

**Programme**

Doctorat en génie biomédical

**Sujet de recherche**

L'utilisation du plasma froid pour les thérapies contre le cancer

**LAURA BOURET**

laura-melanie.bouret@polymtl.ca

## Combattre le cancer avec du plasma froid

**Les propriétés du plasma froid suscitent actuellement un vif intérêt dans le domaine de la recherche médicale au Québec, en particulier dans la recherche de futures thérapies contre le cancer. En effet, le plasma froid a la capacité d'induire la mort des cellules cancéreuses et d'inhiber leur propagation dans le corps. Il agit sans endommager les cellules saines environnantes et donc sans produire les effets secondaires associés aux traitements conventionnels tels que la radiothérapie et la chimiothérapie.**

Le cancer était responsable de plus d'un décès sur quatre (28,2 %) au Canada en 2019<sup>1</sup> et d'un décès sur six dans le monde en 2018<sup>2</sup>. Certaines sources prédisent même une augmentation du nombre de cas de cancer dans le monde à 29,4 millions par année en 2040, ce qui représente une hausse de plus de 60 % par rapport à 2018<sup>3</sup>. Ces statistiques parlent d'elles-mêmes et justifient la nécessité d'améliorer non seulement la qualité de vie des personnes atteintes, mais aussi l'efficacité et le caractère personnalisable des traitements anticancéreux actuels.

La radiothérapie et la chimiothérapie, bien qu'efficaces, détruisent les cellules cancéreuses et les cellules saines environnantes, provoquant ainsi de nombreux effets secondaires chez les patientes et les patients<sup>4</sup>. Dans certains types de cancers, les cellules cancéreuses résistent même aux traitements conventionnels. Le retrait de la tumeur par chirurgie est parfois envisagé et peut nécessiter une reconstruction si une trop grande portion du tissu sain doit être enlevée. À l'inverse, une chirurgie incomplète peut laisser intacte une partie des cellules cancéreuses, entraînant éventuellement une réapparition du cancer<sup>5</sup>. Le développement de nouvelles thérapies efficaces et ciblées s'avère donc essentiel pour mieux combattre le cancer.

Devant les lacunes des approches conventionnelles, le traitement par plasma froid apporte un espoir, puisqu'il offre une action complémentaire aux thérapies antitumorales actuelles. Par exemple, en raison de sa précision et de son action sélective vis-à-vis des cellules

cancéreuses, le plasma pourrait être utilisé à la suite du retrait d'une tumeur par chirurgie pour traiter les tissus restants<sup>6</sup>. Le plasma pourrait également être employé pour traiter des zones tumorales difficiles d'accès (p. ex., le poumon par **endoscopie \***)<sup>7</sup> ou même des zones où une intervention est dangereuse pour la santé ou la survie du patient ou de la patiente (p. ex., dans le cerveau, pour éviter de détruire un nombre trop important de cellules saines, ou près d'une artère, là où une chirurgie serait trop risquée)<sup>8</sup>.

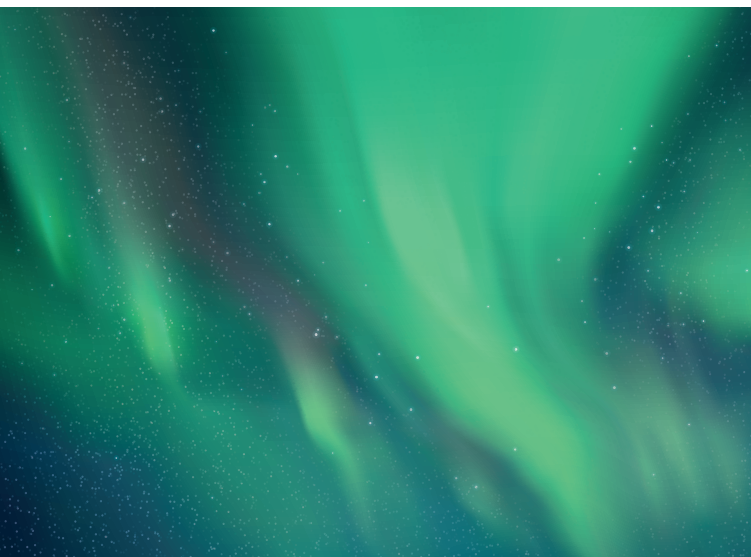
### Comprendre le plasma

Le plasma est un état de la matière constitué d'un mélange de particules chargées qui ont été dissociées sous l'effet de la température. Il diffère du plasma sanguin, qui correspond à la partie liquide du sang qui transporte entre autres les nutriments, les hormones et les déchets dans le corps humain. Parfois appelé « le quatrième état de la matière », le plasma n'est ni liquide, ni gazeux, ni solide.

Deux types de plasmas se distinguent selon leurs températures et leurs niveaux d'énergie : les plasmas chauds et les plasmas froids<sup>9</sup>. En général, lorsque la température est élevée dans un plasma, le niveau

**\* Endoscopie :** procédure médicale non invasive permettant de visualiser l'intérieur d'une cavité corporelle ou d'un organe à l'aide d'un tube optique équipé d'un système d'éclairage.

## « Sur Terre, le plasma chaud peut se présenter sous forme d'éclairs ou d'aurores boréales dans l'atmosphère, ou même sous forme d'étoiles dans l'Univers. »



d'énergie des **atomes\*** et des **électrons\*** est également élevé, ce qui se traduit par un transfert d'énergie plus important entre les particules. Dans les plasmas chauds, les particules (atomes et électrons) ont des températures et des niveaux d'énergie élevés. En revanche, dans les plasmas froids, les températures et les niveaux d'énergie observés sont plus bas. Cette différence peut s'expliquer par l'analogie simplifiée suivante : si une balle de ping-pong est envoyée sur une cible, elle risque fortement de rebondir et donc de ne pas transférer son énergie, contrairement à une boule de billard. Dans les plasmas froids, les atomes ont une masse plus importante que les électrons, mais des niveaux d'énergie plus faibles. Ils se comportent comme des boules de billard, tandis que les électrons se comportent comme des balles de ping-pong rebondissantes<sup>10</sup>.

Sur Terre, le plasma chaud peut se présenter sous forme d'éclairs ou d'aurores boréales dans l'atmosphère, ou même sous forme d'étoiles dans l'Univers. De son côté, le plasma froid peut être touché par l'être humain, car sa température est inférieure à 40 °C<sup>11</sup>. Bien qu'il ne soit pas exactement « froid », il l'est déjà bien plus que le plasma chaud qui se trouve à la surface du Soleil, lequel peut atteindre des millions de degrés Celsius. Les tissus humains tolèrent le plasma froid utilisé dans le domaine

médical. Celui-ci peut donc être appliqué directement sur les cellules et les tissus d'une personne sans causer de dommages collatéraux.

### Une formation caractéristique

De manière générale, le plasma se forme lorsqu'une quantité d'énergie (électrique, thermique ou même radiative) suffisante est apportée à un gaz et entraîne une **ionisation\***. La formation du plasma froid ne nécessite pas de température et d'énergie élevées pour ioniser le gaz, ce qui n'est pas le cas pour le plasma chaud<sup>12</sup>. Le plasma froid peut être formé à partir d'un gaz noble comme l'hélium ou l'argon, qui sont tous deux inertes, c'est-à-dire qu'ils ne réagissent pas avec d'autres composés, ou à partir de l'air, qui contient également des gaz inertes comme l'azote et l'argon<sup>13</sup>.

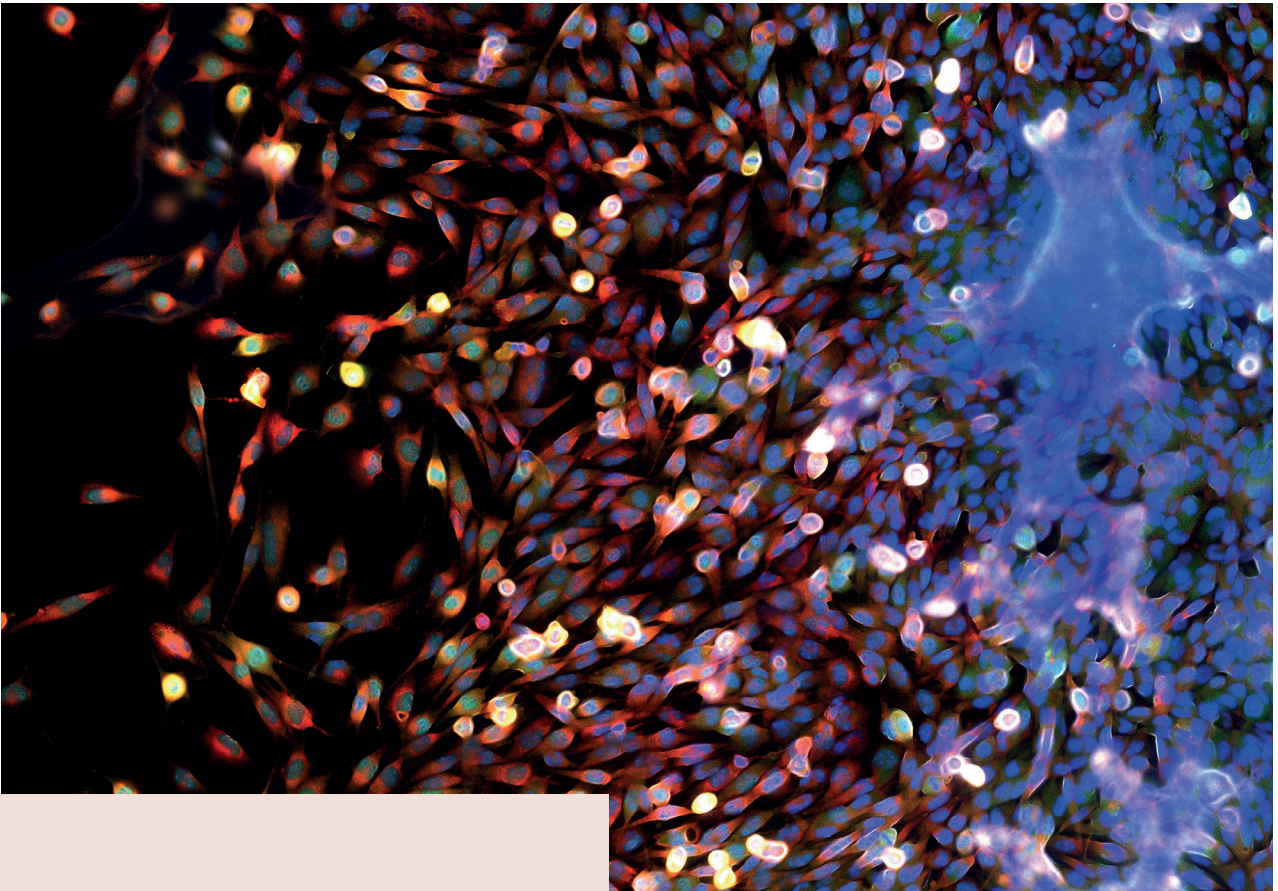
L'interaction entre les ions du plasma et les molécules auxquelles ils sont exposés (surface ou atmosphère environnante) génère des espèces chimiques réactives et des **radicaux libres\***. Des espèces chimiques réactives de l'oxygène (ROS) comme le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), et des espèces réactives de l'azote (RNS) comme le nitrite (NO<sub>2</sub>-), sont des exemples de radicaux libres qui peuvent causer des dommages cellulaires en oxydant

**\* Atomes** : éléments de base à partir desquels est formée la matière. Les atomes contiennent des particules appelées protons (chargés positivement), neutrons (non chargés) et électrons (chargés négativement). Les protons et les neutrons se trouvent dans le noyau de l'atome et les électrons autour du noyau.

**\* Électrons** : particules qui tournent autour du noyau de l'atome et qui ont une charge négative.

**\* Ionisation** : processus qui permet de transformer des atomes ou des molécules neutres en ions positifs ou négatifs par l'ajout ou la suppression de charges électriques.

**\* Radicaux libres** : atomes ou molécules instables et de durée de vie courte qui peuvent réagir avec d'autres molécules pour se stabiliser et ainsi provoquer des réactions en chaîne, ce qui peut causer des dommages dans le corps.



« L'effet antitumoral du plasma froid est plus important sur les cellules cancéreuses que sur les cellules saines environnantes. »

des molécules biologiques comme les **protéines\*** et les **lipides\***. La quantité d'espèces chimiques produite dépendra du type de gaz, de sa pression et de sa densité<sup>14</sup>. Des mélanges de gaz peuvent aussi être utilisés selon les espèces chimiques ciblées pour le traitement médical<sup>15</sup>.

### Une action anticancéreuse

De nombreuses études **in vitro\*** et **in vivo\*** menées sur différents types de cellules cancéreuses (p. ex., du côlon, du cerveau<sup>16</sup> et du pancréas<sup>17</sup>) ont démontré que le plasma froid entraînait un arrêt du cycle cellulaire

et, par conséquent, de la prolifération des cellules cancéreuses<sup>18</sup>. Le plasma réduirait aussi l'adhérence des cellules cancéreuses à leur micro-environnement, et leur migration dans le corps de la personne<sup>19</sup>. Cet effet antitumoral du plasma froid est plus important sur les cellules cancéreuses que sur les cellules saines environnantes<sup>20</sup>. Deux raisons peuvent expliquer cette différence de sensibilité des cellules au plasma. D'une part, la composition des espèces chimiques oxydatives induites par le traitement par plasma et leur interaction avec le tissu biologique déclenche des réactions biochimiques différentes dans les cellules

**\* Protéines :** éléments de base du corps qui permettent de construire et de réparer les muscles et les tissus. Les protéines sont composées de petites unités appelées « acides aminés ».

**\* Lipides :** molécules présentes dans le corps humain qui servent à stocker de l'énergie, à réguler les hormones et à protéger les organes.

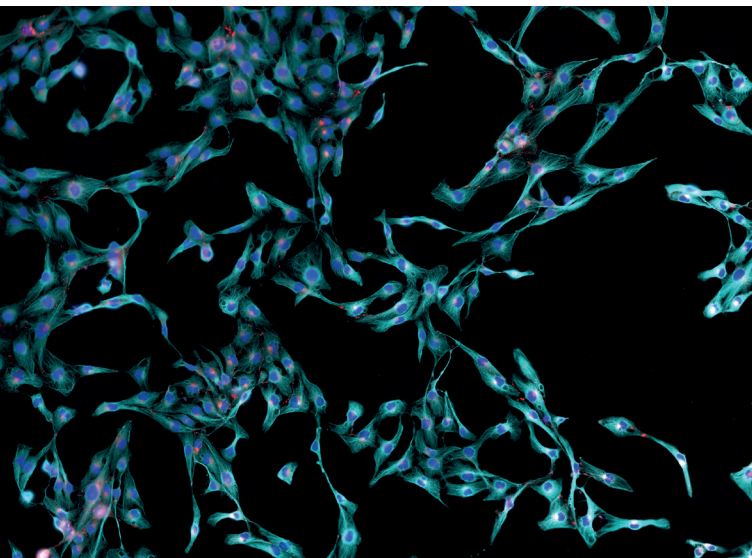
**\* Études in vitro :** études menées dans un environnement contrôlé, comme un laboratoire, pour étudier les effets de traitements sur des cellules ou des tissus en dehors d'un organisme vivant.

**\* Études in vivo :** études menées dans des organismes vivants qui permettent d'observer les effets d'un traitement sur l'ensemble du corps.



## SANTÉ

cancéreuses et dans les cellules saines en raison de leurs caractéristiques biologiques propres. D'autre part, les cellules cancéreuses et les cellules saines ont une composition cellulaire différente, ce qui peut également influencer leur sensibilité respective au traitement par plasma<sup>21</sup>.



Le plasma influence aussi la communication entre les cellules, de même que la communication de la cellule avec le milieu environnant<sup>22</sup>. Il interagit avec certaines molécules clés telles que les intégrines<sup>23</sup>, des molécules responsables de l'adhérence des cellules au support structurel appelé « matrice extracellulaire ». Cette interaction entre le plasma et les intégrines entraîne une diminution de la propagation des cellules cancéreuses vers d'autres régions du corps humain<sup>24</sup>.

### Un dosage crucial

La réaction des tissus au traitement par plasma dépend de la dose administrée (intensité, durée, type de gaz, fréquence des cycles de traitement)<sup>25</sup>. Au cours d'une exposition de courte durée au plasma froid, le tissu subit un **stress oxydatif** pouvant mener à la régénération de tissus endommagés. Cet effet du plasma s'observe lorsqu'il est utilisé dans la guérison des plaies. Lors d'une exposition de longue durée au plasma, au contraire, le stress oxydatif peut provoquer la mort des cellules, effet recherché dans le traitement contre le cancer<sup>26</sup>.

Les espèces chimiques réactives ROS et RNS induites par le plasma jouent un rôle particulièrement important dans la mort sélective des cellules cancéreuses<sup>27</sup>. D'emblée, les cellules ont déjà recours à des mécanismes de régulation anti-oxydatifs internes. Or, des études ont démontré que les cellules cancéreuses présentent une quantité d'espèces oxydatives internes plus élevée que les cellules saines<sup>28</sup>. Le traitement par plasma pourrait ainsi dépasser le seuil à partir duquel une cellule devient incapable

de réguler le stress oxydatif, ce qui induit sa mort. Avec le bon dosage de plasma, ce seuil serait alors dépassé pour les cellules cancéreuses et non pour les cellules saines<sup>29</sup>.

D'autres mécanismes ont été identifiés pour expliquer l'action sélective du plasma sur les cellules cancéreuses. L'interaction entre les molécules oxydantes (ROS) et nitrantes (RNS), ainsi qu'avec des protéines<sup>30</sup> et lipides<sup>31</sup> du tissu biologique, se trouve être l'un de ces mécanismes. Le traitement par plasma peut, par exemple, créer des pores dans la membrane cellulaire, ce qui facilite le passage des espèces chimiques oxydatives et augmente la sensibilité des cellules cancéreuses au traitement<sup>32</sup>. Bien que ces pores puissent être créés à la fois dans les cellules saines et dans les cellules cancéreuses, la composition des protéines et des lipides varie entre ces deux types de cellules, ce qui pourrait expliquer leur sensibilité différente au plasma. Les cascades de réactions chimiques et biologiques, de même que les mécanismes en jeu dans l'interaction plasma-tissu, sont cependant complexes et nécessitent encore davantage de recherches. En effet, la détection des espèces réactives, et en particulier des radicaux, reste un défi, en raison de leur forte réactivité et de leur courte durée de vie<sup>33</sup>.

### Un traitement prometteur

Bien que considérée comme prometteuse, la technologie du plasma froid demeure assez récente et ne peut pas remplacer les traitements traditionnels actuellement disponibles pour guérir les patientes et les patients atteints de cancer. Des recherches montrent un effet bénéfique important associé à la combinaison des thérapies conventionnelles contre le cancer, par exemple la chimiothérapie, et du traitement par plasma<sup>34</sup>. Le plasma froid pourrait également retarder la croissance de certaines tumeurs. Cependant, il n'est pas efficace contre tous les types de cancer, et certaines cellules cancéreuses semblent même y résister. Une complète rémission reste à prouver.

Au cours des prochaines années, une meilleure compréhension des mécanismes du traitement par plasma froid permettra de déterminer le dosage approprié selon la situation. Ce faisant, le traitement par plasma froid s'ajoutera à l'arsenal des thérapies contre le cancer, offrant ainsi des options moins invasives et plus personnalisables aux besoins des malades. Toutes et tous pourront alors bénéficier d'un traitement moins contraignant et plus ciblé contre certaines tumeurs, tout en ressentant moins d'effets secondaires qu'avec les traitements anticancéreux conventionnels<sup>35</sup>. ©

**\* Stress oxydatif** : processus qui peut endommager les cellules du corps et qui survient lorsque des molécules instables, appelées « radicaux libres », réagissent avec d'autres atomes ou molécules dans l'organisme.