

La lumière thérapeutique dans le dysfonctionnement des glandes de Meibomius

Pablo Dighiero - Centre Ophtalmologique de Barbizon - Pays de Fontainebleau

La lumière : quelques définitions

■ Qu'est-ce que la lumière ?

La lumière est une onde électromagnétique qui peut se considérer soit comme une onde progressive, soit comme un ensemble de particules. Si on la considère comme une onde, on peut la décomposer, selon la transformation de Fourier, en une somme d'ondes monochromatiques, dont chacune est entièrement décrite par deux grandeurs physiques : son amplitude et sa fréquence (ou sa longueur d'onde), grandeurs corrélées par la célérité de l'onde.

La fréquence, notée f ou ν (nu en grec), est le nombre de périodes par unité de temps, ce qui correspond à l'inverse de la période et s'exprime en hertz (Hz) dans le Système international d'unités (SI) ; la longueur d'onde dans le vide, notée λ , s'exprime en unités de longueur (en mètres [m] dans le SI) ; la période est notée T , et s'exprime en secondes, l'énergie des photons, notée E , s'exprime en joules (J) dans le SI.

Pour une propagation de la lumière dans le vide on passe d'une grandeur à l'autre par les relations suivantes : $\nu = 1/T$ et $\lambda = cT = c/\nu$ et $E = h\nu = hc/\lambda$. Dans ces relations, h est la constante de Planck ($h \approx 6,626\,070\,040$

$\times 10^{-34}$ J s) et c est la vitesse de la lumière dans le vide ($c = 299\,792\,458$ m s $^{-1}$) (Figure 1).

La présence de particules chargées comme les électrons et les protons dans la matière induit un champ électrique. Par le déplacement des particules, le courant électrique généré crée un champ magnétique. La lumière est donc une perturbation du champ électromagnétique qui se déplace.

Le spectre fréquentiel est divisé en deux parties :

- rayonnement ionisant (rayons X, rayons gamma, ultraviolets, etc.) et
 - rayonnement non ionisant (ondes radio, micro-ondes, infrarouge, etc.)
- D'un point de vue des interactions avec la matière, l'énergie des photons d'un rayonnement non ionisant, contrairement au rayonnement ionisant, n'est pas suffisante pour casser les liaisons chimiques dans les molécules.

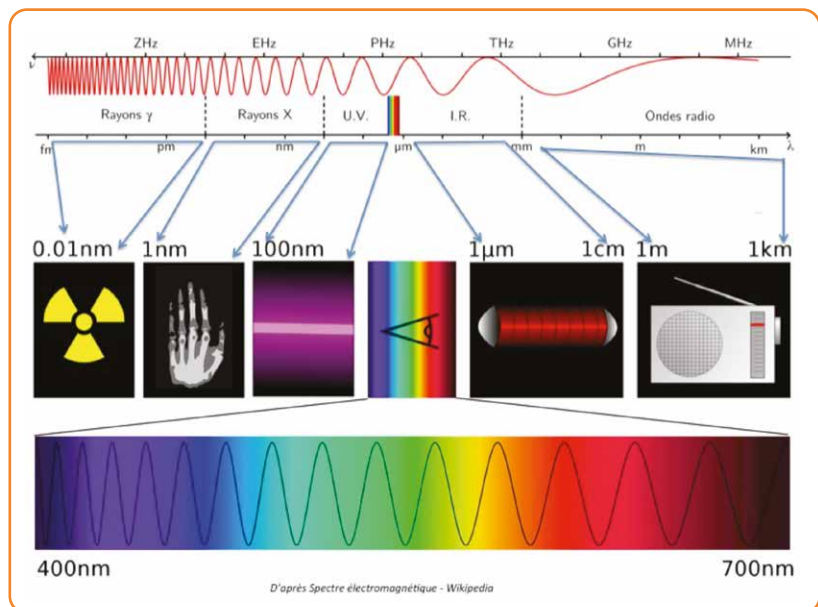


Figure 1 : La lumière est classée parmi les ondes électromagnétiques, dont il existe plusieurs autres types (les ondes radios, les rayons Gamma, les micro-ondes, les rayons X, les infra-rouges, les ultraviolets, etc.). Comme tous les phénomènes périodiques, la lumière est caractérisée par sa fréquence (nombre d'oscillations par seconde), son amplitude (différence entre les pics et les creux) et sa longueur d'onde (distance entre deux pics successifs).

■ Interactions de la lumière

La lumière interagit beaucoup avec la matière. Elle peut être : a) absorbée, b) réfléchi, c) déviée, ou d) émise par la matière.

▶▶▶ Absorption de la lumière

L'absorption de la lumière est un phénomène optique au cours duquel l'énergie lumineuse ou électromagnétique est absorbée par une substance. Un corps qui paraît noir quand on l'éclaire absorbe toute la lumière qui lui parvient et n'en émet aucune. Habituellement, l'énergie lumineuse est transformée en énergie thermique lors de ce phénomène, c'est pourquoi un corps noir, qui absorbe toute la lumière, va avoir tendance à chauffer. En revanche, un corps blanc n'absorbe aucune lumière et, donc, reste à la même température.

▶▶▶ Réflexion de la lumière

Lorsqu'un rayon de lumière rencontre un objet, il rebondit sur lui : on dit que le rayon lumineux est réfléchi. Si la réflexion se fait sur une surface plane, il est possible de prévoir la trajectoire de la lumière après le rebond. En revanche, après réflexion sur une surface non plane, la lumière est diffusée dans toutes les directions.

▶▶▶ Déviation de la lumière

La réfraction de la lumière est le changement de direction de propagation que subit un rayon lumineux lorsqu'il traverse la surface de séparation entre deux milieux de propagation. Si le milieu traversé n'est pas homogène, alors la lumière ne se propage plus en ligne droite.

▶▶▶ Emission de lumière

Lorsque les atomes d'un corps absorbent de l'énergie, sous forme électrique par exemple, alors les atomes sont dans un état dit « excité ». Pour revenir à leur état dit « fondamental », les atomes libèrent le surplus

d'énergie sous forme de chaleur et de radiations lumineuses. Un objet chaud émet toujours de la lumière : en effet, ses particules sont agitées et ce mouvement incessant crée des perturbations du champ électromagnétique et, donc, de la lumière. Si on ne la voit pas, c'est qu'il s'agit de l'infrarouge.

■ Utilisation de la lumière en médecine

■ Les systèmes à rayonnements optiques

Les appareils à rayonnements optiques utilisent la lumière, domaine restreint du spectre des rayonnements électromagnétiques, compris environ entre 400 nm et 1 200 nm (visible + proche infrarouge), plage dans laquelle la peau garde une certaine transparence.

Deux types d'appareils différents peuvent être utilisés : les lasers et les IPL. La densité de puissance s'exprime en W/cm^2 . En tenant compte de la durée de l'exposition, on obtient la densité d'énergie délivrée qui s'exprime alors en J/cm^2 . Les notices des appareils indiquent les valeurs à appliquer sur les régions cutanées à traiter, qui ne concernent pas d'autres zones plus sensibles, en particulier les yeux. Dans le cas de sources lumineuses émettant dans la gamme de longueurs d'onde 500-1 100 nm et pour des durées d'exposition supérieures à 10 s, la valeur de l'exposition maximale permise pour l'œil est de $0,01 W/cm^2$.

■ Peau humaine et lumière

Il est important de considérer l'ensemble des « obstacles » qui vont interférer avec le faisceau de rayonnements avant son absorption par la cible choisie. Les photons subissent en effet de nombreuses interactions

avec les différentes couches de la peau, tant en surface qu'en profondeur et aussi bien au niveau des interfaces que des milieux qu'elles séparent. Ainsi, avant d'être absorbé et de générer un phénomène sélectif, un faisceau émis en surface de la peau aura plusieurs destins :

- dans la couche cornée (*stratum corneum*), les photons sont peu absorbés et la transmission est quasi indépendante de la longueur d'onde dans la fenêtre optique ;
- dans l'épiderme, les photons non absorbés par une cible épidermique (mélanine pour le visible et l'IR, chromophores cellulaires pour les UV) sont peu diffusés et, pour l'essentiel, transmis aux couches inférieures ;
- dans le derme, l'hémoglobine et l'eau des vaisseaux absorbent partiellement les photons et transmettent à l'hypoderme le complément ;
- dans l'hypoderme, riche en graisse blanche, les photons résiduels sont réfléchis vers les couches supérieures. Il s'ensuit une réduction non négligeable de la fraction de l'énergie incidente susceptible d'atteindre ladite cible.

La profondeur de pénétration dépend donc de l'atténuation globale du faisceau, c'est-à-dire de l'importance de la réflexion diffuse en surface de la peau et de l'atténuation globale en profondeur, d'abord par diffusion puis par absorption, le plus souvent par un chromophore.

■ Les IPL (« Intense Pulsed Light », ou lumière pulsée intense)

« IPL » est l'abréviation de « *Intense Pulsed Light* » pour « lumière pulsée intense ».

Cette lumière polychromatique est générée par une lampe à arc Xénon et son domaine spectral d'émission s'étend de l'ultraviolet (UV) au proche infrarouge (IR) [spectre d'une largeur

de 400 à 1 200 nanomètres], contrairement aux sources lasers où le rayonnement est monochromatique. Cette lumière traite chaque zone en distribuant des « flashes » de traitement.

Dans une IPL, un condensateur ou plusieurs condensateurs montés en parallèle, fortement chargés, déchargent très rapidement l'énergie stockée dans une lampe flash. La lumière est générée par une lampe à arc Xénon et, pour sélectionner la partie utile du spectre de ces lampes, des filtres optiques sont présents entre la source Xénon et la zone d'application. La longueur d'onde de coupure des filtres se situe autour de 550-650 nm, car les plus courtes longueurs d'ondes des régions bleue et ultraviolette du spectre sont fortement absorbées par la mélanine épidermique et peuvent brûler la peau du patient en raison de l'importante chaleur déposée dans l'épiderme, voire causer d'autres pathologies cellulaires en lien avec les effets délétères des UV.

Comme pour les lasers, l'adaptation du filtrage utilisé et de la puissance appliquée, en particulier selon le type de peau traitée, est indispensable.

Cinq paramètres clés de l'IPL servent à contrôler la qualité de l'appareillage :

- a) la densité d'énergie (fluence), en rapport avec la durée de fonctionnement revendiquée pour la lampe et le filtre. Un excès de fluence peut aboutir à brûler la peau alors qu'un déficit de fluence peut aboutir à un traitement inefficace ;
- b) la durée de l'impulsion de lumière émise (ou la durée des sous-impulsions dans un train d'impulsions). Une impulsion trop longue peut aboutir à un traitement plus agressif que souhaité, avec des effets indésirables non négligeables ;
- c) la forme de l'impulsion de décharge électrique. Elle peut être

constante (impulsion carrée) ou variable (décharge libre). Elle détermine l'efficacité du rendu spectral et, donc, l'intensité réellement émise par la lampe ;

- d) la gamme spectrale émise. L'exactitude et l'efficacité des filtres et la distribution de l'énergie lumineuse selon la longueur d'onde sont indispensables pour éviter des incidents ou accidents lors du traitement ;
- e) le spectre résolu en temps. Il définit la durée effective d'impulsion pendant laquelle les longueurs d'ondes souhaitées sont délivrées avec une intensité optimale.

■ *Low Level Laser Therapy* et concept de photobiomodulation

La thérapie par photobiomodulation est définie comme l'utilisation d'énergie électromagnétique non ionisante pour déclencher des changements photochimiques dans les structures cellulaires qui sont réceptives aux photons (essentiellement les mitochondries). Au niveau cellulaire, l'énergie de la lumière rouge visible et de la lumière proche infrarouge (NIR) est absorbée par les mitochondries, qui ont pour fonction de produire l'énergie cellulaire (ATP).

Les mitochondries produisent de l'ATP à partir des produits de voies métaboliques telles que le cycle de Krebs, la β -oxydation, ou encore la dégradation des acides aminés. Dans la membrane mitochondriale interne, les électrons issus du NADH et du succinate circulent à travers la chaîne respiratoire jusqu'à réduire une molécule d'oxygène O_2 , ce qui libère une molécule d'eau H_2O . Chaque donneur d'électrons de la chaîne respiratoire transmet ses électrons à un accepteur plus électronégatif que lui selon une cascade de réactions qui se termine par la réduction de l'oxygène, le plus

électronégatif des accepteurs d'électrons de la chaîne respiratoire.

Le transfert d'électrons entre un donneur et un accepteur plus électronégatif libère de l'énergie, grâce à un gradient électrochimique, à travers la membrane mitochondriale interne. Ce gradient électrochimique est ensuite utilisé par l'ATP synthase pour produire de l'ATP.

Utilisation de la lumière pour le traitement du DGM

■ Dysfonctionnements des glandes de Meibomius (DGM)

Le DEWS II de 2017 définit très précisément ce dysfonctionnement. Il s'agit d'une anomalie chronique et diffuse des glandes de Meibomius avec, la plupart du temps, une obstruction des canaux terminaux des glandes et/ou des changements dans la qualité (hyperviscosité) et/ou la quantité de production de meibum. Le DGM est la première cause de sécheresse oculaire par hyperévaporation aqueuse (plus de 80 % des cas).

Le DGM concerne près d'un patient sur trois, qui consulte en ophtalmologie pour des problèmes autres que réfractifs.

■ La meibographie permet le diagnostic d'atrophie des GM

La meibographie est une technique qui nous permet d'évaluer la morphologie des glandes de Meibomius *in vivo*, de manière non invasive et sans désagréments pour le patient.

La plupart des meibographes actuels utilisent la lumière infrarouge pour visualiser directement les structures glandulaires (les glandes apparaissent comme des structures tubulaires de couleur blanche).

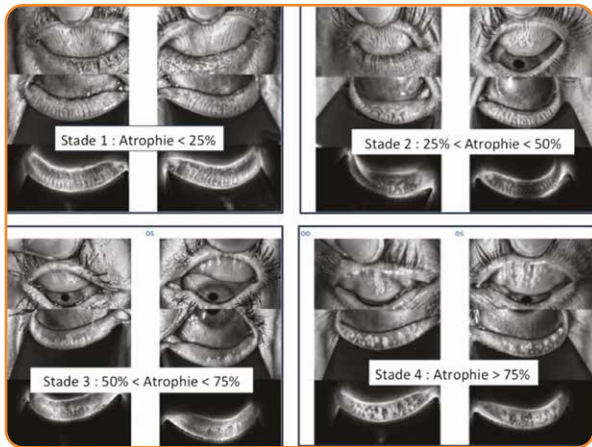


Figure 2 : Classification de l'atrophie meibomienne en quarts à l'aide d'un meibographe Lipiview.

Pour quantifier l'atrophie des GM, on peut utiliser la classification en tiers (stade 1 : atrophie < 33 %, stade 2 : 33 % < atrophie < 66 % et stade 3 : atrophie > 66 %) ou la classification en quarts (stade 1 : atrophie < 25 %, stade 2 : 25 % < atrophie < 50 %, stade 3 : 50 % < atrophie < 75 % et stade 4 : atrophie > 75 %) (Figure 2).

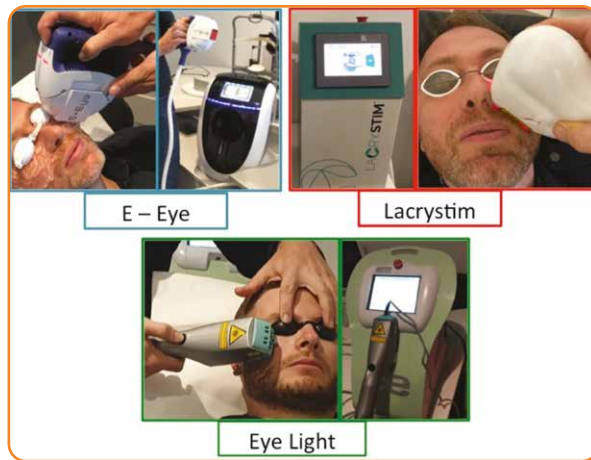
■ L'IPL seule

Depuis moins de 5 ans, l'utilisation de la lumière pulsée pour le traitement des DGM s'est considérablement développée, avec de nombreuses publications internationales.

L'IPL a été introduite en thérapeutique humaine en 1989 par Morgan Gustavson et l'approbation de cette technique par la FDA, américaine, date de 1995. A compter de cette date, l'IPL s'est essentiellement développée en dermatologie pour le traitement de la rosacée, de l'acné, des télangiectasies et autres pathologies cutanées. En 2002 on commence à s'intéresser aux applications en ophtalmologie grâce à la perspicacité de Rolando Toyos. Celui-ci avait constaté que les patients souffrant de rosacée et traités en IPL par sa femme Melissa, médecin esthétique, avaient une amélioration de leur sécheresse oculaire quand elle traitait les télangiectasies de la couperose sur le visage de ses patients et notamment les télangiectasies péri-oculaires. En 2007, le premier appareil d'IPL à usage ophtalmologique était commercialisé.

Jennifer Craig *et al.* ont publié en 2014 la première étude prospective d'un traitement IPL du DGM (en utilisant l'E-eye fabriqué par la société française E-Swin). Par la suite, d'autres études sont venues confirmer l'efficacité et l'innocuité de l'IPL pour traiter la sécheresse oculaire évaporative en lien avec un DGM, en utilisant essentiellement l'IPL Lumenis M22 (Figures 3 et 4).

Figure 3 : Instruments de lumière pulsée distribués en France fin 2019.



Actions de la Lumière Pulsée

- Liquéfaction du Meibum par effet thermique à travers la fine peau des paupières
- Obstruction des télangiectasies du bord libre par absorption de la lumière par les chromophores de l'hémoglobine
- Effet anti bactérien direct (absorption par les chromophores bactériens)
- Diminution des médiateurs inflammatoires de la surface oculaire du réseau vasculaire péri-glandulaire
- Possible action pour soulager les douleurs neurogènes, notamment post LASIK

Figure 4 : Synthèse des actions de l'IPL dans le traitement des DGM.

Les meibographes issus de la technologie Tear Science permettent, en plus, une analyse en transillumination avec un éverseur de paupières muni d'une source de lumière infrarouge donnant des images en « négatif » (les glandes apparaissent

comme des structures tubulaires de couleur noire et les vaisseaux péri-glandulaires sont très bien visualisés, ce qui est indispensable pour quantifier le degré d'inflammation, notamment dans le DGM associé à la rosacée).



Figure 9 : Lipiflow en action au centre ophtalmologique de Barbizon – Pays de Fontainebleau.

■ Combinaison d'IPL avec thérapie pulsée

Plusieurs études sont en cours pour préciser la place exacte de la thérapie séquentielle pulsée automatique (Lipiflow) ou manuelle (iLux) combinée avec la lumière pulsée, pour traiter notamment les formes obstructives et inflammatoires de DGM (Figure 9).

■ Conclusion

Le DGM représente une des, si ce n'est pas la plus fréquente, des pathologies oculaires à laquelle est confronté un ophtalmologiste du XXI^e siècle. La prévalence de la pathologie de la surface

oculaire est considérable dans les centres ophtalmologiques de premier recours. Plusieurs auteurs s'accordent sur un minimum de 30 % des consultations ophtalmologiques, hors réfraction, mais la définition et la classification de la pathologie liée au dysfonctionnement des glandes de Meibomius (DGM) demeurent complexes (TFOS, DEWS II, 2017). Il est donc impératif de pouvoir diagnostiquer et traiter au mieux ce considérable afflux de patients.

En cas de symptômes liés à un DGM, la consultation ophtalmologique doit au minimum permettre l'évaluation de la trophicité meibomienne par une meibographie des paupières inférieures, l'évaluation du degré d'obstruction des glandes à la LAF et la recherche d'une complication cornéenne associée. Si nécessaire, cette première consultation de dépistage sera complétée par une consultation spécialisée en cornée-surface oculaire, beaucoup plus exhaustive, au cours de laquelle pourront être analysés, notamment, le degré d'atrophie meibomienne en meibographie 4 paupières, l'épithélium cornéen en OCT, ainsi que les NIBUT, l'épaisseur de la couche lipidique, la hauteur du ménisque lacrymal, l'osmolarité lacrymale et la qualité du clignement.

L'arsenal thérapeutique et les outils diagnostiques ne cessant de s'enrichir, il nous semble indispensable que les ophtalmologistes soient sensibilisés à la prise en charge moderne de cette pathologie meibomienne qui est potentiellement invalidante en cas de retard diagnostique. Nous avons donc évalué, dans notre centre ophtalmologique de Barbizon-Pays de Fontainebleau, les trois systèmes de traitement du DGM par lumière pulsée disponibles en France en 2020 (l'E-eye du fabricant français E-Swin, distribué par Cristalens, l'Eye-Light du fabricant italien Espansione group, distribué par EBC en France et le Lacrystim, clone du ThermaEye espagnol, distribué par Quantel Médical) ainsi que toutes les combinaisons de traitements possibles (Lipiflow + IPL ; Lipiflow + LLLT ; IPL + mgX ; IPL + LLLT et LLLT + mgX).

A la suite de nos études dans le Centre Ophtalmologique de Barbizon-Pays de Fontainebleau, il nous apparaît indispensable de pouvoir disposer de toute la technologie actuelle pour traiter au mieux la pathologie meibomienne, car en effet c'est la combinaison de plusieurs traitements différents qui permet d'obtenir les meilleurs résultats pour traiter le DGM. ■

Liens d'intérêts : aucun

Pour en savoir plus

- TFOS DEWS II. *Ocular Surface Journal*, juillet 2017 : <http://www.tfosdewsreport.org>
- Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. *Surface Oculaire. Rapport de la SFO 2015. Issy-les-Moulineaux : Elsevier-Masson.*
- Herbaut A et al. Analyse du film lacrymal et évaluation de sa qualité optique : une revue de la littérature. *J Fr Ophtalmol* 2019;42:226-43.
- Dighiero P. Corrélation entre l'atrophie de l'épithélium cornéen et l'atrophie des glandes de Meibomius dans 2 cas de kératocône. *Les cahiers d'Ophtalmologie* 2019;(230):30-3.
- Doan S. Dysfonctionnements meibomiens, faut-il tous les traiter ? *Réalités Ophtalmologiques* 2019;260:12-3.
- Dighiero P, Lachot C. Comment choisir son meibographe en 2019 ? *Réalités Ophtalmologiques* 2019;(265):43-8.
- Anses - Rapport d'expertise collective « appareils à visée esthétique », octobre 2016.
- Dighiero P. Évaluation de 4 Meibographes pour le diagnostic de l'atrophie des glandes de Meibomius. *Les cahiers d'Ophtalmologie* 2019;(232):28-31.
- Dighiero P. Organisation de la consultation de sécheresse oculaire en libéral. *Réflexions Ophtalmologiques* 2019;(229):31-6.
- Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. *The Ocular Surface* 2019;17:104-10.
- Stonecipher K, Potvin R. Low level light therapy for the treatment of recalcitrant chalazia: a sample case summary. *Clin Ophthalmol* 2019;13:1727-33.
- Stonecipher K, Abell TG, Chotiner B, Chotiner E, Potvin R. Combined low level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2019;13:993-9.
- J.C. Rojas, F. Gonzalez-Lima. Low-level light therapy of the eye and brain. *Eye Brain* 2011;3:49-67.
- Liu R, Rong B, Tu P et al. Analysis of cytokines levels in tears and clinical correlations after Intense Pulsed Light Therapy treating meibomian gland dysfunction. *Am J Ophthalmol* 2017;183:81-90.
- Rong B, Tang Y, Liu R et al. Long-term effects of intense pulsed light combined with meibomian gland expression in the treatment of meibomian gland dysfunction. *Photomed Laser Surg* 2018;36:562-7.
- Toyos R, McGill W, Briscoe D. Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; A 3-year retrospective study. *Photomed Laser Surg* 2015;1:41-6.
- Thode A, Latkany R. Current and emerging therapeutic strategies for the treatment of meibomian gland dysfunction (MGD) *Drugs* 2015;75:1177-85.
- Viso E, Rodríguez-Ares MD, Oubiña B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *IOVS* 2012; 53:2601-6.
- Papageorgiou P, Clayton W, Norwood S, Chopra S, Rustin M. Treatment of rosacea with intense pulsed light: significant improvement and long-lasting results. *Br J Dermatol* 2008;159:628-2.
- Craig J, Chen Y, Turnbull P. Prospective trial of intense pulsed Light for the treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:1965-70.
- Vegunta S, Patel D, Shen J. Combination therapy of intense pulsed light therapy and meibomian gland expression (IPL/MGX) can improve dry eye symptoms and meibomian gland function in patients with refractory dry eye: a retrospective analysis. *Cornea* 2016;35:318-22.
- Vora G, Gupta P. Intense pulsed light therapy for the treatment of evaporative dry eye disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2015;26:314-8.
- Jiang X, Lv H, Song H et al. Evaluation of the Safety and Effectiveness of Intense Pulsed Light in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction. *J Ophthalmol* 2016;2016:1910694.
- Dell S, Gaster R, Barbarino S, Cunningham D. Prospective evaluation of intense pulsed light and meibomian gland expression efficacy on relieving signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2017;11:817-27.
- Finis D, Hayajneh J, König C, Borrelli M, Schrader S, Geerling G. Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. *Ocul Surf* 2014;12:146-54.
- Bäumler W, Vural E, Landthaler M, Muzzi F, Shafirstein G. The effects of intense pulsed light (IPL) on blood vessels investigated by mathematical modeling. *Lasers Surg Med* 2007;39:132-39.
- Karu T. Primary and secondary mechanisms of action of visible to near-IR radiation on cells. *J Photochem Photobiol B*. 1999;49:1-17.
- Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci* 2014;5:58-62.
- Smith K. The photobiological basis of low level laser radiation therapy. *Laser Ther* 1991;3:19-24.
- Cuerda-Galindo E, Díaz-Gil G, Palomar-Gallego M, Linares-GarcíaValdecasas R. Increased fibroblast proliferation and activity after applying intense pulsed light 800–1200 nm. *Ann Anat* 2015;198:66-72.
- Kirn T. Intense pulsed light eradicates *Demodex* mites. *Skin Allergy New* 2002;33:37.
- Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern M et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010;16:862-73.
- Byun J, Choi H, Myung K, Choi Y. Expression of IL-10, TGF- β 1 and TNF- α in cultured keratinocytes (HaCaT Cells) after IPL treatment or ALA-IPL photodynamic treatment. *Ann Dermatol* 2009;21:12-7.
- Aragona P, Aguenouz M, Rania L et al. Matrix metalloproteinase 9 and transglutaminase 2 expression at the ocular surface in patients with different forms of dry eye disease. *Ophthalmology* 2015;122:62-71.
- Lubart R, Eichler M, Lavi R, Friedman H, Shainberg A. Low-energy laser irradiation promotes cellular redox activity. *Photomed Laser Surg* 2005;23:3-9.
- Lubart R, Lavi R, Friedmann H, Rochkind S. Photochemistry and photobiology of light absorption by living cells. *Photomed Laser Surg* 2006;24:179-85.
- Huang YY, Chen AH, Carroll J, MR H. Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose Response* 2009;7:358-83.