluidine blue O in a collagen matrix and in carious dentine*. Caries Res, 2004. **38**(6): p. 530-6.
125. BEVILACQUA, I.M., R.A. NICOLAU, S. KHOURI, A. BRUGNERA JR, G.R. TEODORO, R.A. ZÂNGARO, and M.T.T. PACHECO, *The Impact of Photodynamic Therapy on the Viability of Streptococcus mutans in a Planktonic Culture*. Photomedicine and Laser Surgery, 2007. **25**(6): p. 513-518.
126. MELO, M., D. DE-PAULA, J. LIMA, F. BORGES, C. STEINER-OLIVEIRA, M. NOBRE-DOS-SANTOS, I. ZANIN, E. BARROS, and L. RODRIGUES, *In vitro photodynamic antimicrobial chemotherapy in dentine contaminated by cariogenic bacteria*. 2010(6): p. 1504-1513.
127. VENEZIO, F.R., C. DIVINCENZO, R. SHERMAN, M. REICHMAN, T.C. ORIGITANO, K. THOMPSON, and O.H. REICHMAN, *Bactericidal effects of photoradiation therapy with hematoporphyrin derivative*. J Infect Dis, 1985. **151**(1): p. 166-9.
128. BURNS, T., M. WILSON, and G.J. PEARSON, *Sensitisation of cariogenic bacteria to killing by light from a helium-neon laser*. J Med Microbiol, 1993. **38**(6): p. 401-5.
129. ZANIN, I.C., R.B. GONCALVES, A.B. JUNIOR, C.K. HOPE, and J. PRATTEN, *Susceptibility of Streptococcus mutans biofilms to photodynamic therapy: an in vitro study*. J Antimicrob Chemother, 2005. **56**(2): p. 324-30.
130. GIUSTI, J.S., L. SANTOS-PINTO, A.C. PIZZOLITO, K. HELMERSON, E. CARVALHO-FILHO, C. KURACHI, and V.S. BAGNATO, *Antimicrobial photodynamic action on dentin using a light-emitting diode light source*. Photomed Laser Surg, 2008. **26**(4): p. 281-7.
131. ZITZMANN, N.U. and T. BERGLUNDH, *Definition and prevalence of peri-implant diseases*. J Clin Periodontol, 2008. **35**(8 Suppl): p. 286-91.
132. LINDHE, J. and J. MEYLE, *Peri-implant diseases: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology*. J Clin Periodontol, 2008. **35**(8 Suppl): p. 282-5.

133. BORIES, C., *Les méthodes de désinfection des surfaces implantaires lors de la prise en charge des péri implantites. À propos de cas.* 2011: Nantes.
134. CLAFFEY, N., E. CLARKE, I. POLYZOIS, and S. RENVERT, *Surgical treatment of peri-implantitis.* Journal of Clinical Periodontology, 2008. **35**: p. 316-332.
135. DICKERS, B., L. LAMARD, A. PEREMANS, S. GEERTS, M. LAMY, M. LIMME, E. ROMPEN, R.J.G. MOOR, P. MAHLER, J.P. ROCCA, and S. NAMMOUR, *Temperature rise during photo-activated disinfection of root canals.* Lasers in Medical Science, 2007. **24**(1): p. 81-85.
136. SAUNDERS, E.M., *In vivo findings associated with heat generation during thermomechanical compaction of gutta-percha. 1. Temperature levels at the external surface of the root.* Int Endod J, 1990. **23**(5): p. 263-7.
137. ERIKSSON, A.R. and T. ALBREKTSSON, *Temperature threshold levels for heat-induced bone tissue injury: a vital-microscopic study in the rabbit.* J Prosthet Dent, 1983. **50**(1): p. 101-7.
138. XU, Y., M.J. YOUNG, R.A. BATTAGLINO, L.R. MORSE, C.R. FONTANA, T.C. PAGONIS, R. KENT, and N.S. SOUKOS, *Endodontic Antimicrobial Photodynamic Therapy: Safety Assessment in Mammalian Cell Cultures.* Journal of Endodontics, 2009. **35**(11): p. 1567-1572.
139. FONTANA, C.R., M.A. LERMAN, N. PATEL, C. GRECCO, C.A. SOUZA COSTA, M.M. AMIJI, V.S. BAGNATO, and N.S. SOUKOS, *Safety assessment of oral photodynamic therapy in rats.* Lasers in Medical Science, 2012.
140. AGHAHOSSEINI, F., F. ARBABI-KALATI, L.A. FASHTAMI, G.E. DJAVID, M. FATEH, and J.M. BEITOLLAHI, *Methylene blue-mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus.* Lasers Surg Med, 2006. **38**(1): p. 33-8.
141. AGHAHOSSEINI, F., F. ARBABI-KALATI, L.A. FASHTAMI, M. FATEH, and G.E. DJAVID, *Treatment of oral lichen planus with photodynamic therapy mediated methylene blue: a case report.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2006. **11**(2): p. E126-9.
142. MOROSINI, V., *Pour une amélioration de la thérapie photodynamique appliquée à la cancérologie :*
Potentialités des dendrimères poly(amidoamine) et des Quantum Dots CdTe adressés par l'acide folique. 2010.
143. BETZ, C.S., H. STEPP, P. JANDA, S. ARBOGAST, G. GREVERS, R. BAUMGARTNER, and A. LEUNIG, *A comparative study of normal inspection, autofluorescence and 5-ALA-induced PPIX fluorescence for oral cancer diagnosis.* Int J Cancer, 2002. **97**(2): p. 245-52.
144. SHARWANI, A., W. JERJES, V. SALIH, A.J. MACROBERT, M. EL-MAAYTAH, H.S. KHALIL, and C. HOPPER, *Fluorescence spectroscopy combined with 5-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence in detecting oral premalignancy.* J Photochem Photobiol B, 2006. **83**(1): p. 27-33.
145. LEUNIG, A., C.S. BETZ, M. MEHLMANN, H. STEPP, S. ARBOGAST, G. GREVERS, and R. BAUMGARTNER, *Detection of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity by Imaging 5-Aminolevulinic Acid-Induced Protoporphyrin IX Fluorescence.* The Laryngoscope, 2000. **110**(1): p. 78-83.

146. ZENZEN, V. and H. ZANKL, *Protoporphyrin IX-accumulation in human tumor cells following topical ALA- and h-ALA-application in vivo*. Cancer Letters, 2003. **202**(1): p. 35-42.
147. LEUNIG, A., K. RICK, H. STEPP, R. GUTMANN, G. ALWIN, R. BAUMGARTNER, and J. FEYH, *Fluorescence imaging and spectroscopy of 5-aminolevulinic acid induced Protoporphyrin IX for the detection of neoplastic lesions in the oral cavity*. The American Journal of Surgery, 1996. **172**(6): p. 674-677.
148. EBIHARA, A., T.B. KRASIEVA, L.-H.L. LIAW, S. FAGO, D. MESSADI, K. OSANN, and P. WILDER-SMITH, *Detection and diagnosis of oral cancer by light-induced fluorescence*. Lasers in Surgery and Medicine, 2003. **32**(1): p. 17-24.
149. UEKUSA, M., *[Fluorescence analysis of oral squamous cell carcinoma with 5-aminolevulinic acid labeling]*. Kokubyo Gakkai Zasshi, 2009. **76**(1): p. 31-6.
150. TAVARES, A., C.M. CARVALHO, M.A. FAUSTINO, M.G. NEVES, J.P. TOME, A.C. TOME, J.A. CAVALEIRO, A. CUNHA, N.C. GOMES, E. ALVES, and A. ALMEIDA, *Antimicrobial photodynamic therapy: study of bacterial recovery viability and potential development of resistance after treatment*. Mar Drugs, 2010. **8**(1): p. 91-105.
151. TYLER G. ST. DENIS, M.R.H., *An Introduction to Photoantimicrobials: Photodynamic Therapy as a Novel Method of Microbial Pathogen Eradication*. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances, 2011. **Vol. 1**: p. 675-683.

21. *Table des matières*

Figure 1 Diagramme de Jablonski	22
Figure 2 Mécanismes de générations d'espèces réactives de l'oxygène.	24
Figure 3 Propagation de la lumière à travers les tissus.	26
Figure 4 Collège de la Haute autorité de Santé (Novembre 2009). GUIDE - AFFECTION LONGUE DURÉE- Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique-Cancer des voies aérodigestives supérieures.	41
Figure 5 Historique de la PDT	52
Figure 6 Principe de la thérapie photodynamique	53
Figure 7 Illustration des principes de la photothérapie dynamique.	64
Figure 8 Mécanismes de destruction tumorale après PDT	68
Figure 9 Le système Wonder Light LED	73
Figure 10 Photographie illustrant l'illumination de la cavité buccale dans le cadre de l'application de photothérapie dynamique	82
Figure 11 Cicatrisation des tissus après PDT	84
Figure 12 Mise en place du traitement à l'aide d'aiguilles guidées par ultrasons dans la masse tumorale	93
Figure 13 L' exposition accidentelle au soleil 2 semaines après photothérapie dynamique	96
Figure 14 Protection des yeux du patient lors d'une séance de photothérapie dynamique	97
Figure 15 Merocyanine.....	102
Figure 16 Protocole utilisé dans l'herpes labial.....	110
Figure 17 Représentation schématique de la structure membranaire et cytoplasmique d'une bactérie gram positif et d'une bactérie gram négatif	118
Figure 18 Schéma illustrant les étapes essentielles impliquées dans le processus de liaison du PS à la cellule bactérienne et la photoinactivation consécutive.....	122
Figure 19 Etudes de PACT in vitro	134
Figure 20 Diagramme présentant les étapes d'application d'une PACT pour le traitement d'une parodontite.	136

Figure 21 Exemple d'équipement	139
Figure 22 Periowave ™	141
Figure 23 Application Clinique de la photothérapie dynamique dans le traitement de la parodontite.	143
Figure 24 Système Aseptim plus® SciCan. Micro-Mega, France.	155
Figure 25 Embout endodontique.	156
Figure 26 Embout endodontique activé.	156
Figure 27 Application clinique de la PACT dans le traitement d'une péri implantite.....	168
Figure 28 Lichen plan.....	175
Figure 29 Balise moléculaire.....	179
Figure 30 Principe de l'internalisation photochimique.	182

KAABAR Oussama – La thérapie photodynamique en médecine bucco-dentaire.
Nancy 2012 : 209 pages - 30 ill.

Th. : Chir.-Dent. : Nancy-I : 2012

MOTS CLES : - Thérapie photodynamique
 - Chimiothérapie photodynamique antimicrobienne
 - Photosensibilisant

KAABAR Oussama – La thérapie photodynamique en médecine bucco-dentaire.

Th. : Chir.-Dent. : NANCY I : 2012

La thérapie photodynamique est un traitement médical employé dans de nombreux domaines en médecine, que ce soit en dermatologie, en ophtalmologie ou en cancérologie. Celle-ci associe l'action conjuguée d'une molécule photoactivable, de la lumière et de l'oxygène.

Encore largement méconnue en médecine bucco-dentaire, les applications de la photothérapie dynamique pourraient s'avérer de plus en plus nombreuses: traitement du cancer buccal, traitements des infections bactériennes, virales et fongiques, et le diagnostic photodynamique de la transformation maligne des lésions buccales.

JURY :

P.AMBROSINI	Professeur des Universités	Président
J.M.MARTRETTE	Maître de Conférences des Universités	Juge
M. ENGELS-DEUTSCH	Maître de Conférences des Universités	Juge
G.DOLIVET	Docteur en Médecine	Juge
F.BDEOUI	Chirurgien-dentiste	Juge

Adresse de l'auteur : Oussama KAABAR

28, Rue Jeanne d'Arc

94160 Saint-Mandé

