

Essai contrôlé pour déterminer l'efficacité du traitement par la lumière rouge et proche infrarouge sur la satisfaction des patients, sur la réduction des ridules, des rides et de la rugosité de la peau, et sur l'augmentation de la densité du collagène intradermique

Alexander Wunsch,¹ et Karsten Matuschka²

Résumé

Objectif : L'objectif de la présente étude était d'analyser l'innocuité et l'efficacité de deux nouvelles sources de lumière pour une application sur de larges zones et sur la totalité du corps, afin de réaliser une photobiomodulation (PBM) polychromatique et non thermique permettant d'améliorer le bien-être cutané et l'apparence de la peau. **Données de départ :** Les sources de lumières laser et DEL ont fait la preuve de leur innocuité et de leur efficacité en matière de photorajeunissement non thermique. Toutefois, les lasers et les lampes DEL peuvent présenter des inconvénients en raison de leur émission punctiforme et de leur largeur limitée de bande spectrale. Dans la mesure où le spectre d'action pour la régénération et la réparation des tissus est composé de plus d'une longueur d'onde, nous avons analysé l'intérêt d'utiliser un spectre polychromatique couvrant une zone spectrale plus large pour le rajeunissement et la réparation de la peau. **Matériels et méthodes :** 136 volontaires en tout ont participé à cette étude prospective, randomisée et contrôlée. Parmi ces volontaires, 113 sujets répartis de manière aléatoire en quatre groupes de traitement ont été traités deux fois par semaine avec de la lumière polychromatique de 611 à 650 nm ou de 570 à 850 nm (standardisée à ~ 9 J/cm² dans la plage de 611 à 650 nm), et ont été comparés aux sujets contrôles ($n = 23$). Les irradiances ainsi que les durées de traitement étaient différentes dans tous les groupes de traitement. Les données collectées au départ, puis après 30 séances, comportaient des évaluations en aveugle de photographies cliniques, des mesures échographiques de la densité du collagène, de la profilométrie numérique informatisée et une évaluation de la satisfaction des patients. **Résultats :** Les sujets traités ont constaté une amélioration significative de l'éclat de leur peau et de leur bien-être cutané, la profilométrie a évalué leur rugosité cutanée et l'échographie a mesuré la densité de leur collagène. L'évaluation clinique en aveugle de photographies a confirmé une nette amélioration dans les groupes traités par rapport aux sujets de contrôle. **Conclusions :** La PBM polychromatique à large spectre n'a pas démontré d'avantage par rapport au spectre de lumière rouge seule. Toutefois, ces deux nouveaux types de sources lumineuses, qui n'avaient pas encore été utilisées pour la PBM, ont fait la preuve de leur innocuité et de leur efficacité pour le rajeunissement cutané et l'augmentation du collagène intradermique en comparaison avec les sujets de contrôle.

Introduction

LA MODIFICATION DES FONCTIONS CELLULAIRES PAR DE LA LUMIÈRE DEL NON THERMIQUE basse énergie est appelée photobiomodulation (PBM) ou linothérapie basse énergie (low-level light therapy = LLLT), et il s'agit d'une modalité thérapeutique qui prend de plus en plus d'importance au plan clinique.¹ Parce qu'elle combine un niveau élevé de pénétration dans la peau² à une absorption par des composants de la chaîne respiratoire, la lumière dans la plage spectrale de 600 à 1300 nm est utile pour favoriser la cicatrisation des plaies, la réparation tissulaire et le rajeunissement cutané.³⁻⁵ En comparaison avec des modalités de rajeunissement traumatiques ablatives (comme le peeling laser) et non ablatives (par ex. la lumière pulsée intense [IPL]), qui provoquent une réparation tissulaire secondaire en exerçant une altération

contrôlée soit de l'épiderme, soit du derme, la PBM est atraumatique et évite l'étape initiale destructive en stimulant directement dans la peau les processus régénérateurs. Ses mécanismes d'actions couvrent l'augmentation de la prolifération, de la migration et de l'adhésion cellulaire.⁶ Les types de cellules essentiels pour la régénération cutanée et tissulaire sont les fibroblastes, les kératinocytes et les cellules immunitaires (mastocytes, neutrophiles et macrophages), toutes pouvant être stimulées en utilisant des longueurs d'ondes spécifiques ayant des caractéristiques importantes de pénétration tissulaire.⁷ Les effets secondaires prononcés que l'on connaît dans les procédures traumatiques de rajeunissement cutané, tels que les inflammations, les sensations douloureuses désagréables et une durée prolongée de réclusion sociale⁸ n'existent pas avec la PBM ; la PBM a déjà été utilisée avec succès pour réduire les symptômes habituels du peeling laser et du traitement par IPL.⁹

¹Medical Light Consulting, Heidelberg, Germany.

²JK-International GmbH, Windhagen, Germany.

Au cours de ces dernières décennies, les émetteurs de photons tels que les lasers ou les DEL se sont révélés des sources efficaces de lumière pour la PBM, et ont permis de montrer, en l'occurrence, que cette efficacité n'était probablement pas due au type technique de la source de lumière, mais bien aux paramètres de traitement tels que la longueur d'onde, l'irradiance et la fluence.¹⁰ Toutefois, les sources lumineuses laser et DEL peuvent présenter certains inconvénients en raison de la caractéristique punctiforme de leurs émissions et de l'étroitesse de leur bande spectrale. Dans la mesure où le spectre d'action pour la régénération et la réparation des tissus est composé de plus d'une longueur d'onde,^{7,11} il semble intéressant d'utiliser un spectre polychromatique couvrant une zone spectrale plus large pour le rajeunissement et la réparation de la peau. Nous avons testé l'innocuité et l'efficacité d'une nouvelle modalité thérapeutique avec lumière basse énergie, non thermique, non ablatif, atraumatique et polychromatique, au cours d'un essai prospectif, randomisé et contrôlé sur 136 volontaires, avec comme objectifs le bien-être cutané, un teint amélioré, une augmentation du collagène intradermique et une réduction notable des ridules et des rides.

Matériels et méthodes

Population de l'étude et conception

L'essai clinique randomisé et contrôlé s'est déroulé entre janvier et décembre 2012. Le tableau 1 récapitule les caractéristiques des groupes de sujets au départ (t0).

Les sujets étaient âgés de 27 à 79 ans. Les critères d'inclusion étaient la capacité à se positionner soi-même pour utiliser l'appareil, la capacité à comprendre le traitement, la signature d'une déclaration de consentement et l'intérêt dans une participation en continu. Les critères d'exclusion étaient des déficiences physiques ou psychiques pouvant affecter la capacité à consentir, un traitement préalable par lumière rouge moins de 6 mois avant le début de l'étude, des traitements récents de chirurgie esthétique invasive (par ex. au botox) moins de 12 mois avant le début de l'étude, un cancer de la peau en cours ou soigné, une maladie de peau en cours exigeant un traitement dermatologique, une grossesse prévue ou en cours, un allaitement, une anamnèse relatant une photosensibilité ou la prise récente d'un médicament photosensibilisant, l'épilepsie et la tendance à perdre

connaissance. Tous les participants ont donné leur consentement éclairé pour cette étude qui avait été agréée par le comité d'éthique du Conseil des médecins du Land de Bade-Wurtemberg, à Stuttgart en Allemagne. L'étude a été conduite conformément à la Déclaration d'Helsinki (DoH/Oct2008). Une fois les critères d'inclusion et d'exclusion examinés et la déclaration de consentement éclairé remise, chaque participant a été affecté à un des quatre groupes selon une procédure informatique aléatoire. Le groupe 5 a été essentiellement recruté parmi les employés de l'entreprise JK sans randomisation, et a servi de groupe contrôle. Les groupes 1 à 4 ont été traités deux fois par semaine à partir de janvier 2012, pour un total de 30 traitements. Afin de réduire l'influence des changements saisonniers, l'intervalle de temps pour le recueil des données au départ, à t15, à t30 et pour les examens de suivi a été limité à 1 mois. Le recueil des données de départ (t0) s'est achevé en février 2012 et tous les volontaires avaient achevé leur 30e séance (t30) en juin 2012.

Le groupe contrôle n'a reçu aucun traitement car celui-ci ne peut pas être appliqué en aveugle et qu'il est fort probable qu'il n'existe pas de simulacre de source lumineuse sans aucun effet. Le groupe de contrôle avec des volontaires a participé uniquement aux mesures cliniques et n'a pas été soumis au recueil de paramètres subjectifs tels que le bien-être cutané et l'éclat de la peau. En raison de la similitude des caractéristiques spectrales des lampes pour les groupes 1 et 2, et 3 et 4, l'évaluation des groupes 1 et 2 a été combinée en tant que « groupe avec lampe à pression moyenne » [technologie de lumière énergisante (ELT)], et les groupes 3 et 4 ont été évalués ensemble en tant que « groupe avec lampe basse pression » [technologie de lumière rouge (RLT)], de sorte que l'on a obtenu des tailles de groupes plus importantes avec une signification statistique plus élevée. Toutefois, la subdivision en groupes de 1 à 4 nous a permis de comparer des résultats basés sur différents paramètres de traitement, tels que la distribution spectrale, l'irradiance et la fluence. Un questionnaire sur la tolérance à l'application a été rempli après chaque traitement (t1 à t30). Des photographies numériques et des mesures cliniques ont été réalisées, et des questionnaires subjectifs ont été utilisés pour évaluer l'éclat du teint et le bien-être cutané au départ (t0), puis après 15 (t15) et 30 (t30) séances. Le recueil de paramètres subjectifs et cliniques de suivi a été réalisé à t30 + 6 mois.

TABLEAU 1. CARACTÉRISTIQUES DES GROUPES DE SUJETS AU DÉPART (t0)

	RLT (n = 57)	ELT (n = 48)	Groupe contrôle (n = 23)
Sexe			
Féminin	49/86,0 %	34/70,8 %	15/65,2 %
Masculin	8/14,0 %	14/29,2 %	8/34,8 %
Âge ^a	46,2 ± 9,0	48,6 ± 9,8	44,4 ± 10,2
Poids ^a	72,9 ± 15,22	73,4 ± 13,7	73,7 ± 13,4
Teint (subjectif) ^b	4,54 ± 1,92	4,87 ± 2,02	
Bien-être cutané (subjectif) ^b	5,33 ± 2,04	5,24 ± 2,18	
Rugosité de la peau (R _a) ^b	15,29 ± 4,20	14,84 ± 4,04	11,79 ± 2,17
Valeur d'intensité collagénique ^c	20,40 ± 6,55	18,96 ± 3,54	23,22 ± 7,36
Évaluation des rides par des experts ^d			
Pas de ride/ridules	14/24,6 %	17/35,4 %	5/21,7 %
Rides modérées	20/35,1 %	11/22,9 %	6/26,1 %
Rides marquées ou profondes	13/22,8 %	11/22,9 %	9/39,1 %
Pas de vote majoritaire possible	10/17,5 %	9/18,8 %	3/13,0 %

^aLes valeurs représentent les moyennes – écart type à t0.

^bLes valeurs représentent les moyennes – écart type à t0 ; les valeurs faibles correspondent à des bonnes valeurs.

^cLes valeurs représentent les moyennes – écart type à t0 ; les valeurs élevées correspondent à des bonnes valeurs.

^dVote majoritaire de trois experts contrôleurs en aveugle, basé sur l'Échelle de ride modifiée de Fitzpatrick. RLT, technologie de lumière rouge ; ELT, technologie de lumière énergisante.

TABLEAU 2. CARACTÉRISTIQUES DES UNITÉS DE TRAITEMENT, DES SOURCES LUMINEUSES ET DES

	PARAMÈTRES D'APPLICATION			
	Unités de traitement (groupes 1 à 4)			
	ELT 2	ELT 30	C 46 sun	CVT/RVT
Technologie	Lumière énergisante (ELT)	Lumière énergisante (ELT)	Lumière rouge (RLT)	Lumière rouge (RLT)
Type de lampe	Pression moyenne	Pression moyenne	Basse pression	Basse pression
Zone traitée	Partie du corps	Corps entier	Corps entier	Corps entier
Position de traitement	Semi allongée	Horizontale	Horizontale	Verticale
Irradiance (611 à 650 nm)	7,1 mW/cm ²	10,4 mW/cm ²	5,9 mW/cm ²	13,3 mW/cm ²
Irradiance totale (570 à 850 nm)	42,8 mW/cm ²	54,8 mW/cm ²	10,3 mW/cm ²	23,4 mW/cm ²
Durée du traitement	20 min	15 min	25 min	12 min
Dose délivrée (611 à 650 nm)	8,5 J/cm ²	9,4 J/cm ²	8,9 J/cm ²	9,6 J/cm ²
Exposition énergétique totale (570 à 850 nm)	51,4 J/cm ²	49,3 J/cm ²	15,5 J/cm ²	16,8 J/cm ²

Sources lumineuses

On a utilisé quatre unités de sources lumineuses polychromatiques de deux types différents (lampes basse pression vs lampes pression moyenne). Le tableau 2 présente les technologies et les types de lampes, les zones de traitement (partie du corps ou corps entier), les valeurs de spectre, la durée des séances et les doses délivrées par les unités de traitement utilisées.

Les unités de traitement 2, 3, et 4 fournissaient une irradiation sur tout le corps, couvrant en même temps l'avant et l'arrière de la tête, du cou, du tronc, des membres supérieurs et inférieurs. Les unités 2 et 3 d'irradiation du corps entier traitaient le patient en position horizontale, semi-allongée, alors que l'unité 4 avait été conçue comme une cabine pour un traitement en position verticale. L'unité 1 avait été conçue pour le traitement localisé du visage et du décolleté, le patient étant assis sur une chaise dans une position inclinée. Les unités 1 et 2 étaient équipées de lampes à décharge gazeuse moyenne pression combinées à des réflecteurs de sélection de spectre et les systèmes de filtrage correspondants, afin d'éliminer les émissions spectrales dans des longueurs d'ondes < 570 nm et > 850 nm : ces unités ont été dénommées sources ELT. Les unités 3 et 4 étaient équipées de tubes fluorescents à décharge gazeuse basse pression fournissant un pic d'émission spectrale essentiellement dans la plage de 611 à 650 nm : ces unités ont été dénommées sources RLT. Étant donné les différences de spécificités spectrales et d'irradiances, pour le calcul des fluences du traitement, on a défini une plage spectrale de 611 à 650 nm. Cette plage de longueurs d'ondes contient celle à 632,8 nm qui est une longueur d'ondes de grande importance pour la LLLT et la PBM, et qui est la longueur d'ondes dominante d'un laser HeNe. La répartition spectrale des doses des sources lumineuses ELT et RLT est présentée en Fig. 1, les doses des deux sources lumineuses étant normalisées à 100 % pour la plage de 611 à 650 nm. Pour cette plage spectrale, les doses de traitement ont été maintenues constantes alors que l'on a fait varier les valeurs d'irradiance et de durée pour les quatre groupes de traitement, afin d'évaluer la possibilité d'appliquer la loi de réciprocity de Bunsen-Roscoe dans les limites des paramètres donnés.

Toutes les unités n'ont quasiment pas émis de rayonnement UV érythémogènes (après plusieurs heures d'exposition, on n'avait toujours pas atteint la dose érythémogène minimale en comparaison avec les émissions UV de lampes fluorescentes utilisées pour l'éclairage standard).

Mesures

L'objectif principal de l'étude était d'améliorer l'éclat de la peau et le bien-être cutané.

On a demandé aux volontaires d'indiquer le degré de leur concordance avec les déclarations du questionnaire en pointant une position sur une ligne noire continue de 10 cm entre deux points qui jouait le rôle d'échelle visuelle analogique (VAS). Les objectifs secondaires étaient d'améliorer les paramètres de mesure en utilisant un système assisté par ordinateur pour les diagnostics cutanés, le DermaLab Combo (Cortex Technology ApS, Hadsund, Danemark), équipé d'une sonde échographique haute résolution (20 MHz) rotative pour la détermination des modifications de densité du collagène intradermique, exprimées en valeur d'intensité collagénique (CIS). On a utilisé un système par projection numérique de franges Primos^{lite} (GFM Messtechnik (techniques de mesure), Berlin, Allemagne) pour mesurer la rugosité objective arithmétique (R_a) de la surface cutanée dans la zone périorbitaire.

Photographies

Les photographies numériques pour l'évaluation en aveugle des rides ont été prises avec un appareil Nikon D5100 équipé d'un objectif Nikkor AF 50 mm 1:1.4 (Nikon Corporation, Chiyoda, Tokyo, Japon), et avec éclairage par un anneau de lumière Walimex RFL-3 (Walsler GmbH & Co. KG, Burgheim, Allemagne).

Résultats de l'évaluation des sujets

Les paramètres subjectifs d'efficacité ont été auto-évalués au départ (t0), après 15 (t15) et 30 (t30) séances, puis après t30 + 6 mois, en utilisant l'échelle visuelle analogique de 10 cm, pour désigner les améliorations de l'éclat de la peau et du bien-être cutané.

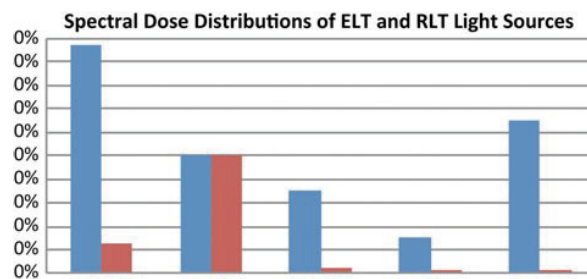


FIG. 1. Répartition spectrale des doses pour les sources lumineuses à technologie de lumière énergisante (ELT) et à technologie de lumière rouge (RLT). Relations entre doses et plages de longueur d'ondes pour des sources lumineuses ELT et RLT, normalisation pour la plage spectrale

de 611 à 650 nm. Les barres de couleur représentent les doses spectrales en pourcentage. Ces paramètres n'ont pas été évalués dans le groupe de contrôle.

Évaluation objective des paramètres cliniques

L'analyse par échographie haute résolution du collagène a permis de mesurer des modifications visibles de la densité collagénique et de fournir des valeurs numériques d'intensité CIS qui représentent la densité des fibres du collagène intradermique. La profilométrie a fourni une valeur numérique pour la rugosité R_a de la peau dans la zone examinée.

Évaluation par les contrôleurs

Trois médecins indépendants ne connaissant pas les données cliniques des patients ont analysé les photographies cliniques prises à t0 et t30. On a demandé aux contrôleurs de classer selon une séquence avant/après traitement les jeux de photographie cliniques prises à t0 et t30 et assorties de manière aléatoire. Après ce classement, on leur demandait d'évaluer la profondeur des rides au départ selon l'Échelle de rides modifiée de Fitzpatrick (MFWS)¹² ainsi que l'importance de réduction des rides après traitement. Les votes des contrôleurs ont été enregistrés selon les règles de majorité suivantes : pour deux votes semblables sur trois, la classification sur laquelle il y avait eu accord était considérée comme la valeur retenue, et si les trois contrôleurs ne se mettaient pas d'accord, la valeur retenue était « pas de modification ».

Méthodes statistiques

Les données des tableaux sont des valeurs moyennes - les écarts-types. On a réalisé des comparaisons des modifications du bien-être et de l'éclat de la peau, de sa rugosité et de la densité de collagène, entre le début et t30, parmi les différents groupes de traitement (comparaisons intergroupes) en utilisant un modèle linéaire, avec comme covariable la valeur de départ pour chaque volontaire. Les différences au sein d'un groupe, entre les valeurs du début et celles à t30, ont été évaluées en utilisant le test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Pour comparer les évaluations de modification de rides entre les groupes, on a utilisé le test χ^2 . Au sein des groupes, on a étudié l'hypothèse de probabilités équivalentes d'amélioration et d'aggravation en utilisant des tests binomiaux. Tous les tests étaient bilatéraux et les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

Caractéristiques des patients

Au départ, 144 volontaires avaient été recrutés pour l'étude. Au premier rendez-vous après la randomisation, huit volontaires ne se sont pas présentés, ce qui fait que le nombre total de patients inclus dans l'étude a finalement été de 136. Cinq volontaires ont arrêté leur participation par manque de temps et des incompatibilités d'emploi du temps. Un volontaire n'a pas pu finir le traitement en raison d'une prescription d'antibiotiques, ce qui faisait partie des critères d'exclusion, un volontaire a arrêté sa participation pour cause de déménagement, et un participant a sauté plus de quatre traitements en raison d'un séjour dans un établissement de cure. Au bout du compte, 128 volontaires ont achevé le traitement et le déroulement de suivi, parmi lesquels 57 avaient été traités par RLT, 48 par ELT et 23 faisaient partie du groupe de contrôle. Les volontaires des groupes RLT et ELT avaient tous à peu près le même âge et le même poids, et des caractéristiques similaires de teint

de peau, de bien-être cutané, de rugosité de la peau et de densité du collagène intradermique.

Le pourcentage de femmes était inférieur dans le groupe ELT par rapport au groupe RLT. Les personnes du groupe de contrôle présentaient une densité moyenne de collagène légèrement supérieure et une rugosité de la peau moyenne inférieure.

Événements indésirables

Aucun des volontaires n'a abandonné en raison d'un événement indésirable. Aucun événement indésirable grave n'a été noté pendant l'étude ou la phase de suivi. Un volontaire souffrant de télangiectasie faciale a noté une visibilité accrue des veinules après les premiers traitements, et a décidé de protéger les zones en question de l'action de la source lumineuse en utilisant un correcteur de rougeur pendant le reste des séries de traitement. Un volontaire a constaté le rougissement d'une cicatrice datant d'une blessure au genou 40 ans en arrière, qui a probablement réagi au traitement ELT 30. La cicatrice affectée avait guéri entièrement au bout d'1 semaine, et les traitements ont continué sans interruption.

Évaluation des effets

La figure 2 présente deux séries de scans échographiques du collagène, montrant une augmentation de la densité du collagène de t0 à t30 pour un sujet de chacun des groupes RLT et ELT. La photographie clinique a révélé des modifications visibles des rides et de la rugosité de la peau.

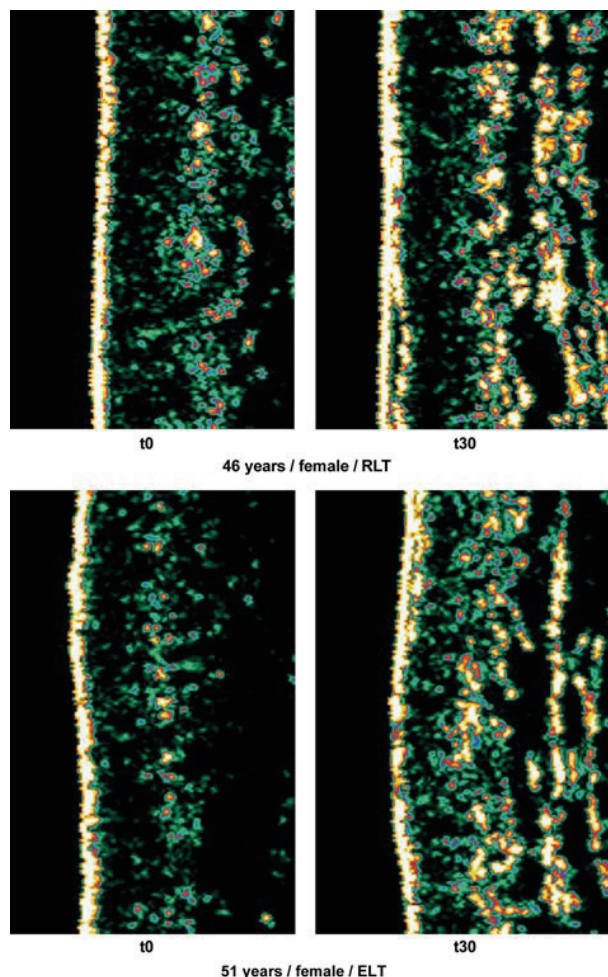


FIG. 2. Exemples d'échographies du collagène.

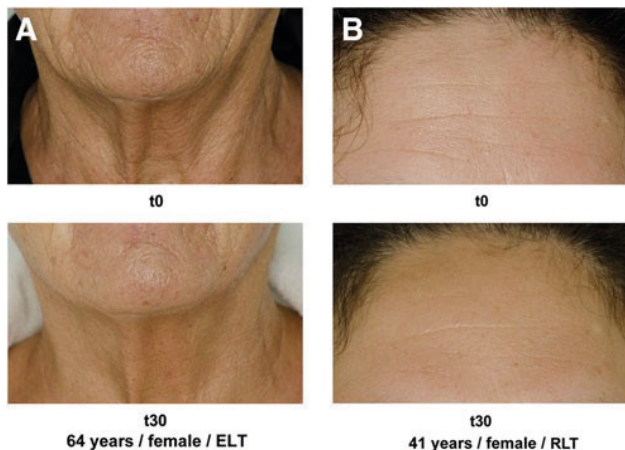


FIG. 3. Exemples de photographies de patients. **(A)** Femme de 64 ans, technologie de lumière énergisante (ELT). **(B)** Femme de 41 ans, technologie de lumière rouge (RLT).

La figure 3 présente l'exemple d'un sujet dans chacun des deux groupes de traitement, et compare l'état au départ (t0) par rapport à t30.

Le tableau 3 récapitule les résultats des mesures t30 - t0 pour chaque paramètre dans les différents groupes de patients, et les résultats de l'évaluation des rides par les experts. Les comparaisons au sein des groupes recherchent si les différences t30 - t0 ont des moyennes de zéro pour chaque groupe de patients séparément.

Comparaisons t30 - t0 au sein d'un groupe. Dans les groupes RLT et ELT, l'éclat et le bien-être de la peau, la valeur d'intensité collagénique, la rugosité de la peau et l'état des rides s'étaient nettement améliorés ($p < 0,001$, Table 3). Les modifications du bien-être cutané, de l'éclat du teint et de la rugosité étaient significatives ($p < 0,001$, analyse de covariance) en corrélation avec les valeurs de départ dans tous les groupes. En revanche, les sujets de contrôle n'ont présenté aucune différence significative dans la densité de collagène, et une nette aggravation de la rugosité de la peau et de l'état des rides. Ces résultats sont décrits plus en détail en Fig. 4. Les mesures au départ représentées sur l'axe des abscisses et l'amélioration ou l'aggravation correspondant aux valeurs à t30 sur l'axe des ordonnées, sont affectées de codes couleurs pour chaque groupe de traitement. En Fig. 4 A, B et D, quasiment tous les points de l'ELT et de la RLT apparaissent sous la ligne zéro de l'axe des X (départ), ce qui montre que le bien-être cutané, l'éclat du teint et la rugosité s'étaient améliorés pour quasiment tous les volontaires ($p < 0,01$). En Fig. 4 C (CIS), l'effet au départ n'est pas significatif, alors que

l'augmentation de la valeur de CIS est nette ($p < 0,001$), et les valeurs au-dessus de l'axe des X indiquent une amélioration.

Comparaisons entre groupes. Nous n'avons pas observé de différence marquante entre les groupes RLT et ELT pour les paramètres principaux du teint et du bien-être cutané. La densité de collagène, la rugosité et l'état des rides étaient clairement différents entre les trois groupes, comme on peut le voir dans le tableau 3. Il n'y avait pas de différence entre les groupes RLT et ELT, mais il y avait des différences entre ces deux groupes et le groupe de contrôle, comme le montrent les points bleus dans la Fig. 4 C et D.

Analyses en sous-groupes. Nous voulions évaluer si les deux groupes de traitement par RLT et les deux groupes par ELT présentaient des résultats différents, et nous avons donc comparé ces sous-groupes. Les sous-groupes RLT comptaient 25 volontaires traités par la source CVT/RVT et 32 par la source C46 sun. On n'a relevé aucune différence entre les deux groupes pour ce qui est de l'éclat de la peau, du bien-être cutané, de la rugosité, de la densité de collagène et de l'état des rides. Tous ces paramètres s'étaient nettement améliorés entre t0 et t30 (données non représentées). Nous avons obtenu des résultats très similaires avec les deux sous-groupes ELT, avec 27 volontaires traités par ELT 30 et 21 volontaires traités par ELT 2.

Le groupe RLT contenait une proportion moins importante d'hommes que les groupes ELT et de contrôle. Nous avons étudié les différences par sexe pour la réponse au traitement PBM sur les paramètres principaux dans chacun des sous-groupes de RLT/ELT/contrôle, en utilisant le test Mann-Whitney U , et nous n'avons pas trouvé de différence marquante ($p > 0,1$ pour tous les tests). En intégrant le sexe comme covariable dans l'analyse de covariance, nous avons obtenu des valeurs p pour les tests de comparaison entre les groupes très semblables à celles de l'analyse sans tenir compte du sexe. Il n'y a que pour l'augmentation du collagène que le sexe et le type de traitement ont montré une importance.

Suivi à long terme

Les résultats à long terme ont été analysés pour tous les sujets disponibles pour le suivi à long terme, à savoir en novembre/décembre 2012. Un total de 52 sujets sur les 77 ayant pris part au suivi à long terme avaient arrêté après 30 traitements, 18 volontaires avaient continué pour un total de 45 traitements, et 7 volontaires avaient suivi 60 traitements (t60) au total.

TABEAU 3. COMPARAISON DES RÉSULTATS t30 - t0 ENTRE LES GROUPES DE SUJETS ET AU SEIN DES GROUPES

	Valeur p au sein d'un groupe		Valeur p au sein Groupe contrôle		Valeur p entre groupes	
	RLT (n = 57)	ELT (n = 48)	(n = 23)			
Éclat de la peau (subjectif) ^a	- 1,29 ± 1,98	- 1,72 ± 2,35		< 0,001		0,064
Bien-être cutané (subjectif) ^a	- 1,01 ± 2,30	- 1,65 ± 2,17		< 0,001		0,167
Rugosité de la peau (R _a) ^a	- 1,79 ± 2,46	- 1,58 ± 2,22	0,95 ± 1,45	< 0,001	0,003	0,003
Valeur d'intensité collagénique ^b	5,75 ± 4,54	6,40 ± 5,17	- 0,26 ± 5,09	< 0,001	0,84	< 0,001
Évaluation des rides par experts ^c				< 0,001	< 0,001	< 0,001
Amélioration	40/69 %	36/75 %	1/4 %			
État inchangé	8/14 %	7/15 %	5/22 %			
Aggravation	10/17 %	5/10 %	17/74 %			

^a Les valeurs sont des moyennes - l'écart-type de la différence t30 - t0 ; les nombres négatifs correspondent à une amélioration.

^b Les valeurs sont des moyennes - l'écart-type de la différence t30 - t0 ; les nombres positifs correspondent à une amélioration.

^c Vote majoritaire des trois contrôleurs en aveugle, test χ^2 pour les comparaisons entre groupes, test binomial pour les comparaisons au sein du groupe.

Analyse de covariance pour la comparaison entre groupes et test de Wilcoxon à un échantillon pour les comparaisons au sein du groupe. RLT, technologie de lumière rouge ; ELT, technologie de lumière énergisante.

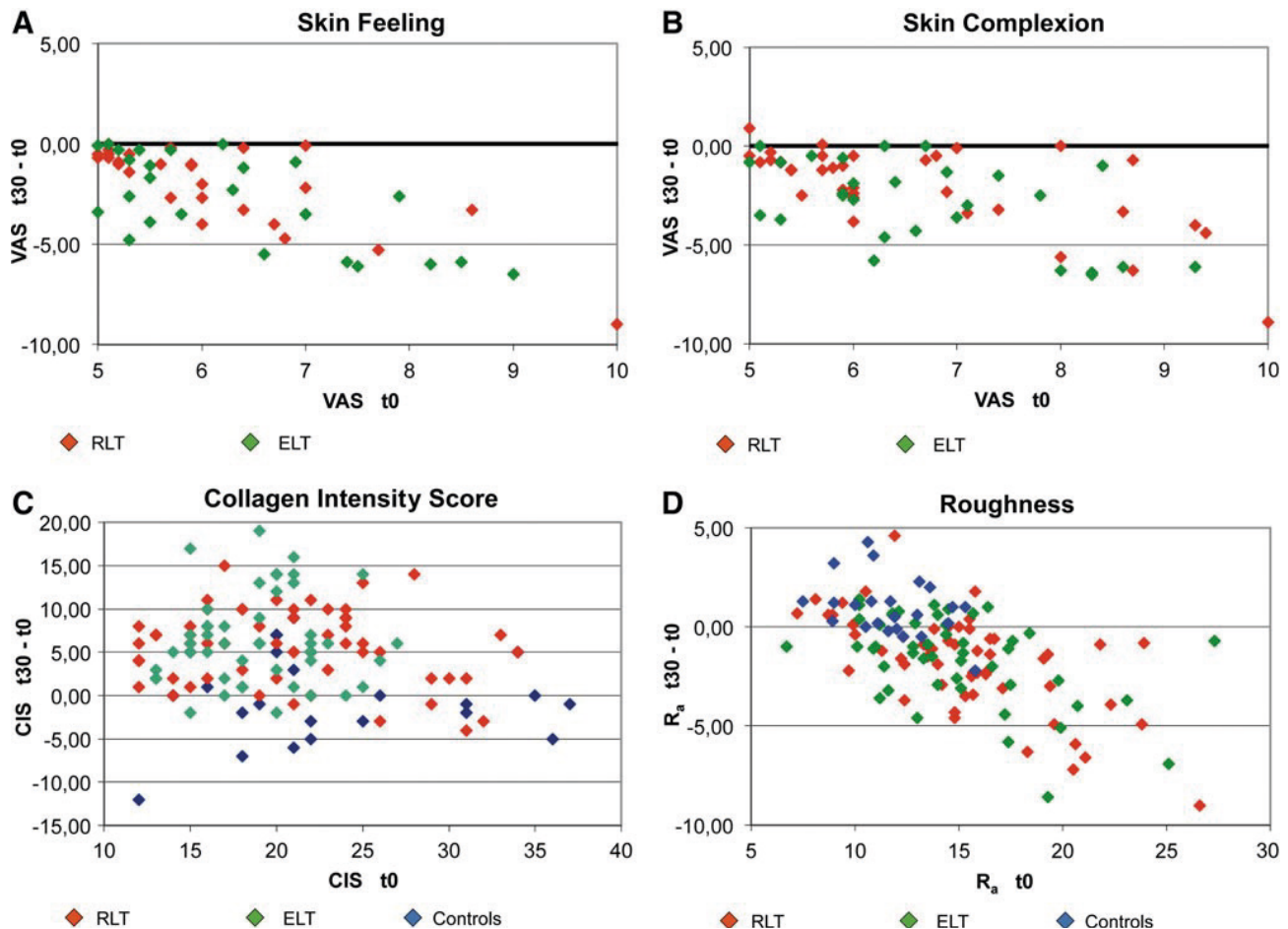


FIG. 4. Résultats pour t30 - t0. Les modifications pour t30 - t0 (axe des ordonnées) sont représentées en fonction de la valeur au départ à t0 sur l'axe des abscisses. Pour **A**, **B** et **D**, les points sous l'axe des abscisses indiquent une amélioration ; pour **C**, ce sont les points au-dessus de l'axe des X qui indiquent une amélioration. Les différences t30 - t0 entre les technologies de lumière rouge (RLT) et de lumière énergisante (ELT) s'atténuent lorsque les valeurs du départ augmentent.

Afin d'analyser les effets à long terme, nous avons étudié si les mesures à t60 de l'éclat et du bien-être cutané, de l'intensité CIS et de la rugosité R_a étaient meilleures que les mesures à t0 pour le groupe de volontaires ayant reçu 30 traitements. Tous les volontaires ont présenté des résultats nettement meilleurs à t60 (test de Wilcoxon $\leq 0,001$ pour chacun d'eux). Les différences t60 - t0 étaient les suivantes : moyenne de 0,99, ÉT 1,95, pour le bien-être cutané, moyenne de -1,00, ÉT 2,10, pour l'éclat du teint, moyenne de 5,10, ÉT 7,56, pour l'intensité CIS, et moyenne de -0,64, ÉT 3,53, pour la rugosité R_a . Comme on pouvait s'y attendre, ces différences montrent des amplitudes d'effet inférieures à celles à t30. Seul un groupe de sept volontaires a continué le traitement pour 30 séances supplémentaires avec de bons résultats, ce qui peut partiellement expliquer le biais de sélection. C'est pourquoi, il faut que l'efficacité à long terme soit évaluée plus systématiquement dans des études futures. Au cours de la période de suivi, aucun événement indésirable différé n'a été observé.

Discussion

Ces dernières années, l'utilisation de sources lumineuses à DEL de longueurs d'ondes de 590, 633 et 830 nm a pris rapidement de l'ampleur dans les traitements de photorajeunissement athermique uniquement par la lumière. On a mis en évidence l'efficacité d'autres longueurs d'ondes sur la modification des fonctions

cellulaires, telles que celles de 570,¹³ 620, 680, 760 et 820 nm.¹⁴ Les doses de traitement varient énormément, passant de 0,1 J/cm² pour une lampe à DEL de 590 nm avec une séquence spécifique de pulsation,¹⁵ à 126 J/cm² pour de la lumière DEL continue de 633 nm.^{16,17} La puissance des lampes se situe en général entre 1 et 1000 mW, en fonction du type de source lumineuse et de l'application.¹ Les auteurs ne savent pas s'il existe des comparaisons d'efficacité des différents appareils à la disposition du médecin.

La présente étude est le premier essai clinique prospectif qui étudie l'innocuité et l'efficacité de nouvelles sources lumineuses, basées sur des lampes à décharge gazeuse basse et moyenne pression, sur le rajeunissement de la peau et la stimulation de la synthèse du collagène dermique. Par rapport aux lasers et aux DEL, ces sources lumineuses permettent un traitement simultané avec un spectre sur-mesure composé de plusieurs bandes spectrales efficaces en matière de PBM. En comparaison avec leurs résultats du début et ceux des sujets contrôles, les résultats des volontaires présentaient de nettes améliorations dans l'auto-évaluation du bien-être cutané et de l'éclat du teint, dans les résultats cliniques de densité de collagène et de mesures de rugosité de la peau, ainsi qu'une réduction des ridules et des rides dans l'évaluation en aveugle réalisée par trois contrôleurs comparant des photographies prises à t0 et à t30.

Des résultats d'études précédentes ont permis de corréliser l'activité des fibroblastes et les processus de remodelage

de la matrice dermique avec une augmentation de la densité du collagène intradermique et une réduction des signes de vieillissement.¹⁸ Parmi les mécanismes proposés pour expliquer ces phénomènes, on trouve la photostimulation de molécules terminales dans la chaîne de transport des électrons et l'augmentation de concentration qui s'en suit en adénosine triphosphate (ATP),¹⁴ ainsi que l'activation sélective induite par la lumière des molécules d'eau,¹⁹ ce qui améliore les échanges métaboliques et a une influence sur les systèmes de transport d'ions dans les membranes cellulaires.²⁰ Une analyse détaillée des profils d'expression génique dans les fibroblastes humains a montré une influence de la lumière rouge basse intensité d'une longueur d'ondes de 628 nm sur 111 gènes intervenant dans différentes fonctions cellulaires comme par exemple, la prolifération, l'apoptose, la réponse au stress, le métabolisme des protéines, des lipides et des glucides, la synthèse et la réparation de l'ADN, des fonctions liées aux antioxydants et des fonctions liées au cytosquelette et à l'interaction intercellulaire.²¹ Récemment, on a mis en évidence un rôle spécifique des dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) sur l'augmentation de la prolifération et de la motilité des fibroblastes, ce qui fait supposer que l'augmentation de ROS par un traitement photodynamique peut améliorer *in vitro* les fonctions cellulaires des fibroblastes dermiques par des voies de signalisation spécifiques de protéine kinase activée par des mitogènes (MAPK).²² La formation photo-induite de radicaux libres dans la peau humaine a été étudiée en détail, ce qui a permis de montrer que la lumière rouge avec des longueurs d'ondes de 620 et 670 nm augmentait la concentration en ROS même sans l'influence de photosensibilisateurs.²³

Comme les fibroblastes sont responsables de la production de collagène dans la guérison de plaies, dans le remodelage dermique et dans la réparation tissulaire, pour notre étude, nous avons décidé de nous concentrer sur l'augmentation de la densité de collagène comme marqueur de substitution pour l'activité des fibroblastes, et avons abandonné les méthodes d'observation invasives telles que les examens histologiques suite à des biopsies cutanées. L'évaluation échographique du collagène est décrite comme une méthode non invasive applicable pour l'observation de la densité dermique pendant le processus de sénescence.²⁴

Une étude rapportant les effets stimulants d'une lumière laser de longueur d'ondes de 660 nm sur les fibroblastes d'un tissu cicatriciel²⁵ pourrait apporter une explication plausible à la réactivation d'une blessure au genou vieille de plus de 40 ans qui a été observée chez un des patients au cours de son traitement par ELT. C'est pourquoi, les effets de la PBM sur les tissus cicatriciels devraient faire l'objet d'une étude plus poussée.

Certains auteurs soulignent l'importance des différentes longueurs d'ondes pour des résultats optimaux.^{16-18,26-28} Dans notre étude, les différences entre les traitements RLT et ELT n'ont pas été significatives sur les résultats cliniques et la satisfaction des patients, ce qui montre que malgré les différents spectres, les deux sources lumineuses ont eu une efficacité comparable pour ce qui est des objectifs de la présente étude. Des études complémentaires des paramètres de traitement sont nécessaires.

L'évaluation des photographies cliniques a montré une aggravation notable des ridules et des rides dans le groupe de contrôle, entre t0 et t30, ce à quoi on ne s'attendait pas sur une période de seulement 12 semaines. Une explication possible serait la variation saisonnière de l'état de la peau en passant de l'hiver à l'été, et la différence d'influence du rayonnement solaire, car les photographies cliniques ont révélé une pigmentation de la peau due à une exposition au soleil.

Nous avons observé que le traitement ELT/RLT avait

tendance à fournir de meilleurs résultats chez les femmes pour ce qui est de l'augmentation de la densité du collagène. Cette réponse genrée pourrait être expliquée par les différences physiologiques des peaux masculines et féminines^{29,30} du point de vue endocrinien et au niveau de la matrice extracellulaire. Toutefois, les différences spécifiques au sexe devraient être évaluées plus en détail dans des études futures.

Conclusions

La RLT et l'ELT sont des modalités de traitement de larges zones du corps ou du corps entier, pour rajeunir la peau et améliorer le bien-être cutané et l'éclat du teint. L'utilisation de la RLT et de l'ELT représente un traitement sûr, non ablatif, non thermique et atraumatique de photobiomodulation des tissus cutanés, qui rencontre un taux élevé de satisfaction chez les patients. La RLT et l'ELT peuvent compléter l'éventail de choix de traitements anti-âge mis à la disposition de patients qui recherchent un rajeunissement cutané agréable et en douceur, uniquement par luminothérapie.

Remerciements

Nous remercions le Dr Christine Fischer de Heidelberg pour son aide et ses conseils concernant l'analyse statistique de nos données. Nous remercions également tous les volontaires ayant participé à l'étude. La présente étude a été financée par le groupe JK-Holding GmbH, Windhagen, Allemagne. Tous les matériels, sources lumineuses et équipements d'évaluation ont été fournis par le sponsor.

Déclaration de l'auteur en matière de conflit d'intérêt

Le chercheur principal (Alexander Wunsch) a été mandaté et rémunéré par le sponsor pour diriger cette étude. Les auteurs ont reçu une aide financière pour planifier, mener et évaluer l'étude.

Références

1. Chung H., Dai T., Sharma S., Huang Y.Y., Carroll J., and Hamblin M. (2012). The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy (Rudiments de la thérapie par (lumière) laser basse énergie). *Ann. Biomed. Eng.* 40, 516–533.
2. Anderson R.R., and Parrish J.A. (1981). The optics of human skin (Propriétés optiques de la peau humaine). *J. Invest. Dermatol.* 77, 13 – 19.
3. Gupta A.K., Filonenko N., Salansky N., and Sauder D.N. (1998). The use of low energy photon therapy (LEPT) in venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study (L'utilisation de la thérapie de photons basse énergie (LEPT) sur les ulcères variqueux : étude en double aveugle contrôlée par placebo). *Dermatol. Surg.* 24, 1383 – 1386.
4. Minatel D.G., Frade M.A., Franca S.C., and Enwemeka C.S. (2009). Phototherapy promotes healing of chronic diabetic leg ulcers that failed to respond to other therapies (La luminothérapie favorise la guérison d'ulcères diabétiques chroniques insensibles à d'autres thérapies). *Lasers Surg. Med.* 41, 433 – 441.
5. Barolet D., Roberge C.J., Auger F.A., Boucher A., and Germain L. (2009). Regulation of skin collagen metabolism in vitro using a pulsed 660 nm LED light source: clinical correlation with a single-blinded study (Régulation du métabolisme du collagène dermique in vitro en utilisant une source lumineuse DEL pulsée de 660 nm : corrélation clinique avec une étude en simple aveugle). *J. Invest. Dermatol.* 129, 2751 – 2759.
6. Huang, Y.Y., Chen, A.C.H., Carroll, J.D., and Hamblin, M.R. (2009). Biphasic dose response in low level lighthouse therapy (Relation diphasique dose/effet en matière de luminothérapie basse énergie). *Dose Response* 7, 358–383.
7. Calderhead R.G. (2007). The photobiological basics behind

- light-emitting diode (LED) phototherapy (Les principes photobiologiques de la lumniothérapie avec diodes électroluminescentes (DEL)). *Laser Ther.* 16, 97–108.
8. Papadavid E., and Katsambas A. (2003). Lasers for facial rejuvenation: A review (Les lasers pour le rajeunissement du visage passés en revue). *Int. J. Dermatol.* 42, 480–487.
 9. Khoury J.G., and Goldman M.P. (2008). Use of light-emitting diode photomodulation to reduce erythema and discomfort after intense pulsed light treatment of photodamage (Utilisation de la photomodulation par diode électroluminescente pour réduire l'érythème et la gêne après le traitement de photolésions par lumière pulsée intense). *J. Cosmet. Dermatol.* 7, 30–34.
 10. Smith K.C. (2005). Laser (and DEL) therapy is phototherapy (Les thérapies laser (et DEL) font partie de la lumniothérapie). *Photomed. Laser Surg.* 23, 78–80.
 11. van Breugel H.H., and Bär P.R. (1992). Power density and exposure time of He-Ne laser irradiation are more important than total energy dose in photo-biomodulation of human fibroblasts in vitro (La densité énergétique et la durée d'exposition de l'irradiation par laser He-Ne ont plus d'importance que la dose totale d'énergie dans la photobiomodulation in vitro de fibroblastes humains). *Lasers Surg. Med.* 12, 528–537.
 12. Shoshani D., Markovitz E., Monsterey S.J., and Narins D.J. (2008). The Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale: A clinical validated measurement tool for nasolabial wrinkle severity assessment (L'Échelle de rides modifiée de Fitzpatrick : un outil de mesure cliniquement validé pour évaluer la profondeur des sillons nasogéniens). *Dermatol. Surg.* 34, 85–91.
 13. Vinck E.M., Cagnie B.J., Cornelissen M.J., Declercq H.A., and Cambier D.C. (2005). Green light emitting diode irradiation enhances fibroblast growth impaired by high glucose level (L'irradiation par diode électroluminescente verte favorise le développement des fibroblastes perturbé par une glycémie élevée). *Photomed. Laser Surg.* 23, 167–171.
 14. Karu T.I. (2010). Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation (Les nombreux rôles de la cytochrome c oxydase dans les cellules des mammifères sous l'action des rayons de lumière rouge et proche infrarouge). *IUBMB Life* 62, 607–610.
 15. Weiss R.A., McDaniel D.H., Geronemus R.G., and Weiss M.A. (2005). Clinical trial of a novel non-thermal LED array for reversal of photoaging: clinical, histologic, and surface profilometric results (Étude clinique d'une nouvelle rampe de DEL non thermique pour infléchir le photovieillissement : résultats clinique, histologique et de profilométrie de surface). *Lasers Surg. Med.* 36, 85–91.
 16. Russell B.A., Kellett N., and Reilly L.R. (2005). A study to determine the efficacy of combination LED light therapy (633 nm and 830 nm) in facial skin rejuvenation (Étude pour déterminer l'efficacité d'une lumniothérapie à DEL combinée (633 nm et 830 nm) sur le rajeunissement de la peau du visage). *J. Cosmet. Laser Ther.* 7, 196–200.
 17. Sadick N.S. (2008). A study to determine the efficacy of a novel handheld light-emitting diode device in the treatment of photoaged skin (Étude pour déterminer l'efficacité d'un nouvel appareil manuel à diode électroluminescente dans le traitement du photovieillissement cutané). *J. Cosmet. Dermatol.* 7, 263–267.
 18. Lee S.Y., Park K.H., Choi J.W., et al. (2007). A prospective, randomized, placebo-control LED, double-blinded, and split-face clinical study on LED phototherapy for skin rejuvenation: Clinical, profilometric, histologic, ultrastructural, and biochemical evaluations and comparison of three different treatment settings (Essai clinique prospectif randomisé, contrôlé par placebo, en double aveugle, et hémifacial de lumniothérapie à DEL pour le rajeunissement de la peau : évaluations clinique, profilométrique, ultrastructurelle et biochimique, et comparaison de trois programmes différents de traitement). *J. Photochem. Photobiol. B.* 88, 51–67.
 19. Santana-Blank L., Rodríguez-Santana E., and Santana-Rodríguez K.E. (2012). Photobiomodulation of aqueous interfaces as selective rechargeable bio-batteries in complex diseases: personal view (Photobiomodulation d'interfaces aqueuses pour servir de biopiles sélectives rechargeables dans le traitement de maladies complexes : vision personnelle). *Photomed. Laser Surg.* 30, 242–249.
 20. Calderhead R.G., Kubota J., Trelles M.A., and Ohshiro T. (2008). One mechanism behind LED phototherapy for wound healing and skin rejuvenation: Key role of the mast cell (Un mécanisme derrière la lumniothérapie par LED pour la cicatrisation des plaies et le rajeunissement cutané : le rôle clé des mastocytes). *Laser Therapy* 17, 141–148.
 21. Zhang Y., Song S., Fong C.C., et al. (2003). cDNA microarray analysis of gene expression profiles in human fibroblast cells irradiated with red light (Analyse par micropuces à ADNc des profils d'expression génique dans des cellules de fibroblastes humains irradiés par de la lumière rouge). *J. Invest. Dermatol.* 120, 849–857.
 22. Jang Y.H., Koo G.B., Kim J.Y., Kim Y.S., and Kim Y.C. (2013). Prolonged activation of ERK contributes to the photo-rejuvenation effect in photodynamic therapy in human dermal fibroblasts (L'activation prolongée des ERK contribue à l'effet de photorajeunissement dans des traitements photodynamiques de fibroblastes du derme humain). *J. Invest. Dermatol.* 133, 2265–2275.
 23. Zastrow L., Groth N., Klein F., et al. (2009). The missing link—light-induced (280–1,600 nm) free radical formation in human skin (Le chaînon manquant – création de radicaux libres par lumniothérapie (280 à 1 600 nm) dans la peau humaine). *Skin Pharmacol. Physiol.* 22, 31–44.
 24. Crisan D., Crisan M., Moldovan M., Lupsor M., and Badea R. (2012). Ultrasonographic assessment of the cutaneous changes induced by topical flavonoid therapy (Évaluation échographique des modifications cutanées induites par un traitement topique aux flavonoïdes). *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 5, 7–13.
 25. Webb C., Dyson M., and Lewis W.H. (1998). Stimulatory effect of 660 nm low level laser energy on hypertrophic scar-derived fibroblasts: possible mechanisms for increase in cell counts (Effet stimulant de l'énergie laser basse énergie 660 nm sur des fibroblastes hypertrophiés suite à des cicatrices : possibles mécanismes d'augmentation du nombre de cellules). *Lasers Surg. Med.* 22, 294–301.
 26. Baez F., and Reilly L.R. (2007). The use of light-emitting diode therapy in the treatment of photoaged skin (Utilisation de thérapies avec diodes électroluminescentes dans le traitement du photovieillissement de la peau). *J. Cosmet. Dermatol.* 6, 189–194.
 27. Vinck E.M., Cagnie B.J., Cornelissen M.J., Declercq H.A., and Cambier D.C. (2003). Increased fibroblast proliferation induced by light emitting diode and low power laser irradiation (Prolifération accélérée de fibroblastes induite par diodes électroluminescentes et irradiation par laser basse énergie). *Lasers Med. Sci.* 18, 95–99.
 28. Goldberg D.J., Amin S., Russell B.A., Phelps R., Kellett N., and Reilly L.A. (2006). Combined 633-nm and 830-nm LED treatment of photoaging skin (Traitement combiné par DEL 633 nm et 830 nm contre le photovieillissement de la peau). *J. Drugs Dermatol.* 5, 748–753.
 29. Giacomoni P.U., Mammone T., and Teri M. (2010). Gender-linked differences in human skin (Différences liées au sexe de la peau chez les humains). *J. Dermatol. Sci.* 55, 144–149.
 30. Oh, J.H., Kim Y.K., Jung J.Y., et al. (2011). Intrinsic aging and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin (Niveaux intrinsèques de modifications des glycosaminoglycans dépendant du vieillissement et du photovieillissement, et leur corrélation avec la teneur en eau de la peau humaine). *J. Dermatol. Sci.* 62, 192–201.

Correspondance à adresser à :
Alexander Wunsch
Hirschgasse 11
69120 Heidelberg
Allemagne

Adresse courriel : praxis@alexanderwunsch.de