



Thérapie LED non ablativ et non thermique Principes de photobiologie cutanée Indications - Perspectives futures La science des LED

D. BAROLET^{1,2}, A. BOUCHER² - ¹McGill University - Montréal -
²RoseLab - Laboratoire d'optique cutané - Montréal (Canada)

La science des LED repose en premier lieu sur la LLLT (*Low Level Laser Therapy* : thérapie laser de basse intensité) et sur des travaux réalisés, il y a plus de 30 ans, en Asie et en Europe de l'Est. La NASA rapporte aussi l'obtention de résultats significatifs suite à l'utilisation de la thérapie LED pour accélérer la vitesse de guérison des plaies dans des conditions atmosphériques singulières, comme par exemple pour soigner les plaies des astronautes en orbite ou traiter les blessures infligées à l'équipage des sous-marins (1).

Récemment, la thérapie par diodes électroluminescentes (LED, pour *Light Emitting Diode*) est analysée sous toutes ses coutures pour le traitement de la peau non lésée, afin d'étudier les cascades photobiochimiques qui pourraient être impliquées. En effet, les LED ont la possibilité d'influencer le métabolisme du collagène et montrent des propriétés anti-inflammatoires spécifiques. De nouvelles sources LED maintenant disponibles sont plus puissantes et

permettent de générer une haute densité de pouvoir (*power density*), et ce toujours dans un contexte de thérapie non thermique. Des LED novateurs et puissants ont donc fait leur chemin jusqu'à l'arsenal d'outils dermatologiques couramment utilisés (Fig. 1). Ces LED de seconde génération sont utilisés dans le traitement d'une panoplie de conditions cliniques allant de l'indication cosmétique jusqu'aux cancers de la peau (thérapie photodynamique ou PDT).

Favoriser la production de collagène

De la même façon que la plante utilise la chlorophylle pour convertir le soleil en support tissulaire, les LED déclenchent des réactions photobiochimiques intracellulaires et physiologiques qui activent la production de collagène dans la peau. Les bénéfices cliniques associés à cette augmentation de la production homologue de collagène pour le traitement du vieillissement cutané, chez des patients en santé, impliquent la stimulation de récepteurs subcellulaires spécifiques, situés dans la mitochondrie des cellules mammifères comme le fibroblaste du derme. La cible mitochondriale ou la molécule antenne soupçonnée comme étant impliquée dans ce processus serait le dernier enzyme de

MOTS-CLÉS • Thérapie LED non ablativ et non thermique • Photobiologie

Résumé : Les principes de photobiologie cutanée se précisent maintenant avec l'arrivée de nouvelles sources lumineuses LED émettant à haute puissance, permettant de franchir un seuil non thermique d'activation cellulaire avec de haute densité d'énergie. Résultats de recherche de pointe, ces nouveaux appareils LED augmentent le répertoire d'applications médicales ou cosmétiques. La présente revue discute de l'augmentation de la production de collagène obtenue par la photobiologie en traitant les paramètres nécessaires à l'obtention d'une réponse clinique maximale. Ainsi, l'utilisation combinée d'une haute densité d'énergie, d'un mode lumineux séquentiellement pulsé, d'une longueur d'onde bien absorbée et pénétrant en profondeur jusqu'aux fibroblastes du derme et d'un positionnement optique libérant la quantité voulue de photons, de

façon précise, favorise des résultats optimaux. La photobiologie est une science précise. Par la suite, les mécanismes d'action résultants de l'utilisation d'un système LED haute puissance conduisant à l'augmentation de la synthèse de collagène et au retour vers l'intégrité cellulaire sont décrits. De nouvelles indications découlent également de l'utilisation de ces systèmes LED : PIH, érythème, soin post-CO₂ ou relissage fractionnel, guérison de plaies et diminution de l'inflammation. Le concept novateur de photoprophylaxie est aussi présenté. Finalement, l'avènement de ces sources permet la réalisation de PDT efficaces tout en minimisant les effets secondaires. Par exemple, un appareil émettant deux longueurs d'onde à la fois, le rouge et le bleu, le LumiPhase-R/B, optimise grandement la qualité d'un traitement de PDT en permettant une activation supérieure de l'agent photosensibilisant à la zone cible, pour un résultat maximisé des bénéfices cliniques. En 2007, la science des LED propose de nouveaux horizons.



la chaîne respiratoire, le cytochrome c oxydase (2). La littérature médicale dédiée à l'utilisation de la lumière pour l'activation de la synthèse de procollagène chez les fibroblastes du derme doit encore être étoffée ; cependant, il est clair que la stimulation du fibroblaste procure un effet clinique significatif et pertinent. Ainsi, des paramètres critiques et précis doivent être considérés pour maximiser la sécrétion de collagène par l'utilisation de sources LED novatrices et pulsées. Par exemple, des longueurs d'onde spécifiques sont déjà suggérées comme induisant des caractéristiques de croissance accrue chez les fibroblastes. De plus, des cultures de lignées de fibroblastes humains présentent une augmentation significative du décompte cellulaire, lorsqu'elles sont exposées à une lumière non thermique émettant à 660 nm (3). La fluence, ou la dose totale d'énergie libérée pendant une période donnée, est une de ces caractéristiques importantes influençant la thérapie par la lumière, tout comme l'irradiance ou l'intensité lumineuse totale distribuée sur la cellule cible (4). En effet, le seuil minimal d'irradiance doit absolument être franchi pour qu'il y ait induction de la réponse physiologique souhaitée, ici la synthèse du collagène. La fluence et l'irradiance sont donc des variables indépendantes à considérer pour obtenir l'effet physiologique convoité. Ainsi, une exposition prolongée d'irradiance insuffisante n'aura aucun bénéfice physiologique, car le seuil d'irradiance n'est pas dépassé, la cellule n'étant pas assez stimulée suffisamment. De plus, le patron de pulses lumineux doit être optimisé, telle une formule d'illumination spécifique, pour éviter l'épuisement cellulaire, ce qui implique que ces patrons de stimulations séquentielles soient rigoureusement testés et choisis pour permettre aux fibroblastes

un temps de repos entre les trains d'impulsions lumineuses lors du traitement. Finalement, un positionnement optique précis, ou une distance de traitement requise et bien identifiée, assure la libération exacte de l'intensité lumineuse à la zone de traitement pour maximiser les bénéfices cliniques. Il importe donc de considérer ces variables qui influenceront le succès et l'efficacité de la thérapie par LED.

Le fibroblaste est le type cellulaire retrouvé majoritairement dans le derme, dans lequel il produit et sécrète le procollagène et les fibres élastiques (5, 6). Le procollagène, une fois clivé par des enzymes protéolytiques, s'organise et s'agrège en fibres de collagène ; ces dernières, solidement architecturées en réseau, conféreront la force de tension et la résistance contre le déchirement et autres forces mécaniques pouvant entrer en jeu. La thérapie LED permet de proposer une stratégie nouvelle. Elle optimise la capacité de la cellule à produire davantage de collagène pour prolonger la douceur, la résilience et la souplesse de la peau, en augmentant la capacité de réparation cutanée, tout en stimulant des processus énergétiques de base dans la mitochondrie par l'activation du cytochrome c oxydase, acteur central des mécanismes bioénergétiques de la cellule (7-9).

Karu a énoncé que l'impact de la biostimulation par laser dépendait de la condition physiologique de la cellule ciblée au moment de l'irradiation

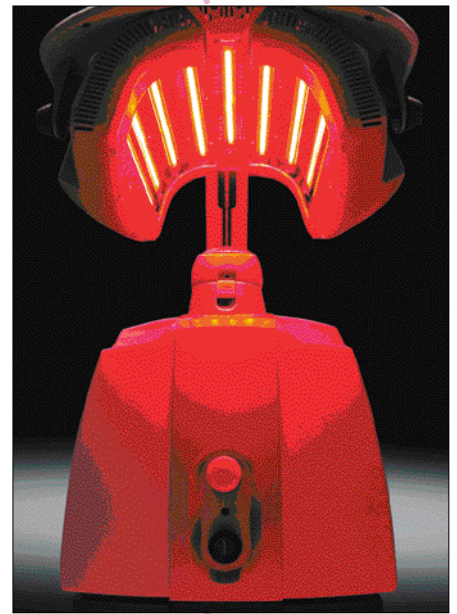


Figure 1 :
Nouvel appareil LED haute puissance : LumiPhase-RTM (Opusmed, Canada)
New high power, high end LED device: LumiPhase-RTM (Opusmed, Canada)

KEY WORDS • Non-ablative and non-thermal LED therapy • Photobiology

NON-ABLATIVE, NON-THERMAL LED THERAPY: PHOTOBIOLOGY PRINCIPLES - INDICATIONS - FUTURE APPLICATIONS - LED SCIENCE. Summary: Cutaneous photobiology principles are taking shape now that high-power LED-based devices are becoming available, as their high power density allows us to surpass the non-thermal cellular activation threshold. Such LED devices, the fruit of leading edge research, extend the repertoire of medical and cosmetic applications. The present paper explores the increase in collagen production, through photobiology mechanisms, by introducing the essential parameters for obtaining maximum clinical response. Thus, the combination of high power density, a sequential pulsed illumination mode, a wavelength allowing for the required penetration in order to reach the derm's fibroblasts, and an optical position-

ing function ensuring a precise and uniform delivery of photons, will provide optimal results. Photobiology is a science requiring precision. This paper then describes the specific mechanisms, triggered with the use of a high-power LED system, that will generate an increase of the collagen's synthesis and a return towards cellular integrity. New indications are also achievable with such devices - namely PIH, erythema, post-CO₂ or post-fractional resurfacing, wound healing and reduction of inflammation - are discussed. Furthermore, the innovative concept of photoprophylaxis is also presented. Finally, the paper covers the use of an LED source in obtaining efficacious PDT results while minimizing side effects. For example, a dual-wavelength LED device such as the LumiPhase-R/B, optimizes the results of a PDT treatment by providing a superior activation of a photosensitive agent that is applied to the skin prior to treatment, for maximized clinical effect. In short, 2007 is the year that brings LED science to new horizons.

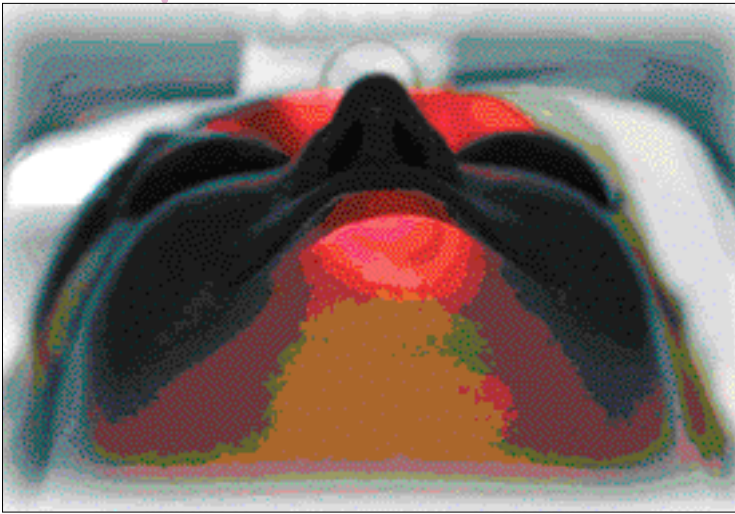


Figure 2: Faisceaux cibles du système de positionnement optique du LumiPhase-R
Optical positioning system aiming beams
(Collection/Courtesy of D. Barolet)

(2). Or, la lumière ne stimulerait que les cellules ayant un taux de croissance plus faible au moment de l'irradiation. L'état de la cellule doit donc être pris en considération. L'exposition au laser ou à la lumière restore et stimule la production de procollagène énérgisant la cellule au maximum de son activité biologique potentielle. Il importe également de noter ici qu'aucun effet secondaire n'est à ce jour associé à la thérapie par LED, ce qui peut être attribué à l'absence de dommage thermique pendant le traitement.

La réponse clinique sera décrite comme étant dépendante de la longueur d'onde choisie, une pénétration plus profonde étant obtenue par l'utilisation de longueurs d'onde plus élevées. Une pénétration en profondeur dans la peau pourra stimuler différents patrons d'expression protéique. *In vitro*, les fibroblastes du derme papillaire montrent de meilleurs potentiels de croissance que les fibroblastes du derme réticulaire (5). À 660 nm, avec une profondeur de pénétration maximisée, la stimulation couvre complètement le derme papillaire, permettant d'atteindre cette réponse biologique souhaitée par la stimulation de ces fibroblastes.

Il est bien connu que la stimulation des cellules de la peau à produire davantage de fibroblastes (et de collagène type I) peut partiellement réduire les rides, le relâchement cutané puis améliorer la texture et les signes extérieurs du vieillissement comme l'amincissement de la peau, le manque de tonus/fermeté et ce teint terne résultant de la réduction de collagène. Un collagène intègre et organisé confère à la peau sa douceur, sa résilience, la souplesse, ainsi qu'une grande capacité de réparation (1, 7). À l'opposé, des fibres de collagène désorganisées manquent de souplesse et de flexibilité et la peau apparaît alors vieillie. L'augmentation de la stimulation

de la synthèse du collagène dans la peau vieillissante est une approche réaliste et peut substantiellement améliorer l'apparence des fines ridules et même des rides plus profondes, lorsque tous les paramètres de traitement sont optimisés. Cependant, cette procédure implique une approche globale demeurant encore peu documentée à ce jour, bien que des expériences utilisant les LED pour promouvoir *in vitro* la prolifération des fibroblastes, la synthèse des facteurs de croissance, la production de collagène ainsi que l'angiogénèse suggèrent une guérison des plaies plus rapide. En effet, la thérapie non ablativ e LED provoque des changements dans la matrice extracellulaire, amplifie l'expression du procollagène I et du collagène I ; des changements structuraux de protéines sont aussi observés dans les feuillettes de fibroblastes en culture, les biopsies cutanées et les plaies ouvertes (3, 8, 9). Ces modulations métaboliques semblent corrélées avec les améliorations cliniques constatées chez les peaux photovieillies. En effet, les expositions à une source LED pulsée catalyseraient significativement la résistance au photovieillissement en amplifiant la production de collagène, mais en réduisant aussi l'activité des collagénases (MMP-1), ce qui résulterait en une accumulation de nouveau collagène (Communication personnelle, D. Barolet). La science et la recherche derrière la technologie des LED permettent également des observations intéressantes au niveau du maintien de l'équilibre de la MEC (matrice extracellulaire) du derme.

Prérequis pour obtenir une réponse clinique efficace

Haute densité de pouvoir, par l'utilisation d'une technologie de pointe

La technologie sophistiquée régissant le développement des modules LED, *chip on board*, permet d'accéder à la densité de pouvoir la plus élevée sur le marché actuel. Cette amélioration est significative lorsqu'on compare la technologie maintenant disponible à la génération précédente d'appareil LED car, comme mentionné précédemment, il est déterminant de franchir le seuil d'activation physiologique des fibroblastes du derme, et ce sur une courte période de temps, afin de maximiser la production de procollagène.

Patron de pulsation séquentiel : un autre paramètre déterminant

L'énergie optique pulsée séquentiellement (le LumiPhase-R possède un mode pulsé en instance de brevet) stimule davantage la production de collagène que le mode continu (CW) (10), car l'énergie optique pulsée diminue possiblement le risque d'épuisement cellulaire pour stimuler une production optimale de collagène tout en inhibant les collagénases.



Une longueur d'onde bien absorbée et pénétrant en profondeur

Comme la thérapie LED vise l'atteinte du plus grand nombre de fibroblastes possible, une longueur d'onde pénétrant en profondeur est recherchée. À 660 nm, la lumière entre jusqu'à 2,3 mm dans le derme, où elle rencontre plusieurs couches de fibroblastes (11).

Positionnement précis de la tête de traitement pour libérer la bonne quantité de photons à la zone traitée

Le positionnement optique assure que le bon nombre de photons soit libéré à la région traitée (Fig. 2). Cette condition est particulièrement décisive en photobiologie, car l'énergie atteignant la cible choisie est directement responsable de la réponse cellulaire. Si un nombre insuffisant de photons rejoignait la cible cellulaire, aucune réponse cellulaire ne serait déclenchée. L'uniformité de la libération des photons par l'utilisation d'une distance de traitement préétablie permet d'assurer que la quantité requise d'énergie est libérée.

La plate-forme LED idéale rencontre tous ces paramètres de performance. Elle offre donc un positionnement optique unique, un mode pulsé séquentiel testé scientifiquement, et un temps de traitement très court, car cette plate-forme idéale émet la plus haute densité de pouvoir disponible s'assurant donc de l'activation cellulaire optimale et d'une réponse physiologique maximisée.

Mécanismes d'action proposés

Régulation de l'expression génique

Une cascade d'événements a d'abord lieu dans la mitochondrie du fibroblaste du derme et dans son noyau. La molécule cible ou molécule antenne décrite est le dernier enzyme de la chaîne respiratoire, le cytochrome c oxydase, situé dans la membrane externe de la mitochondrie (2). Après stimulation avec une source LED émettant à 660 nm, on observe dans le fibroblaste la formation d'ATP et de la communication nucléaire, ce qui incite l'activation de sentiers métaboliques directs et indirects associés à la prolifération et au métabolisme cellulaires. Dans le fibroblaste, une augmentation de la production de procollagène de type I et une réduction significative des MMP-1 sont observées (12). Puis finalement, les processus de réparation de l'ADN et de transcription sont sollicités et le fibroblaste retourne à un état d'intégrité cellulaire.

Retour à l'intégrité cellulaire

La thérapie LED semble donc permettre le retour à l'intégrité cellulaire des fibroblastes matures et photovieillis en leur permettant de retrouver leur potentiel métabolique de base de sécrétion de collagène. Le but d'une telle thérapie est donc de rétablir cette production de collagène constamment en déclin au fil des années, et de la ramener à

son niveau d'origine par un nombre déterminé de traitement au LumiPhase-R TM, effectués sur une courte période de temps (semaines). Le maintien des bénéfices accumulés suite à cette thérapie joue un rôle principal pour conserver le fibroblaste à son plafond physiologique pour, au final, favoriser au maximum l'apparence de la peau (Barolet *et al.*, en préparation).

Nouveaux traitements Nouvelles indications

Dans leur pratique, la plupart des médecins utilisent la thérapie LED comme complément à d'autres traitements, telles les technologies non ablatives de nature thermique. Mais la thérapie LED peut être utilisée avec succès pour d'autres indications cliniques décrites ci-dessous.

Hyperpigmentation post-inflammatoire (PIH : Postinflammatory hyperpigmentation)

L'utilisation de la thérapie LED (LumiPhase-RTM) peut prévenir et/ou traiter l'hyperpigmentation postinflammatoire (PIH). Habituellement, entre 4 et 8 traitements réalisés sur une période de 2 à 4 semaines permettent une amélioration significative des lésions, elles apparaissent alors moins foncées.

Érythème

La rosacée diffuse (instable), le KPR (*Keratosis Pilaris Rubra*) ainsi que l'érythème retardé post-CO₂ bénéficient d'une récupération plus rapide suite à un traitement complémentaire à la thérapie LED.

Utilisation post-CO₂ ou post-relissage fractionnel

Afin d'accélérer la guérison d'une plaie de grande surface après un relissage ablatif au CO₂ par exemple, les traitements LED sont utilisés pour réduire les signes de la phase aiguë de guérison et diminuer l'œdème, la sécrétion d'exsudat, les croûtes, la douleur ainsi que l'érythème prolongé. De plus, la thérapie LED utilisée directement après un relissage fractionnel, en plus d'augmenter le confort du patient après la procédure, réduit significativement l'érythème et l'œdème associés. La thérapie LED non thermique peut être utilisée en synergie avec les stratégies thermiques pour la réduction de l'inflammation, ce qui accélère souvent la récupération du patient.

Guérison de plaies

Une revue de la littérature montre que la thérapie LED est reconnue pour son apport positif au processus de la guérison des plaies et ulcères chroniques des jambes, d'origine diabétique, veineuse ou artérielle (13). Les premiers travaux impliquant les LED discutent surtout des caractéristiques de la guérison de plaies. Il est important

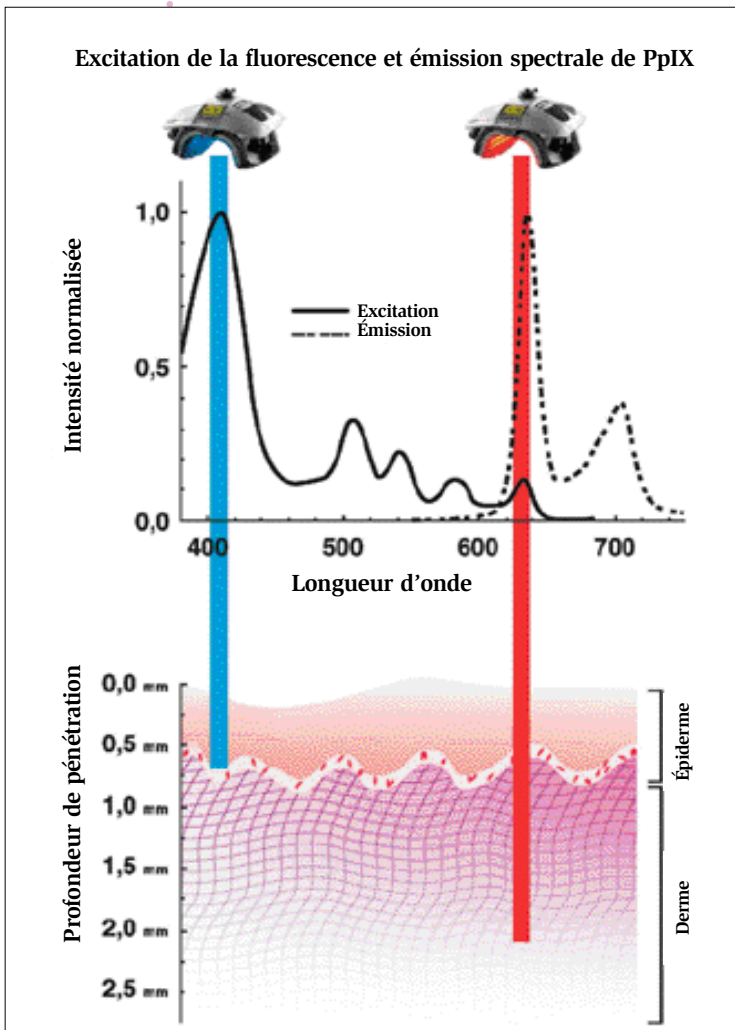


Figure 3: Tête de traitement combinant deux longueurs d'onde, le bleu (405 nm) et le rouge (630 nm), pour l'activation de la protoporphyrine IX (PpIX)
Dual wavelength treatment head combines blue (405nm) and red 630nm light to activate Protoporphyrin IX (PpIX)

de garder en tête que, pour optimiser la guérison d'une peau lésée, il sera nécessaire d'utiliser des longueurs d'onde plus près du spectre de l'infrarouge, car ce dernier augmente la production de MMP-1. Les collagénases aident au remodelage de la plaie.

Inflammation

Les radicaux libres sont responsables de l'inflammation sous-clinique qui peut se présenter de différentes façons. Elle peut être la résultante de l'oxydation des enzymes produits lorsque le corps enclenche un mécanisme de défense en réponse à un agent agressant, tel le soleil (photodommage) ou un agent chimique. La thérapie LED apporte ici de nouvelles alternatives de traitement pour ces lésions en agissant directement contre les médiateurs de l'inflammation.

Concepts novateurs fondés sur la technologie des LED

Photoprophylaxie (photoprotection)

Au-delà de la réparation des affres subies par la peau suite aux expositions préalables aux rayons UV, la lumière près de l'infrarouge (IR), telle la lumière 660 nm du LumiPhase-R, pourrait offrir une protection contre les futurs dommages actiniques. En effet, le traitement LED non thermique par le LumiPhase-R pourrait initier un processus de résistance cutanée aux dommages des rayons UV. La protection conférée pourrait être durable (au moins 24 heures) avec la possibilité d'effets cumulatifs. Des études *in vitro* ont révélé qu'une source lumineuse non cohérente émettant des rayons IR protège les fibroblastes dermiques humains normaux en culture de la cytotoxicité induite par les rayons UV (14). Récemment, la pré-irradiation à l'IR était décrite comme pouvant préparer la cellule à résister davantage à l'apoptose induite par les rayons UVB. Le sentier de signalisation p53 serait alors directement impliqué dans ce processus de photoprotection (15). Cette méthode prophylactique prometteuse utilisant le LumiPhase-RTM pourrait peut-être offrir un facteur de protection comparable à un facteur de protection solaire (FPS) (15, 16).

Thérapie photodynamique (PDT)

La thérapie photodynamique (PDT) est décrite comme l'utilisation de la lumière pour activer un médicament photosensibilisant appliqué préalablement sur une région à traiter. La source lumineuse utilisée pour la PDT influence directement l'efficacité de ce traitement. Malheureu-

	Blu-U	LumiPhase-R LumiPhase-RB	Omnilux Revive
Longueur d'onde (nm)	Tubes fluorescents bleus à bandes étroites 417 nm	LED 660 nm (R) 405 nm/630 nm (R/B)	LED 633 nm
Densité de pouvoir (mW/cm ²)	10	150 (R) - 60/150 (R/B)	105
Positionnement régissant la distance de traitement	Non	Système de positionnement optique sur les 2 modèles LumiPhase R et RB	Non
Durée du traitement (s)	1000	160 - 1000	1200-1800
Source pour PDT	Oui	Oui	Oui

Tableau 1 : Systèmes LED de haute puissance pour la PDT / High end LED systems for PDT



PDT médicale	PDT cosmétique
Kératose actinique	Acné (type inflammatoire)
Carcinome basocellulaire	Hyperplasie sébacée
Maladie de Bowen	Peau huileuse
	Photodommage

Tableau II : Indications PDT les plus fréquentes en dermatologie
Most frequent PDT indications in dermatology

sement de nos jours, l'importance des paramètres de traitement de la source lumineuse demeure encore sous-estimée. Des appareils LED de grande qualité sont cependant à la hauteur du défi et peuvent être utilisés comme sources lumineuses de choix pour la PDT (**Tab. I**). Ainsi, une PDT bien réalisée servira de traitement complémentaire à d'autres thérapies de rajeunissement cutané ou agents topiques qui augmentent la production de collagène. De plus, l'utilisation d'une source lumineuse émettant deux longueurs d'onde (rouge et bleue) favorise les résultats significatifs dans le traitement de l'acné et d'autres désordres des glandes sébacées (17). La longueur d'onde rouge (630 nm) rejoint les glandes sébacées tandis que la bleue (405 nm) photoblanchit (*photobleach*) toutes traces résiduelles de protoporphyrine IX (PpIX) sur l'épiderme, réduisant ainsi la photosensibilité post-traitement (**Fig. 3**). La façon de libérer les photons a une grande incidence sur l'efficacité de la PDT. En conséquence, le taux de libération de la lumière s'affirme comme un des critères importants contrairement à la dose totale de lumière libérée (fluence). Il est aussi maintenant suggéré d'éviter les effets d'activation rapide (*peak power*) sur le photosensibilisant – également désignés d'effets thermiques – qui sont habituellement rencontrés avec certaines sources lumineuses de technologie thermiques, comme les IPL et lasers (par exemple PDL : *Pulsed Dye Lasers*). Les indications cosmétiques et médicales de la PDT sont présentées dans le **tableau II**.

La technologie LED apporte clairement plusieurs avantages pour améliorer l'efficacité clinique de la PDT : photo-activation progressive du photosensibilisant, une source lumineuse pouvant couvrir uniformément une grande surface, diminution de la douleur associée au traitement et disponibilité d'une grande variété de longueurs d'onde.

Conclusion

Nous entrons donc dans cette ère excitante, où des réactions enzymatiques subcellulaires complexes peuvent être influencées favorablement par l'action de photons balistiques libérés par des configurations LED sophistiquées, pour l'obtention d'excellents traitements de photorajeunissement cutané. Plus sécuritaire que le soleil, cette nouvelle thérapie à la lumière aide à remodeler la peau photovieillie sans douleur, éviction sociale ou effet secondaire. Les avenues futures

s'ouvrent sans limite pour cette thérapie LED et une variété de conditions cutanées peut bénéficier de l'efficacité des traitements, que les LED soit utilisés seuls, en complémentarité avec d'autres modalités de traitements, ou comme une lumière de choix pour la PDT. Reposant sur des principes de base bien établis en photobiologie, les études scientifiques et cliniques conduites à ce jour laissent présumer d'un avenir prometteur pour cette science. Finalement, la thérapie LED offre aux médecins une technologie sécuritaire, rapide et efficace à la fine pointe du développement. ●

RÉFÉRENCES

- Whelan HT, Smits RL Jr, Buchman EV *et al*. Effect of NASA light-emitting diode irradiation on wound healing. *J Clin Laser Med Surg* 2001 ; 19 : 305-14 [Review].
- Karu TI, Pyatibrat LV, Kalendo GS. Photobiological modulation of cell attachment via cytochrome c oxidase. *Photochem Photobiol Sci* 2004 ; 3 : 211-6.
- Webb C, Dyson M, Lewis WH. Stimulatory effect of 660 nm low level laser energy on hypertrophic scar-derived fibroblasts: possible mechanisms for increase in cell counts. *Lasers Surg Med* 1998 ; 22 : 294-301.
- Sommer AP, Pinheiro AL, Mester AR *et al*. Biostimulatory windows in low-intensity laser activation: lasers, scanners, and NASA's light-emitting diode array system. *J Clin Laser Med Surg* 2001 ; 19 : 29-33.
- Harper A, Grove G. Human skin fibroblasts derived from papillary and reticular dermis: differences in growth potential *in vitro*. *Science* 1979 ; 204 : 526-7.
- Schonherr E, Beavan LA, Hausser H *et al*. Differences in decorin expression by papillary and reticular fibroblasts *in vivo* and *in vitro*. *Biochem J* 1993 ; 290 : 893-9.
- Wheeland RG. Lasers for the stimulation or inhibition of wound healing. *J Dermatol Surg Oncol* 1993 ; 19 : 747-52.
- Abergel RP, Meeker CA, Lam TS *et al*. Control of connective tissue metabolism by lasers: recent developments and future prospects. *J Am Acad Dermatol* 1984 ; 11 : 1142-50.
- Gupta AK, Filonenko N, Salansky N *et al*. The use of low energy photon therapy (LEPT) in venous leg ulcers: a double-blind, placebo-controlled study. *Dermatol Surg* 1998 ; 24 : 1383-6.
- Barolet D, Boucher A, Bjerring P. *In vivo* human dermal collagen production following LED-based therapy: the importance of treatment parameters. *Lasers Surg Med* 2005 ; Suppl. 17 : 76.
- Simpson CR, Kohl M, Essenpreis M *et al*. Near infrared optical properties of *ex-vivo* human skin and subcutaneous tissues measured using the Monte Carlo inversion technique. *Phys Med Biol* 1998 ; 43 : 2465-78.
- Barolet D, Roberge CJ, Auger FA *et al*. Rhytid improvement by non-ablative, non-thermal LED Photoinduction: *in vitro* and *in vivo* aspects. *Lasers Surg Med* 2004 ; Suppl. 16 : 75.
- Whelan HT *et al*. NASA LED medical applications form deep space to deep sea. *Space Technology and Applications International Forum* 2001 ; 35-45.
- Menezes S, Coulomb B, Lebreton C *et al*. Non-coherent near infrared radiation protects normal human dermal fibroblasts from solar ultraviolet toxicity. *J Invest Dermatol* 1998 ; 111 : 629-33.
- Frank S, Menezes S, Lebreton-De Coster C *et al*. Infrared radiation induces the p53 signaling pathway: role in infrared prevention of ultraviolet B toxicity. *Exp Dermatol* 2006 ; 15 : 130-7.
- Barolet D, Boucher A. LED Photoprotection: reduced MED response following LED therapy. *Lasers Surg Med* 2007 ; Suppl. 19 : 26.
- Barolet D, Boucher A. Dual wavelength high power LEDs enhance PDT acne treatment. *Lasers Surg Med* 2007 ; Suppl. 19 : 37.