Principes scientifiques du traitement par plasma froid

La médecine du plasma (ou médecine plasmatique) est un domaine pluridisciplinaire qui s'est très rapidement développé ces dernières années. Alors que les cas d'antibiorésistance se multiplient, de nouvelles formes de traitements sont nécessaires de toute urgence. Le plasma froid à pression atmosphérique (PFPA) représente ainsi une alternative physique sans effets secondaires.

Le PFPA se compose d'air ionisé sous tension et contient à la fois des composants physiques et chimiques. Selon la pression à laquelle un plasma est créé, il sera classé comme un plasma basse pression, à pression atmosphérique/normale ou haute pression. Il peut ensuite être subdivisé en plasma froid ou chaud en fonction de la température du gaz[1,2].

Les plasmas chauds sont largement utilisés en chirurgie HF pour la coagulation, la dévitalisation et l'ablation des tissus[3]. Les tissus sont alors chauffés à 50–80 °C. Les plasmas froids à pression atmosphérique (PFPA) ont une température inférieure à 40 °C[4,5] et peuvent donc être utilisés pour stériliser du matériel sensible, mais aussi directement sur le patient pour un traitement externe[6].

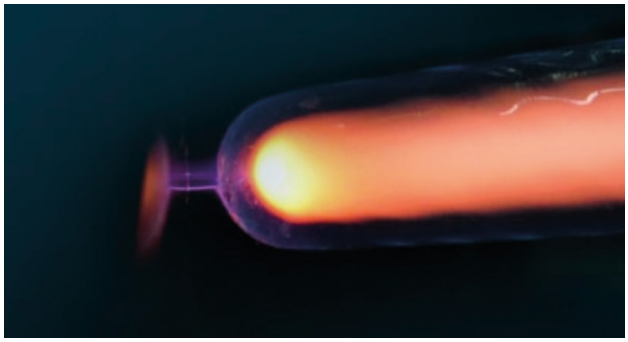

Fig. 1 : Pont de plasma filamentaire (technique de plasma froid direct)

La technologie de génération du plasma froid

Pour ioniser un gaz neutre à l'état de plasma, on peut utiliser l'excitation thermique, l'énergie électrique ou l'énergie rayonnante[3]. L'énergie électrique est principalement utilisée pour l'excitation de plasmas à usage médical[5,7].

Il existe de nombreuses techniques différentes pour générer du plasma froid à pression atmosphérique (PFPA), les trois plus courantes étant les suivantes :

- Les **sources à plasma directes :** Le plasma est généré entre l'électrode et les tissus du patient (le patient sert de contre-électrode). Ainsi, le patient est en contact direct avec le plasma et les courants de conduction qui s'en dégagent. Les technologies les plus utilisées dans cette catégorie sont les sources DBD (décharge à barrière diélectrique)[5]. L'électrode est protégée par une couche isolante (diélectrique). Le verre, le quartz, l'émail ou le plastique sont souvent utilisés comme diélectriques. Un flux de plasma est créé en même temps qu'un courant électrique alternatif à haute fréquence, de l'appareil vers la peau du patient. Malgré des tensions élevées, seul un très faible courant de conduction traverse l'isolation diélectrique, ce qui explique pourquoi la température du plasma en résultant augmente à peine[3]. Grâce à ce traitement direct, les particules chargées entrent en contact avec les tissus ou les bactéries, ce qui entraîne une destruction bactérienne plus rapide[8]. Cela permet aussi bien de traiter des petites zones que des zones plus étendues.

- Les **sources à plasma indirectes :** Il s'agit de systèmes fermés dans lesquels le patient n'a aucun contact direct avec le plasma généré entre les électrodes. Les systèmes les plus courants sont

sous forme de jets de plasma. Les électrodes nécessaires à la génération de plasma sont disposées dans ou sur un embout. Un gaz passe à travers l'embout. Le gaz est alors ionisé en appliquant une haute tension aux électrodes. Le plasma est soufflé hors de l'embout en tant qu'effluent avec le flux de gaz[3], mais presque aucun courant électrique n'est alors transporté jusqu'au patient[9]. Ce système ne permet que de traiter de petites surfaces.

– Les **systèmes hybrides** (également appelés « décharge de corona silencieuse » ou « effet corona ») combinent les avantages des systèmes directs et indirects. Ils utilisent par exemple une électrode en treillis métallique reliée à la terre, qui a une résistance électrique beaucoup plus faible que les tissus[5]. Cette électrode (qui prend souvent la forme d'un coussinet en mousse) doit être placée directement sur la peau afin que le courant passe par ce milieu intermédiaire au lieu de traverser le corps. L'avantage de ces systèmes est qu'ils permettent de traiter des surfaces plus étendues[9]. Toutefois, il est nécessaire de changer de milieu intermédiaire à chaque patient.

En principe, ces trois variantes sont comparables en termes d'application pratique et d'effets. Lorsqu'ils sont utilisés correctement, tous ces appareils ne provoquent aucune douleur et peuvent être utilisés sur des patients non sédatés. Les durées de traitement sont de l'ordre de quelques minutes, selon la taille de la zone à traiter. La seule différence réside dans l'action en profondeur : les sources de plasma froid directes atteignent par exemple la couche basale de l'épiderme ainsi que les couches sous-jacentes[10], ce qui n'est pas forcément le cas des systèmes indirects[11].

Mécanismes d'action du traitement par plasma froid

Les différents effets biologiques des PFPA reposent sur les effets synergiques[12] des composants du plasma. Le plasma froid médical à usage thérapeutique se compose notamment d'ions, d'électrons, d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote (ERO et ERN), de rayonnement UV, de champs électriques et de molécules réactives. Entre autres mécanismes, les ERO et ERN (comme l'ozone et le peroxyde d'hydrogène) générées pendant le traitement par PFPA détruisent les micro-organismes[13]. Les cellules animales environnantes ne sont pas endommagées, car les ERO se forment également lors de la cicatrisation naturelle des plaies. Les cellules disposent donc de mécanismes de protection pour compenser le stress oxydant[4,14,15,16]. Le puissant effet antiseptique des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote qui se forment à la surface et dans les tissus ne pose aucun problème de résistance[17,18] et permet d'obtenir une importante action en profondeur jusqu'à la couche basale de l'épiderme. Le PFPA est donc idéal pour éliminer les biofilms nocifs[19] et les bactéries multirésistantes[11] de la peau et des plaies.

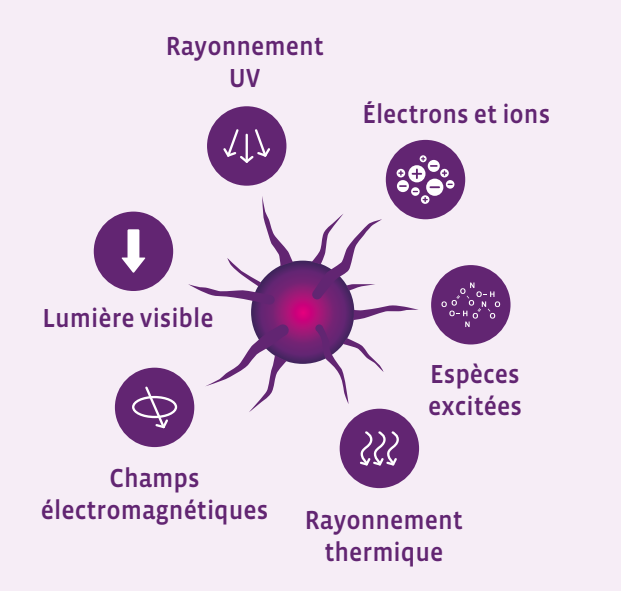

Fig. 2 : Les composants du plasma

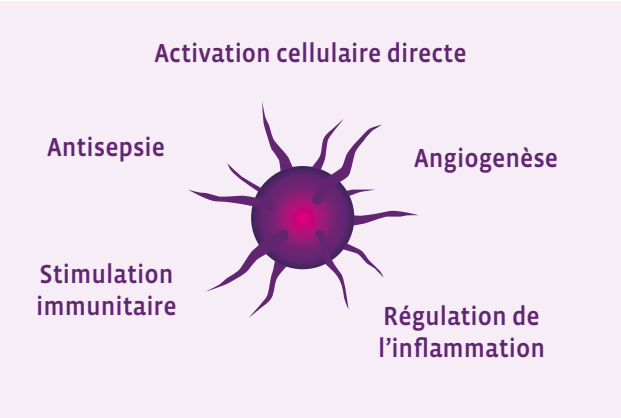

Fig. 3 : Les effets du plasma

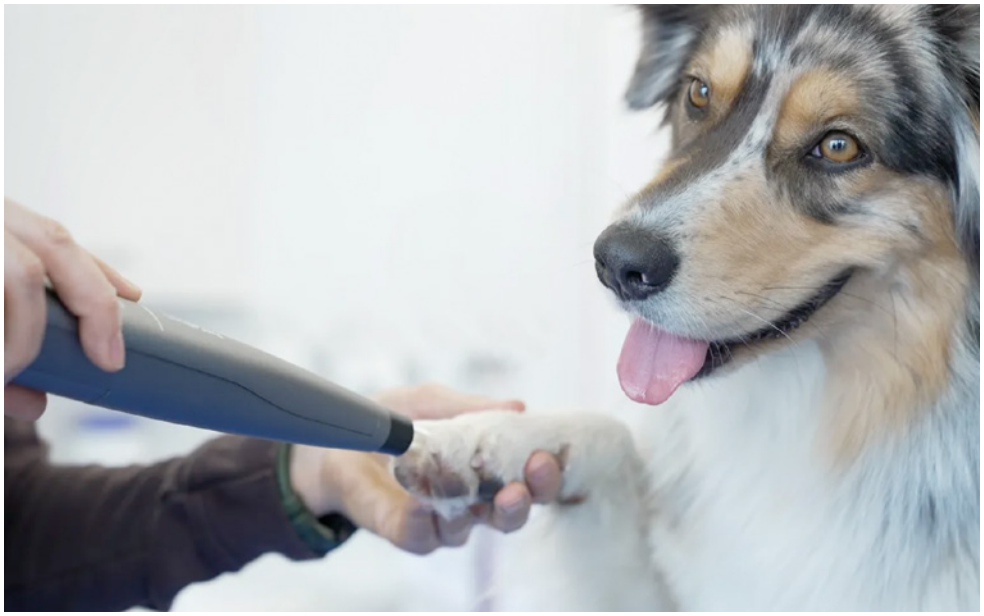

Fig. 4 : Application de PFPA sur un chien

Les principes d'action comprennent de nombreux autres aspects, qui améliorent notamment la cicatrisation des plaies :

- Une hyperémie immédiate et persistante se produit avec la formation de nouveaux vaisseaux sanguins[20,21], une oxygénation améliorée[22] et une microcirculation intensifiée[22,23].

- Le pH est réduit à un niveau propice à la cicatrisation[23].

- On observe une prolifération accrue[14] des cellules directement stimulées et une communication cellulaire améliorée, ce qui entraîne un effet bénéfique sur les inflammations[14,21] et les processus de cicatrisation[14,20,21,24].

- La cicatrisation est favorisée par l'effet de débridement généré[24].

- L'augmentation du flux sanguin[22] et l'amélioration de la structure cellulaire[14] permettent également une revitalisation et une réduction des cicatrices.

- Les impulsions électromagnétiques transmises aux tissus peuvent en outre réduire la douleur et entraîner un relâchement musculaire par neurostimulation.

Ce qu'il faut retenir

Tous les effets dépendent de la dose de plasma et de la durée du traitement. Il est ainsi possible d'observer des effets stimulants, inhibiteurs ou nocifs sur les cellules et les tissus[4,6,14]. Cependant, ce dernier effet peut être recherché en cas d'hypergranulation des plaies ou dans le traitement palliatif des néoplasies, car une apoptose peut être induite de manière ciblée[25].

Dans de nombreux cas, le traitement par plasma froid peut au moins être administré en complément de l'antibiothérapie, jusqu'à parfois la rendre obsolète[26]. Ses hautes performances en matière de désinfection[27] et de cicatrisation des plaies[14,20,21,24] ne doivent pas être laissées inexploitées. En présence d'une affection sous-jacente, celle-ci doit être traitée pour éviter une rechute.

Simple d'application, cette technique peut également être exécutée par des assistantes et assistants en médecine vétérinaire.

Bibliographie

1. Lackmann JW, Bandow JE. Inactivation of microbes and macromolecules by atmospheric-pressure plasma jets. Appl Microbiol Biotechnol 2014; 98: 6205 – 6213
2. Wiegand C, Elsner P. Plasmamedizin – Kaltes Plasma zur Behandlung von Hautinfektionen. Akt Dermatol 2017; 43: 339–345
3. Tiede R, Helmke A, Wandke D, Viöl W, Emmert S. PlasmaDerm®: kaltes Atmosphärendruckplasma als Spitzeninnovation, in: Spitzenforschung in der Dermatologie. Innovationen und Auszeichnungen 2015, hrsg. von der ALPHA Informations-GmbH, Lampertheim 2015, S. 70 – 80
4. Weltmann K-D, Metelmann H-R, von Woedtke T. Low temperature plasma applications in medicine. Europhysics News (EPN) 47(5-6): 39-42, 2016. DOI: 10.1051/epn/2016507
5. Gay-Mimbrera J, Garcia MC, Isla-Tejera B, Rodero-Serrano A, Garcia-Nieto AV, Ruano J. Clinical and Biological Principles of Cold Atmospheric Plasma Application in Skin Cancer. Adv Ther. 2016 Jun;33(6):894-909. PMID: 27142848. doi: 10.1007/s12325-016-0338-1
6. Haertel B, von Woedtke T, Weltmann K-D, Lindequist U. Non-thermal atmospheric-pressure plasma possible application in wound healing. Biomol Ther (Seoul). 2014 Nov;22(6):477-90. PMID: 25489414. doi: 10.4062/biomolther.2014.105
7. Kalghatgi S, Kelly CM, Cerchar E, Torabi B, Alekseev O, Fridman A, Friedman G, Azizkhan-Clifford J. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells. PLoS One. 2011 Jan 21;6(1):e16270. PMID: 21283714. doi: 10.1371/journal.pone.0016270
8. Fridman G, Brooks AD, Balasubramanian M, Fridman A, Gutsol A, Vasilets VN, Ayan H, Friedman G. Comparison of direct and indirect effects of non-thermal atmospheric-pressure plasma on bacteria. Plasma Process Polym. 2007;4:370–5
9. Kong MG, Kroesen G, Morfill G, Nosenko T, Shimizu T, van Dijk J, Zimmermann JL. Plasmamedizin: an introductory review. New Journal of Physics 11. 2009, 115012. doi: 10.1088/1367-2630/11/11/115012
10. Ding C, Huang P, Feng L, Jin T, Zhou Y, He Y, Wu Z, Liu Y. Immediate intervention effect of dielectric barrier discharge on acute inflammation in rabbit's ear wound, AIP Advances 10. 2020, 025008. doi: 10.1063/1.5139953
11. Maisch T, Shimizu T, Li Y-F, Heinlin J, Karrer S, Morfill G, Zimmermann J. Decolonisation of MRSA, S. aureus and E. coli by cold-atmospheric plasma using a porcine skin model in vitro. PloS One. 2012;7(4):e34610. PMID: 22558091. doi: 10.1371/journal.pone.0034610
12. Laroussi M. Low temperature plasma-based sterilization: overview and state-of-the-art. Plasma Processes and Polymers 2, 2005, 391–400
13. Joshi SG, Cooper M, Yost A, Paff M, Ercan UK, Fridman G, Friedman G, Fridman A, Brooks AD. Nonthermal dielectric-barrier discharge plasma-induced inactivation involves oxidative DNA damage and membrane lipid peroxidation in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Mar;55(3):1053-62. PMID: 21199923. doi: 10.1128/AAC.01002-10
14. von Woedtke T, Schmidt A, Bekeschus S, Wende K, Weltmann K-D. Plasma medicine: a field of applied redox biology. In Vivo. Jul-Aug 2019;33(4):1011-1026. PMID: 31280189. doi: 10.21873/invivo.11570
15. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000 Dec;279(6):L1005-28. PMID: 11076791. doi: 10.1152/ajplung.2000.279.6.L1005
16. Fridman G, Friedman G, Gutsol A, Shekhter AB, Vasilets VN, Fridman A. Applied Plasma Medicine. Plasma Process. Polym. 2008, 5, 503-533. doi: 10.1002/ppap.200700154
17. Isbary G, Heinlin J, Shimizu T, Zimmermann JL, Morfill G, Schmidt H-U, Monetti R, Steffes B, Bunk W, Li Y, Klaempfl T, Karrer S, Landthaler M, Stolz W. Successful and safe use of 2 min cold atmospheric argon plasma in chronic wounds: results of a randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2012 Aug;167(2):404-10. PMID: 22385038. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10923.x
18. Matthes R, Assadian O, Kramer A. Repeated applications of cold atmospheric pressure plasma does not induce resistance in Staphylococcus aureus embedded in biofilms. GMS Hyg Infect Control. 2014 Sep 30;9(3):Doc17. PMID: 25285261. doi: 10.3205/dgkh000237
19. Cornell KA, Benfield K, Berntsen T, Clingerman J, Croteau A, Goering S, Moyer D, Provost M, White A, Plumlee D, Oxford JT, Browning J. A Cold Atmospheric Pressure Plasma Discharge Device Exerts Antimicrobial Effects. Int J Latest Trends Eng Technol. 2020 Jan;15(3):036-41. PMID: 32219149
20. Chatraie M, Torkaman G, Khani M, Salehi H, Shokri B. In vivo study of non-invasive effects of non-thermal plasma in pressure ulcer treatment. Sci Rep. 2018 Apr 4;8(1):5621. PMID: 29618775, doi: 10.1038/s41598-018-24049-z
21. Schmidt A, von Woedtke T, Vollmar B, Hasse S, Bekeschus S. Nrf2 signaling and inflammation are key events in physical plasma-spurred wound healing. Theranostics. 2019, 9, 1066–1084
22. Schmidt A, Liebelt G, Striesow J, Freund E, von Woedtke T, Wende K, Bekeschus S. The molecular and physiological consequences of cold plasma treatment in murine skin and its barrier function. Free Radic Biol Med. 2020 Dec;161:32-49. PMID: 33011275, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.026
23. Heuer K, Hoffmanns MA, Demir E, Baldus S, Volkmar CM, Röhle M, Fuchs PC, Awakowicz P, Suschek CV, Opländer C. The topical use of non-thermal dielectric barrier discharge (DBD): nitric oxide related effects on human skin. Nitric Oxide. 2015 Jan 30;44:52-60. PMID: 25435001. doi: 10.1016/j.niox.2014.11.015
24. Kramer A, Hubner N-O, Weltmann K-D, Lademann J, Ekkernkamp A, Hinz P, Assadian O. Polypragmasia in the therapy of infected wounds – conclusions drawn from the perspectives of low temperature plasma technology for plasma wound therapy. GMS Krankenhaushyg Interdiszip. 2008 Nov 3;3(1):Doc13. PMID: 20204115
25. Kramer A, Hübner N-O, Assadian O, Below H, Benkhai H, Bröker B, Ekkernkamp A, Weisenbeiss W, Hammann A, Hartmann B, Heidecke C-D, Hinz P, Koban I, Koch S, Kocher T, Lademann O, Lerch M, Maier S, Matthes R, Müller G, Partecke I, Rändler C, Weltmann K-D, Zygmunt M. Chancen und Perspektiven der Plasmamedizin durch Anwendung von gewebekompatiblen Atmosphärendruckplasmen (Tissue Tolerable Plasmas, TTP). GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär 2009, Vol. 4(2), ISSN 1863-5245
26. Nosenko T, Shimizu T, Morfill GE. Designing plasmas for chronic wound disinfection. New Journal of Physics 11. 2009, 115013. doi: 10.1088/1367-2630/11/11/115013
27. Fridman G, Shereshevsky A, Peddinghaus M, Gutsol A, Vasilets V, Brooks A, Balasubramanian M, Friedman G, Fridman A. Bio-Medical Applications of Non-Thermal Atmospheric Pressure Plasma. 37th AIAA Plasmadynamics and Lasers Conference. 2006. San Francisco, California