

Les plasmas non thermiques

Nouvelle stratégie thérapeutique en cancérologie ?

Marc Vandamme^{1,2,3}, Éric Robert³, Stéphanie Lerondel²,
Jean-Michel Pouvesle³, Alain Le Pape^{2,4}

¹ Germitec SAS, 30, rue Mozart,
92110 Clichy, France ;

² CIPA TAAM (Transgénèse et archivage
d'animaux modèles) UPS 44 CNRS,
3, rue de la Férollerie, 45071 Orléans Cedex ;

³ GREMI (Groupe de recherches
sur l'énergétique des milieux ionisés)
UMR-6606 CNRS, université d'Orléans,
14, rue d'Issoudun - BP 6744, 45067 Orléans
Cedex 2, France ;

⁴ Inserm U618, université François Rabelais,
Tours, France.

marc.vandamme@cnrs-orleans.fr

Les plasmas froids

Un plasma, en physique, est un gaz ionisé obtenu par l'excitation de ce gaz *via* un apport d'énergie sous forme thermique, radiative ou électrique. À ce titre, il est considéré comme le 4^e état de la matière. Ce milieu présente, en général, une grande réactivité. En effet, les électrons générés entrent en collision avec les atomes et les molécules de gaz et les activent. Il se produit alors une ionisation. Le plasma contient de nombreuses charges, des radicaux, des molécules excitées, et il génère des rayonnements ultraviolets ainsi qu'un champ électrique transitoire.

Les avancées récentes réalisées dans le développement des plasmas ont conduit à la production de plasmas non thermiques, générés à pression atmosphérique et à température ambiante, au contraire des plasmas thermiques qui sont employés dans l'électro-

cautérisation, l'hémostase ou la section de tissus dont le fonctionnement repose sur l'utilisation de la chaleur. Dans le plasma non thermique, les espèces moléculaires en présence seraient à l'origine de l'activité thérapeutique et la tolérance des tissus traités serait meilleure [1]. Ainsi, le développement des plasmas froids a conduit à l'émergence d'un nouveau champ d'application, appelé « plasma médecine ».

Pour obtenir des plasmas froids, on utilise un courant électrique produit par un générateur haute tension ; celui-ci excite le gaz sélectionné et le fait passer de l'état gazeux à l'état de plasma. Cet état excité du gaz disparaît dès l'arrêt de l'apport de courant. Différentes sources peuvent être utilisées pour générer un plasma froid atmosphérique et permettre une application *in situ*. La plus courante est la décharge à barrière diélectrique

(DBD) qui permet d'exciter le gaz se situant entre le tissu à traiter et la sonde d'application (*Figure 1*). D'autres types de source tels que le plasma *gun* permettent la production de plasma dans des tubes capillaires par excitation d'un gaz rare (hélium ou néon) *via* un courant électrique. Le plasma chemine sur une distance plus ou moins longue jusqu'à la zone à traiter (*Figure 1*) [2]. L'ensemble du dispositif est présenté sur la *Figure 2*. La nature du gaz excité varie : il s'agit soit de l'air ambiant dans le cas de la DBD, soit de gaz noble (argon, hélium, néon) pour le plasma *gun*. Il est aussi possible d'utiliser des mélanges de gaz (par exemple argon avec 5 % d'oxygène), qui permettent d'adapter aux besoins les espèces excitées qui seront formées dans le plasma.

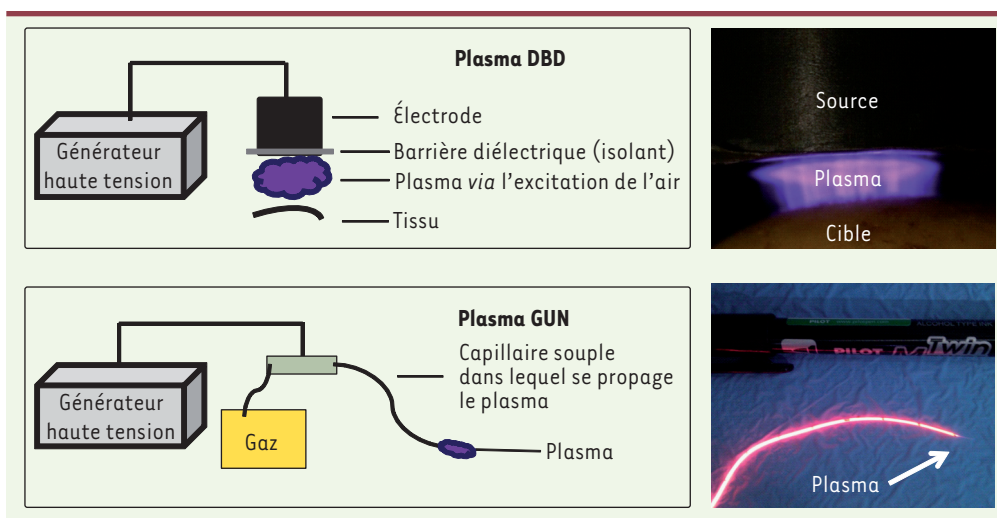


Figure 1. Les deux dispositifs de plasmas froids. En haut, un plasma froid généré par DBD (décharge à barrière diélectrique), la surface de traitement peut être adaptée en fonction de la cible. En bas, le plasma *gun* permet de générer un plasma froid à la sortie de capillaires de différents diamètres permettant d'envisager le traitement de tumeurs difficiles d'accès comme des dysplasies pulmonaires par voie endoscopique.

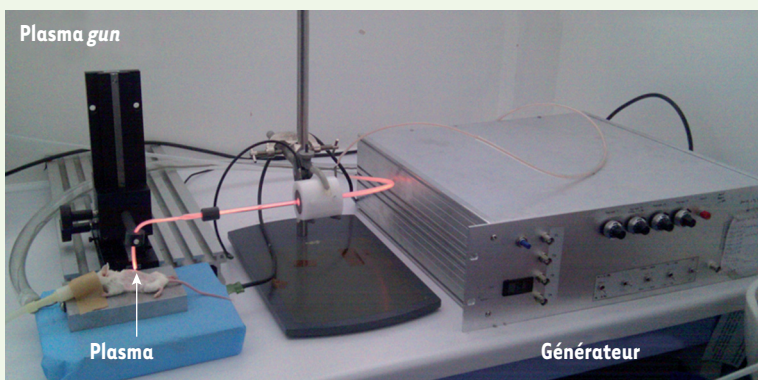


Figure 2. Photo de l'ensemble du dispositif plasma gun.

Applications des « plasmas médecine » en cancérologie

Actuellement, le principal champ d'application du plasma froid est la décontamination : le plasma a en effet une activité sur de nombreuses variétés de souches bactériennes et de virus [3]. La facilité d'utilisation des plasmas froids à pression atmosphérique permet d'envisager leur utilisation pour la décontamination d'instruments médicaux fragiles, mais aussi de tissus vivants¹. Des études de tolérance ont montré qu'à faibles doses (temps de traitement d'environ 1 min), le plasma ne présente aucun danger et peut être appliqué sur la peau sans induire de dommages [4]. Le pouvoir décontaminant du plasma pourrait, entre autres, être utilisé pour la décontamination des mains du personnel médical en milieu hospitalier² [5].

D'autres champs d'application sont explorés comme l'hémostase, ou encore l'amélioration de la cicatrisation. Le plasma, s'il est délivré à forte dose

(temps de traitement d'environ 5 à 6 min), est capable d'induire l'apoptose (mort cellulaire programmée) de cellules cancéreuses *in vitro* [6] et des études aux résultats prometteurs dans le domaine de la cancérologie laissent présager de l'intérêt du plasma comme nouvelle stratégie thérapeutique. Dans un article récemment publié [7], nous avons observé une activité antitumorale significative du plasma froid *in vitro* vis-à-vis de différentes lignées cellulaires cancéreuses et en particulier d'une lignée de cellules de glioblastome humain (U87-MG), très résistantes aux chimiothérapies classiques ainsi qu'à la radiothérapie. L'étude mécanistique de cet effet antitumoral montre que le principal promoteur est la génération d'espèces actives de l'oxygène (ÉAO) - principalement le H_2O_2 ou encore le O_2^- - dans la zone traitée. En effet, l'utilisation d'inhibiteurs de ces espèces montre une annulation des effets antitumoraux. Le plasma agit principalement sur les cellules cancéreuses en induisant des cassures dans l'ADN par l'intermédiaire de ces ÉAO. Comme dans le cas d'autres traitements anticancéreux tels que la radiothérapie, la formation de ces dommages à l'ADN induit l'arrêt de la prolifération des cellules, le cycle cellulaire étant bloqué pendant la tentative de réparation de l'ADN. Dans la plupart des cas, ces cassures sont létales pour les cellules et conduisent à une apoptose

massive ; un tel phénomène a été observé après traitement au plasma. Ces données *in vitro* ont conduit à l'évaluation de l'effet antitumoral du plasma *in vivo*, dans un modèle de greffe sous cutanée de cellules cancéreuses humaines chez la souris *nude*. Préalablement, des études de tolérance ont montré que l'exposition au plasma n'engendrait aucun effet secondaire chez la souris, ni cardiorespiratoire ni cutané [8]. Nous avons confirmé l'effet antitumoral *in vivo*, puisque le traitement quotidien des tumeurs par plasma pendant cinq jours consécutifs permet d'en réduire significativement le volume par rapport aux tumeurs non traitées. Cet effet, observable dès la fin du cycle de traitement, aboutit à une augmentation significative (environ 60 %) de la survie des animaux [9]. Cette réponse résulte en partie d'un arrêt du cycle cellulaire *in vivo* mais également d'une induction d'apoptose dans l'ensemble de la tumeur. Cette étude démontre pour la première fois le potentiel antitumoral *in vivo* des plasmas froids, même si de nombreuses questions restent à élucider : mécanismes d'action, pénétration du plasma, diffusion des ÉAO dans la zone traitée. Ces résultats très encourageants permettent d'envisager le traitement de tumeurs en utilisant un plasma « fibré ». Il est en effet possible de générer des plasmas froids à la sortie d'un tube capillaire de n'importe quel diamètre, et ainsi de pouvoir envisager une application locale, au contact direct de tumeurs particulièrement difficiles d'accès.

Cette approche thérapeutique semble d'autant plus intéressante qu'elle pourra être couplée à la mise en œuvre simultanée de l'imagerie par fluorescence dans le proche infrarouge qui va être exploitable à court terme en imagerie per-opératoire à champ ouvert, ou par fibroscopie ou cœlioscopie [10]. Elle requiert l'utilisation de « sondes intelligentes » couplées à un agent de contraste fluorescent dans le proche infrarouge, et devrait permettre de localiser des biomarqueurs tumoraux

¹ Les Allemands sont en phase I/II d'évaluation du plasma froid pour la décontamination/cicatrisation d'ulcères. Les résultats paraissent prometteurs, la charge bactérienne de la plaie étant diminuée après le traitement ; le plasma semble aussi promouvoir les processus de cicatrisation. Évidemment, il s'agit de doses inférieures à celle que l'on utilise dans le cadre des expérimentations en cancérologie.

² Un prototype est actuellement développé par une équipe américaine et est en cours d'évaluation pour la stérilisation des mains (en milieu hospitalier). Il suffit de passer ses mains quelques secondes dans un plasma pour les décontaminer. Cette approche permet un gain de temps important par rapport au lavage classique pour une efficacité importante.

(protéase du type cathepsine³, intégrines ou antigène tumoral) et donc améliorer la sensibilité et la spécificité de la détection des foyers tumoraux en guidant dans le même temps une application du plasma fibré. Le champ d'application envisagé concerne plus particulièrement les récives colorectales, les tumeurs intracanalaires papillaires du pancréas, les plages de dysplasie oropharyngée ou pulmonaire. Si ce plasma fibré présente effectivement un potentiel antitumoral important, il

³ Par exemple, dans le cancer du côlon, la sonde moléculaire peut être une molécule clivable par la cathepsine B surexprimée par les cellules néoplasiques des muqueuses digestives. La sonde est couplée à un fluorophore dont l'émission infrarouge à 700nm est bloquée sur la molécule intacte, mais émise lorsque la sonde est clivée dans la tumeur.

constituera peut-être dans les années à venir une nouvelle alternative dans la prise en charge de ces pathologies. ♦

Non thermal plasmas, a new strategy in oncology?

CONFLIT D'INTÉRÊTS

M. Vandamme déclare avoir des liens durables ou permanents avec l'entreprise Germitec SAS. E. Robert, S. Lerondel, J.M. Pouvesle, A. Le Pape déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Fridman G, Friedman G, Gutsol A, et al. Applied plasma medicine. *Plasma Process Polym* 2008 ; 5 : 503-33.
2. Robert E, Barbosa E, Dozias S, et al. Experimental study of a compact nanosecond plasma gun. *Plasma Process Polym* 2009 ; 6 : 795-802.
3. Laroussi M. Low temperature plasma-based sterilization: overview and state-of-the-art. *Plasma Process Polym* 2005 ; 2 : 391-400.
4. Dobrynin D, Wu A, Kalghatgi S, et al. Live pig skin tissue and wound toxicity of cold plasma treatment. *Plasma Medicine* 2011 ; 1 : 93-108.
5. Morfill GE, Shimizu T, Steffes B, Schmidt HU. Nosocomial infections-a new approach towards preventive medicine using plasmas. *New J Phys* 2009 ; 11 : 115019-29.
6. Fridman G, Shereshevsky A, Jost MM, et al. Floating electrode dielectric barrier discharge plasma in air promoting apoptotic behavior in melanoma skin cancer cell lines. *Plasma Chem Plasma Process* 2007 ; 27 : 163-76.
7. Vandamme M, Robert E, Lerondel S, et al. ROS implication in a new antitumor strategy based on non-thermal plasma. *Int J Cancer* 2011, 23 juin (online).
8. Vandamme M, Robert E, Pesnel S, et al. Antitumor effect of plasma treatment on U87 glioma xenografts: preliminary results. *Plasma Process Polym* 2010 ; 7 : 264-73.
9. Vandamme M, Robert E, Dozias S, et al. Response of human glioma U87 xenografted on mice to non thermal plasma treatment. *Plasma Medicine* 2011 ; 1 : 27-43.
10. Frangioni JV. In vivo near-infrared fluorescence imaging. *Curr Opin Chem Biol* 2003 ; 7 : 626-34.



[Le CNRS](#) | [Annuaire](#) | [Mots-Clefs CNRS](#) | [Autres sites](#)

CNRS Formation Entreprises

du 22 au 24 mai 2012 **Ethique, comportement, bien-être animal**
à TOURS (37)

du 29 mai au 1er juin 2012 **Phylogénie moléculaire**
à MONTPELLIER (34)

du 4 au 6 juin 2012 **Application du dichroïsme circulaire à l'étude des molécules biologiques**
à GIF SUR YVETTE (91)

du 4 au 8 juin 2012 **Initiation théorique et expérimentale aux techniques de clonage et de biologie moléculaire**
à ORSAY (91)

du 4 au 7 juin 2012 **Agents pathogènes et confinement de niveau 3**
à MONTPELLIER (34)

du 5 au 7 juin 2012 **Dépendance aux substances pharmacologiques : initiation aux techniques d'analyse comportementale chez les petits rongeurs**
à POITIERS (86)

du 18 au 22 juin 2012 **PCR quantitative en temps réel**
à ORSAY (91)

du 18 au 22 juin 2012 **Initiation théorique et pratique aux techniques de base de la biologie moléculaire**
à TOULOUSE (31)

Centre de ressources en formation
Un besoin de formation particulier ?
N'hésitez pas à nous consulter

Catalogue, programmes et inscriptions : 01 69 82 44 55 - <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>