

## L'ANNÉE THÉRAPEUTIQUE

# Quoi de neuf en laser ?



→ M. JOURDAN, M. NAOURI,  
J.-M. MAZER  
Centre Laser international de la Peau,  
PARIS.

**E**n 2014, les lasers nanosecondes, de type déclenché, c'est-à-dire ceux que l'on nomme habituellement les lasers Q-switched, se sont vus de plus en plus "concurrents" par un nouveau type de laser aux impulsions plus courtes, exprimées en picosecondes : les lasers picosecondes. La réduction de la durée d'impulsion permet théoriquement, en matière de détatouage, d'améliorer l'efficacité (l'impact photomécanique de ces lasers de détatouage, et donc leur efficacité, est inversement proportionnelle à la durée d'impulsion) et, dans le même temps, de simplifier les suites et d'optimiser la tolérance en réduisant l'effet thermique.

Par ailleurs, les nanoparticules d'or (en fait de silice et d'or), couplées à un laser diode 810 nanomètres auquel elles servent de chromophore, représentent

un énorme espoir d'avoir enfin à notre disposition un traitement laser efficace, durable, et bien toléré de... l'acné vulgaire, c'est-à-dire de la pathologie que nous rencontrons le plus souvent en consultation !

## Acné et laser : la révolution est elle en marche ?

La révolution initiée en 2014 pourrait bien concerner la plus commune des pathologies dermatologiques : l'acné vulgaire ! Un protocole innovant, inspiré de la nanotechnologie, a fait son entrée parmi les alternatives interventionnelles. Il s'agit d'une sorte de PDT améliorée, faisant appel à un photosensibilisant artificiel plutôt qu'à des précurseurs de porphyrines endogènes. Il était temps de bousculer les acquis en ce domaine car les tentatives précédentes n'ont pas toujours répondu à leurs promesses.

En termes physiopathologiques, l'acné reste une maladie du follicule pilo-sébacé [1]. La résistance accrue de *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) aux antibiotiques, la législation de plus en plus contraignante entourant la prescription d'isotrétinoïne, le retrait momentané de certaines molécules (Diane 35) et la nécessité d'une compliance sans faille pour une pathologie chronique, incitent les praticiens à se pencher sur des solutions alternatives, telles les lasers.

Pour schématiser, on considère que l'action des lasers peut se faire de deux manières : en réduisant la charge bactérienne en *P. acnes* (la cible étant les porphyrines qu'il produit) ou en réduisant

la taille et l'activité des glandes sébacées, et donc la production de sébum.

### 1. Les techniques ciblant le *P. acnes* via les porphyrines

Ces techniques sont la lumière bleue, les IPL, le laser KTP et le laser à colorant pulsé. Dans la glande sébacée acnéique, *P. acnes* produit de la protoporphyrine IX et de la coproporphyrine III qu'il accumule en son sein. Ces porphyrines absorbent avec prédilection une certaine émission photonique dont la conversion énergétique induira une chaîne de réactions aboutissant à la mort cellulaire (du *P. acnes* en l'occurrence).

>>> **La lumière bleue** est censée être la lumière du visible la plus efficace pour photoactiver les porphyrines du *P. acnes*. En 2002, l'équipe de Kawada montrait une amélioration de 64 % des lésions d'acné chez les patients ayant eu 2 séances de LED bleues sur 5 semaines et l'évaluation *in vitro* montrait une diminution de *P. acnes* [2]. Citons également l'étude de 2005 où la lumière bleue s'avérait supérieure au traitement topique par clindamycine : 34 % d'amélioration pour la LED vs 14 % [3]. En monothérapie, la lumière bleue ne permet pas l'amendement de l'acné à long terme car le *P. acnes* recolonise rapidement les glandes sébacées. L'étude contrôlée, randomisée, réalisée en 2013 sur 35 patients, montrait que le traitement à domicile par LED associant lumières rouge et bleue (2,5 min deux fois par jour pendant 1 mois) permettait une diminution de 77 % des lésions inflammatoires et de 54 % des non inflammatoires par rapport au groupe contrôle [4].

>>> **Les IPL** ont été proposées. Toutefois, les études restent peu concluantes, surtout sur le long terme, puisque les glandes sébacées sont vite recolonisées. Une récente étude randomisée conduite chez 50 patients a d'ailleurs montré la supériorité sur 5 semaines de l'application du peroxyde de benzoyle 5 % comparativement au traitement par IPL [5]. Sur le plan histopathologique, une étude d'avril 2014 montrait, sur 21 patients souffrant d'une acné minime à modérée du dos, et après 4 séances d'IPL 530 nm sur 2 mois, une diminution significative du nombre de lésions inflammatoires et une diminution de l'expression du TLR2 et du TNF $\alpha$ . Il y aurait donc un effet anti-TNF $\alpha$  indépendant de la régulation par l'IL10 expliquant l'efficacité (même modérée) du traitement [6].

>>> En 2005, une équipe montrait une amélioration peu significative des lésions (de 20,7 %) 4 semaines après la réalisation de 4 séances de laser **KTP** [7]. En 2011, une autre étude ne montrait pas de différence significative entre la pratique hebdomadaire (sur 1 mois) ou bihebdomadaire (sur 15 jours) des 4 séances de KTP nécessaires à l'amélioration de l'acné [8].

>>> **Le laser à colorant pulsé** faisait l'objet d'une étude encourageante en 2003 qui montrait que, sur les 31 patients traités, les lésions globales d'acné avaient diminué de 50 % 12 semaines après la séance *versus* 9 % pour le groupe placebo [9]. Mais d'autres études postérieures s'avéraient décevantes [10, 11].

## 2. Les techniques ciblant les glandes sébacées

Les techniques ciblant les glandes sébacées ont pour but de diminuer leur taille et de réduire la production de sébum par un mécanisme de photothermolyse, le plus spécifique possible de la glande sébacée. En théorie, cela semble plus intéressant, laissant espérer un effet durable.

L'effet du laser diode 1450 nm appelé Smoothbeam sur les glandes sébacées a été rapporté dès 2002 dans une étude qui montrait, chez 27 patients souffrant d'acné polymorphe du dos, une diminution de 98 % des lésions 6 mois après 4 séances réalisées à 3 semaines d'intervalle [12]. Une autre étude de l'équipe de Ross a été présentée en 2003 à l'ASLMS concernant l'acné polymorphe du visage chez 15 patients, et montrait une diminution de 65 % des lésions d'acné à 3 mois du traitement. Une étude de 2006 évaluait les effets à long terme chez les patients ayant reçu 3 séances à 3-4 semaines d'intervalle. On observait une réduction de 76 % des lésions d'acné à 12 mois du traitement. La réduction de la production de sébum (mesurée par Sebutape) persistait également, confirmant l'hypothèse d'une véritable involution glandulaire [13]. Une étude plus récente montrait également le maintien des résultats à 12 mois (diminution des lésions d'acné de 31 %), et notait que la réalisation d'une séance de LCP préalable réduisant les phénomènes inflammatoires ne permettait pas de diminuer les douleurs liées au Smoothbeam (EVA à 6,9/10 en moyenne), principal facteur limitant du traitement [14]. L'intérêt est donc la persistance des résultats dans le temps, s'approchant de ce qu'on connaissait avec l'isotrétinoïne, mais sans en avoir les contraintes de prescription ni les effets indésirables.

Le laser Erbium:Glass 1540 nm (Aramis de Quantel Medical) a aussi été évalué : une étude montrait son efficacité, avec la réduction de 78 % des lésions d'acné après quatre traitements dispensés à 1 mois d'intervalle chez 25 patients [15]. Une autre étude concluait à de très bons résultats à long terme. 18 patients atteints d'acné faciale polymorphe ayant reçu 4 séances à 1 mois d'intervalle ont été revus à 2 ans, et la réduction des lésions d'acné était toujours de 73 %. On retiendra qu'il n'y avait pas eu d'effets indésirables associés. Les biopsies

montraient bien une raréfaction et une miniaturisation des glandes sébacées et des follicules pilosébacés, sans autres lésions dermoépidermiques [16]. Enfin, une étude plus récente, non randomisée et non contrôlée sur 20 patients, avait le mérite de rappeler l'intérêt de l'utilisation de ce laser chez des patients atteints simultanément d'acné et de cicatrices d'acné [17].

Proche du 1540 nm, il faut citer aussi le laser fractionné 1550 nm. Anecdotique mais une étude récente, cette fois contrôlée et randomisée, au cours de laquelle 24 patients ont bénéficié de 4 séances de laser 1550 nm à 2 semaines d'intervalle, montrait une réduction du nombre de lésions et une diminution de la taille des glandes sébacées à 1 an [18].

En décembre 2013, une étude prospective coréenne montrait l'effet sébo-suppressif d'un seul traitement par radiofréquence fractionnée en *micro-needling* : l'amélioration de l'acné était maximale à 2 semaines mais les lésions réapparaissaient rapidement [19]. En juillet 2014, une étude prospective évaluait l'effet sur des acnés modérées après 3 séances réalisées à 1 mois d'intervalle chez 25 patients. On notait une réduction des lésions d'acné et de la production de sébum, mais les lésions inflammatoires répondaient mieux que les rétentionnelles et les patients présentaient parfois, dans les suites, des petits saignements punctiformes correspondant aux points d'infraction des aiguilles [20].

De nombreuses études ont montré l'efficacité de la **photothérapie dynamique** avec l'acide aminolévulinique (ALA) et le méthylaminolévulinate (MAL). Il s'agit d'un précurseur de porphyrines photoactivables. Entre la façon d'appliquer le produit, le temps d'incubation, le type de lésions d'acné et la lumière utilisée, il est difficile de définir un protocole standardisé de toutes les études publiées. On retiendra qu'on constate

## LASER

souvent une meilleure efficacité de la PDT sur les lésions inflammatoires et que la lumière rouge (635 nm) est souvent privilégiée du fait de sa profondeur de pénétration, permettant d'atteindre les glandes sébacées dans le derme moyen. Enfin, l'effet cytotoxique de la PDT nécessaire à son efficacité s'accompagne d'effets secondaires tels que des douleurs importantes en cours de séance et un érythème suivi de croûtes durant 2-3 semaines [21].

### 3. La révolution ?

C'est tout récemment qu'une nouvelle technique a fait son apparition. En mars 2015 et dans la continuité de ce qui avait été présenté au congrès de l'ASLMS de Phoenix en 2014, un article de l'équipe de D. Paithankar présentait un nouveau traitement de l'acné par photothermolysé sélective des follicules sébacés sous un laser diode 810 nm (dont nous disposons déjà pour l'épilation) suite à l'application topique de microparticules d'or. Le protocole se nomme Sebacia. Le principe est d'appliquer des microparticules sur la peau qui pénétreront jusqu'aux glandes sébacées, s'y concentreront électivement et absorberont spécifiquement la lumière d'un laser, entraînant alors des lésions sélectives des glandes sébacées de type photothermolysé. Ces microparticules de silice recouvertes d'or sont appliquées au sein d'une solution, et leur pénétration jusqu'aux glandes sébacées peut être potentialisée par un appareil utilisant un système vibratoire. Elles possèdent un pic d'absorption proche de 800 nm, ce qui explique l'utilisation d'un laser diode 810 nm, (*LightSheer Lumenis* par exemple) identique à celui déjà utilisé en épilation. L'absorption élective pourra induire les lésions thermiques (prouvées à l'histologie). Il s'agit donc d'une variété de photothérapie dynamique.

L'étude a montré que, suite à ce traitement, l'inflammation était modérée (érythème de type post-épilation) et l'examen cli-



FIG. 1: Exemple de résultat de traitement Sebacia + laser diode, avant et 12 semaines la troisième séance.

nique comparatif révélait une amélioration très significative des lésions d'acné inflammatoire après trois traitements réalisés à 1 ou 2 semaines d'intervalle. Par ailleurs, les lésions inflammatoires étaient significativement réduites à 12 et 16 semaines en comparaison au traitement placebo. À 6 mois de la fin du traitement, les lésions inflammatoires avaient diminué de 61 %. Par ailleurs, les suites étaient simplement marquées par un léger œdème périfolliculaire qui durait moins de 30 minutes [22]. Un protocole de traitement donc très simple, avec des suites légères... et une efficacité semble-t-il importante. À confirmer bien sûr... (fig. 1).

Avec le développement des techniques interventionnelles et cette révolution de la nanotechnologie qui s'annonce, on peut imaginer un avenir où, pour traiter ses patients acnéiques, le dermatologue n'aura plus recours uniquement à son ordonnancier. Il pourra proposer directement un traitement interventionnel simple, court et bien toléré. Les résultats ne seront plus tributaires de la compliance du patient, ils seront durables (voire relativement permanents, comme l'est l'épilation laser), les effets secondaires systémiques, tels que ceux que l'on observe avec l'isotrétinoïne *per os*, seront inexistantes et les effets secondaires à types de petites inflammations très supportables...

## Lasers picosecondes

La nouveauté importante de ces dernières années est la mise à disposition d'une évolution des lasers Q-switched, à savoir les lasers picosecondes. Rappelons que la différence entre ces deux types de lasers consiste en la réduction de leur durée d'impulsion. Alors qu'elle est habituellement exprimée en nanosecondes pour les Q-switched, elle est exprimée ici en picosecondes (la picoseconde est le millième de la nanoseconde qui est elle-même le milliardième de la seconde...).

À titre d'exemple, la plupart des lasers Q-switched alexandrite émettent avec des durées d'impulsion de l'ordre de 50 à 80 nanosecondes, alors que les lasers picoseconde peuvent atteindre des durées d'impulsion réduites de l'ordre de 500 picosecondes environ, suivant les modèles (distribués chronologiquement par Cynosure, Syneron-Candela, Cutera). Ainsi, la réduction est de l'ordre d'un rapport de 1 à 100 pour cette longueur d'ondes. En fonction des différents modèles, les longueurs d'ondes proposées sont variées : alexandrite et bientôt KTP et Nd:YAG pour Cynosure, KTP et Nd:YAG pour Candela et Cutera. La véritable question est de savoir si ces lasers, en permettant une telle réduction de la durée d'impulsion (ce qui pose aussi des problèmes technologiques et implique un coût de revient nettement plus élevé), apportent vraiment quelque chose en pratique, pour le praticien et surtout pour le patient.

Plusieurs publications ont tenté de confirmer les espoirs envisagés [23-26]. En effet, la réduction de la durée d'impulsion permet à la fois, sur un plan théorique, de réduire l'effet thermique et donc de simplifier les suites du traitement, et par ailleurs d'augmenter l'effet photomécanique qui est lui-même inversement proportionnel à la durée d'impulsion. Or, l'effet photomécanique est responsable de l'efficacité,

en particulier dans le cas de traitements de tatouages. Ensuite, la couleur du tatouage déterminera toujours, comme avec les Q-switched, le choix de la meilleure longueur d'onde. Autrement dit, on peut espérer une meilleure efficacité pour deux raisons : d'une part, grâce à l'augmentation de l'effet photomécanique et, d'autre part, par la réduction de l'effet thermique qui autorise une diminution du délai interséances. En effet, la tolérance est optimisée par la diminution de l'effet thermique : ainsi, la durée globale nécessaire à l'effacement d'un tatouage se trouvera nettement diminuée.

C'est ce que semble nous montrer ces publications encore récentes certes, et qui devront être confirmées, mais il apparaît déjà évident aux médecins qui utilisent ces lasers que le nombre global de séances est diminué, probablement pas dans un rapport de 1 à 2 comme nous pouvions l'espérer, mais peut-être de 30 %, alors que l'écart entre les séances est réduit de 2 mois pour les nanosecondes à 1 mois seulement, grâce à la simplification des effets secondaires. Cela entraîne mathématiquement une diminution au moins égale à la moitié du délai global de traitement.

À titre d'exemple, il est facile de comprendre que si un détatouage classique réclamait 12 à 15 séances (ce qui n'est pas rare) espacées de 2 mois avec un Q-switched, le fait de nécessiter 8 à 10 séances avec un picolaser, avec un écart interséance de seulement 1 mois, fait que la durée totale de traitement passera de 2-3 ans avec un Q-switched à 1 an environ avec le picolaser.

Force est donc de reconnaître aujourd'hui que, si les études objectives de bonne qualité sont encore rares, les premières impressions des utilisateurs présentées lors de divers congrès confirment que l'utilisation d'un laser picoseconde n'est pas en soi une révolution totale, mais plutôt un véritable progrès

en diminuant de moitié la durée totale des traitements.

Ce progrès est fondamental, car c'est justement ce qu'attendaient nos patients qui, pour la plupart, trouvaient les traitements trop longs. Des enquêtes américaines montrent en effet que près de 1/3 des patients arrêtent leurs traitements pour la simple raison qu'ils sont trop longs et qu'au début leur tatouage n'est pas "amélioré" mais, au contraire, "abîmé". C'est une différence importante avec un angiome plan. En effet, nous savons que le traitement d'un angiome plan demandera plusieurs années, avec des séances espacées d'environ 3 mois, mais l'avantage est ici que, dès la première séance, l'angiome devient un peu plus clair avec une amélioration continue, ce qui n'est pas le cas des tatouages qui commencent par être "défigurés"!

## Bibliographie

1. DAS S, REYNOLDS RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*, 2014;15: 479-488.
2. KAWADA A, ARAGANE Y, KAMEYAMA H *et al.* Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and in vitro investigation. *J Dermatol Sci*, 2002;30:129-135.
3. GOLD MH1, RAO J, GOLDMAN MP *et al.* A multicenter clinical evaluation of the treatment of mild to moderate inflammatory acne vulgaris of the face with visible blue light in comparison to topical 1% clindamycin antibiotic solution. *Drugs Dermatol*, 2005;4:64-70.
4. KWON HH1, LEE JB, YOON JY *et al.* The clinical and histological effect of home-use, combination blue-red LED phototherapy for mild-to-moderate acne vulgaris in Korean patients: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol*, 2013;168:1088-1094.
5. EL-LATIF A, HASSAN FA, EL-SHAHED AR *et al.* Intense pulsed light versus benzoyl peroxide 5% gel in treatment of acne vulgaris. *Lasers Med Sci*, 2014;29:1009-1015.
6. TAYLOR M1, PORTER R, GONZALEZ M. Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF- $\alpha$  down-regulation. *J Cosmet Laser Ther*, 2014;16:96-103.

## LASER

7. BAUGH WP, KUCABA WD. Nonablative phototherapy for acne vulgaris using the KTP 532 nm laser. *Dermatol Surg*, 2005; 31:1290-1296.
8. YILMAZ O, SENTURK N, YUKSEL EP *et al*. Evaluation of 532-nm KTP laser treatment efficacy on acne vulgaris with once and twice weekly applications. *J Cosmet Laser Ther*, 2011;13:303-307.
9. SEATON ED, CHARAKIDA A, MOUSER PE *et al*. Pulsed-dye laser treatment for inflammatory acne vulgaris: randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;362:1347-1352.
10. ORRINGER JS, KANG S, HAMILTON T *et al*. Treatment of acne vulgaris with a pulsed dye laser: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004;291:2834-2839.
11. SEATON ED, MOUSER PE, CHARAKIDA A *et al*. Investigation of the mechanism of action of nonablative pulsed-dye laser therapy in photorejuvenation and inflammatory acne vulgaris. *Br J Dermatol*, 2006;155:748-755.
12. PAITHANKAR DY, ROSS EV, SALEH BA *et al*. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. *Lasers Surg Med*, 2002;31:106-114.
13. JIH MH, FRIEDMAN PM, GOLDBERG LH *et al*. The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: dose-response and 12-month follow-up study. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:80-87.
14. TSILIKA K, HUGUES R, ORTONNE JP *et al*. Traitement des acnés sévères ou réfractaires avec le laser diode à 1450 nm. *Ann Dermatol Venerol*, 2011;138:A185-186.
15. BOINEAU D, ANGEL S, AUFFRET N *et al*. Treatment of active acne with an erbium glass (1.54 micron) laser. *Lasers Surg Med*, 2004;16:S55.
16. ANGEL S, BOINEAU D, DAHAN S *et al*. Treatment of active acne with an Er:Glass (1.54 microm) laser: a 2-year follow-up study. *J Cosmet Laser Ther*, 2006;8:171-176.
17. ISARRÍA MJ, CORNEJO P, MUÑOZ E *et al*. Evaluation of clinical improvement in acne scars and active acne in patients treated with the 1540-nm non-ablative fractional laser. *J Drugs Dermatol*, 2011;10:907-912.
18. MONEIB H, TAWFIK AA, YOUSSEF SS *et al*. Randomized split-face controlled study to evaluate 1550-nm fractionated erbium glass laser for treatment of acne vulgaris-an image analysis evaluation. *Dermatol Surg*, 2014;40:1191-1200.
19. LEE KR, LEE EG, LEE HJ *et al*. Assessment of treatment efficacy and sebosuppressive effect of fractional radiofrequency microneedle on acne vulgaris. *Lasers Surg Med*, 2013;45:639-647.
20. KIM ST, LEE KH, SIM HJ *et al*. Treatment of acne vulgaris with fractional radiofrequency microneedling. *J Dermatol*, 2014; 41:586-591.
21. ASAYAMA-KOSAKA S, AKILOV OE, KAWANA S. Photodynamic Therapy with 5%  $\delta$ -Aminolevulinic Acid is Safe and Effective Treatment of Acne Vulgaris in Japanese Patients. *Laser Ther*, 2014;23: 115-120.
22. PAITHANKAR D, SAKAMOTO FH, FARINELLI W *et al*. Acne Treatment Based on Selective Photothermolysis of Sebaceous Follicles with Topically Delivered Light Absorbing Gold Microparticles. *Invest Dermatol*, 2015. doi: 10.1038/jid.2015.89.
23. ROSS V, NASEEF G, LIN G *et al*. Comparison of responses of tattoos to picosecond and nanosecond Q-switched neodymium: YAG lasers. *Arch Dermatol*, 1998;134: 167-171.
24. LUEBBERDING S, ALEXIADES-ARMENAKAS M. New tattoo approaches in dermatology. *Dermatol Clin*, 2014;32:91-96.
25. IZIKSON L, FARINELLI W, SAKAMOTO F *et al*. Safety and effectiveness of black tattoo clearance in a pig model after a single treatment with a novel 758 nm 500 picosecond laser: a pilot study. *Lasers Surg Med*, 2010;42:640-646.
26. BRAUER J, GERONEMUS R *et al*. Successful and Rapid Treatment of Blue and Green Tattoo Pigment With a Novel Picosecond Laser *Arch Dermatol*, 2012;148:820-823.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.