

# La médecine et l'agriculture au plasma

Claire Douat

Maître de conférences

*GREMI, Université d'Orléans, France*

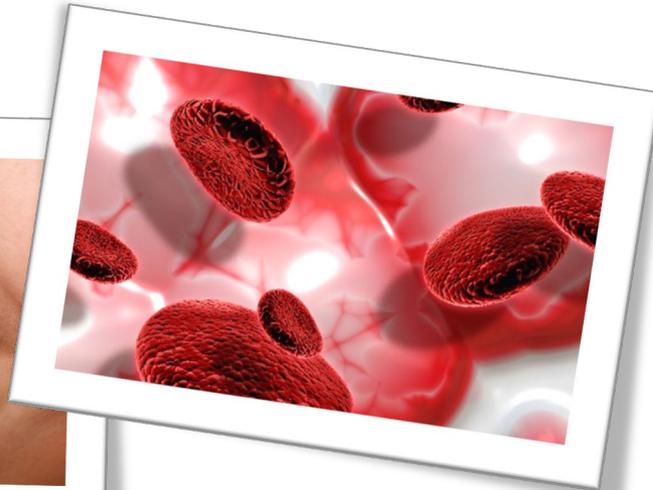


# Plasma medicine

*What is it ?*

**Disinfection**  
**Cancer treatment**  
**Skin diseases**  
**Dentistry**  
**Blood coagulation**

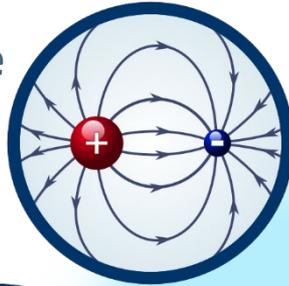
...





# Pourquoi les plasmas sont-ils attractifs?

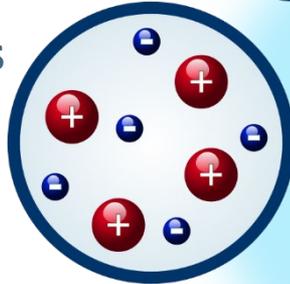
Champ électrique



Courant



Espèces chargées



Température  
( $T_i$ ,  $T_g$ ,  $T_e$ )

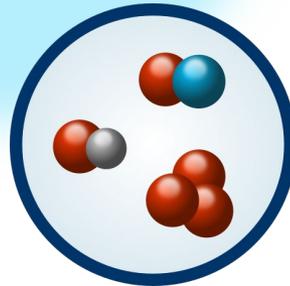


Plasma

Photons (UV – visible – IR)

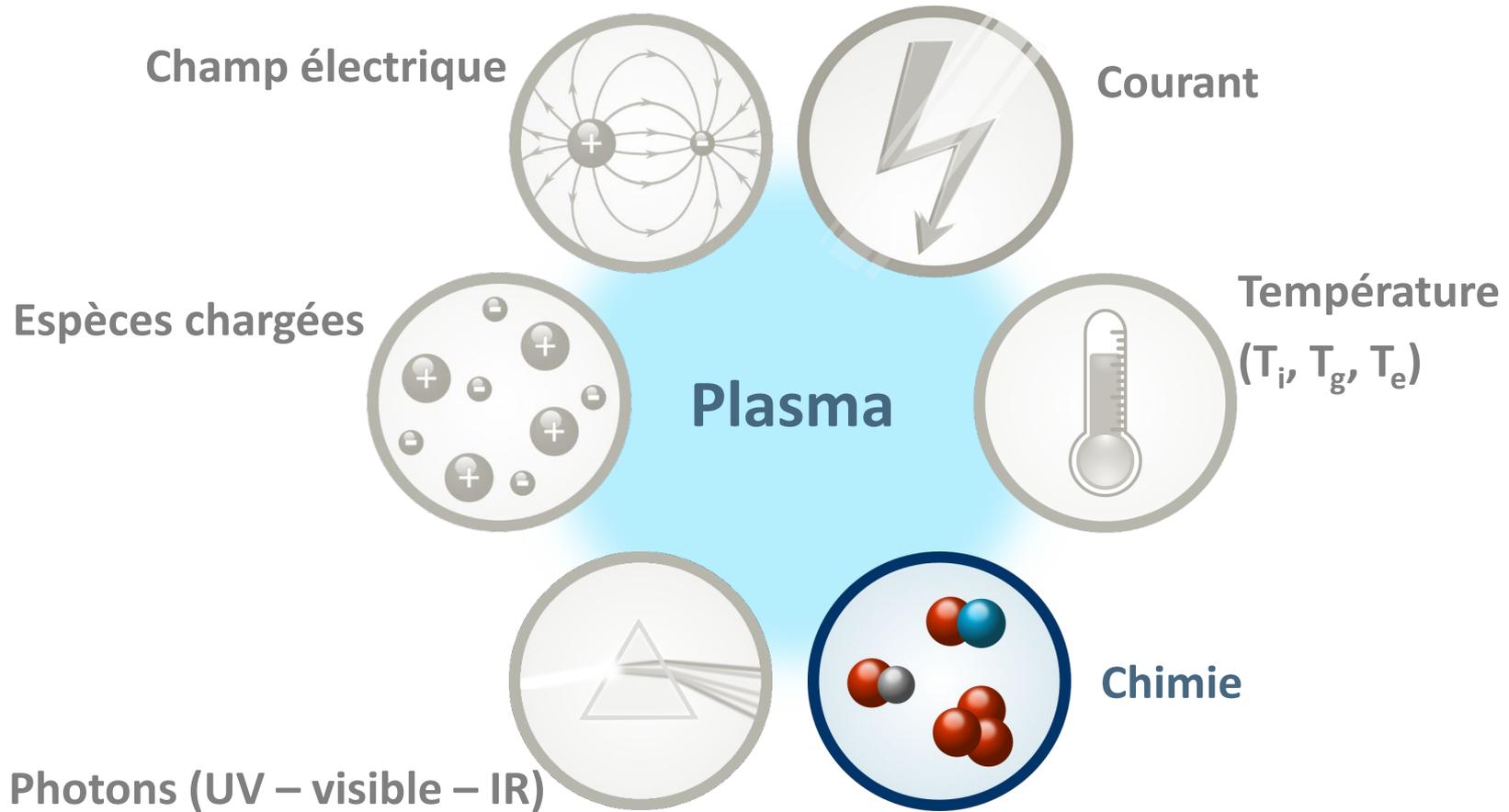


Chimie



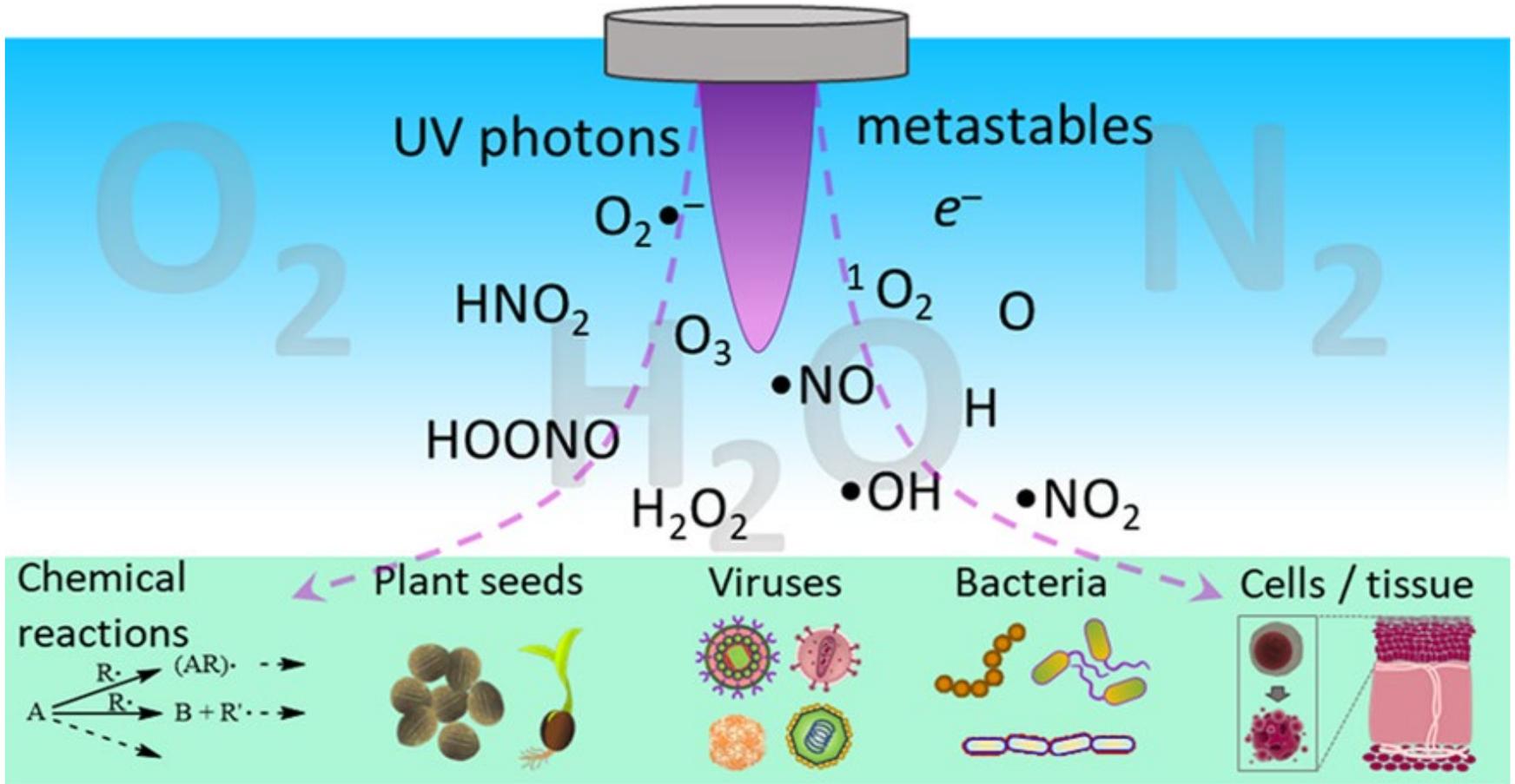


# Pourquoi les plasmas sont-ils attractifs?





# Chimie



Gorbanev *et al*, Anal. Chem., 2018, 90 (22), 13151–13158



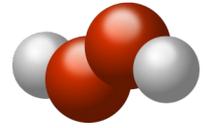
# Chimie

## RONS: Reactive Oxygen and Nitrogen Species

Espèce chimique stable



$O_2^{\bullet -}$  (l'ion superoxyde)



$H_2O_2$  (Peroxyde d'hydrogène)

Comme OH, mais avec une plus grande durée de vie.



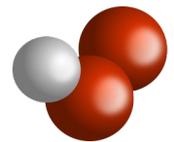
$OH^{\bullet}$  (Hydroxyle)

Oxydant, bactéricide, induit la mort cellulaire

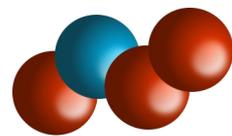


$O_3$  (Ozone)

Oxydant, bactéricide, induit la mort cellulaire



$HO_2^{\bullet}$  (Hydroperoxyde)

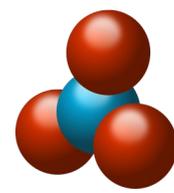


$ONOO^-$  (Peroxynitrite)



$O_2^1\Delta_g$  (Oxygène singulet)

Antibactérien (cytotoxique), anti-tumoral

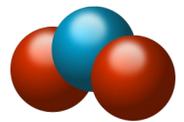


$NO_3^-$  (L'ion nitrate)



$NO^{\bullet}$  (Monoxyde d'azote)

Vasodilatateur, bactéricide, régulateur de la mort cellulaire, régulateur de l'angiogenèse, anti et pro-inflammatoire (dépend de la concentration)



$NO_2^{\bullet}$  (Dioxyde d'azote)



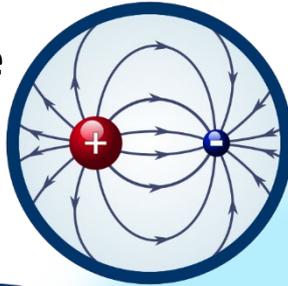
$CO$  (Monoxyde de Carbone)

Anti-inflammatoire, vasodilatateur, anti-apoptotique



# Pourquoi les plasmas sont-ils attractifs?

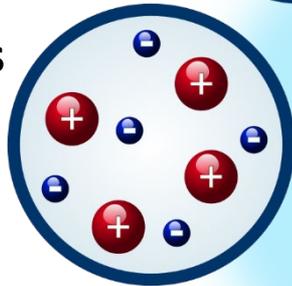
Champ électrique



Courant



Espèces chargées



Plasma

Température  
( $T_i$ ,  $T_g$ ,  $T_e$ )



Chimie



Photons (UV – visible – IR)

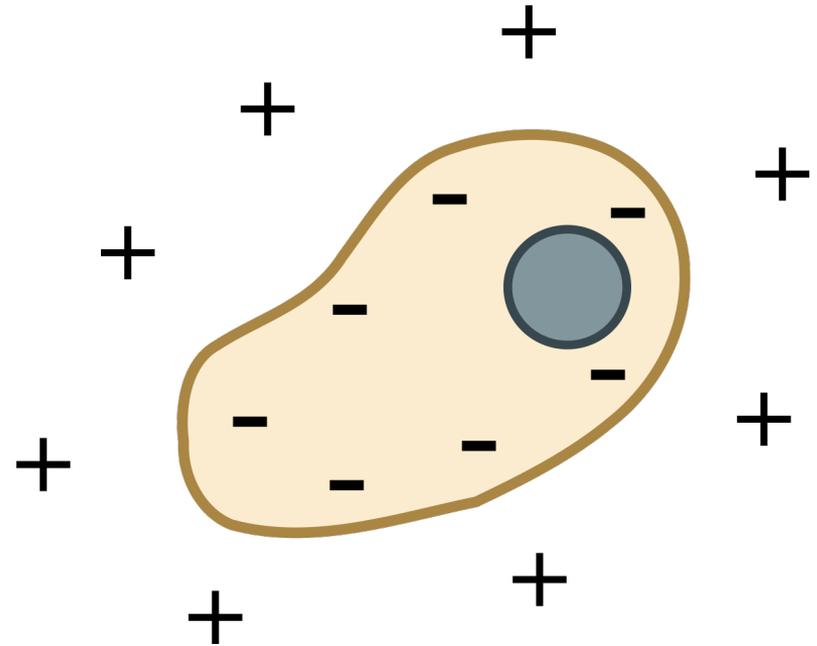




# Champ électrique et espèces chargées

## Différence de potentiel:

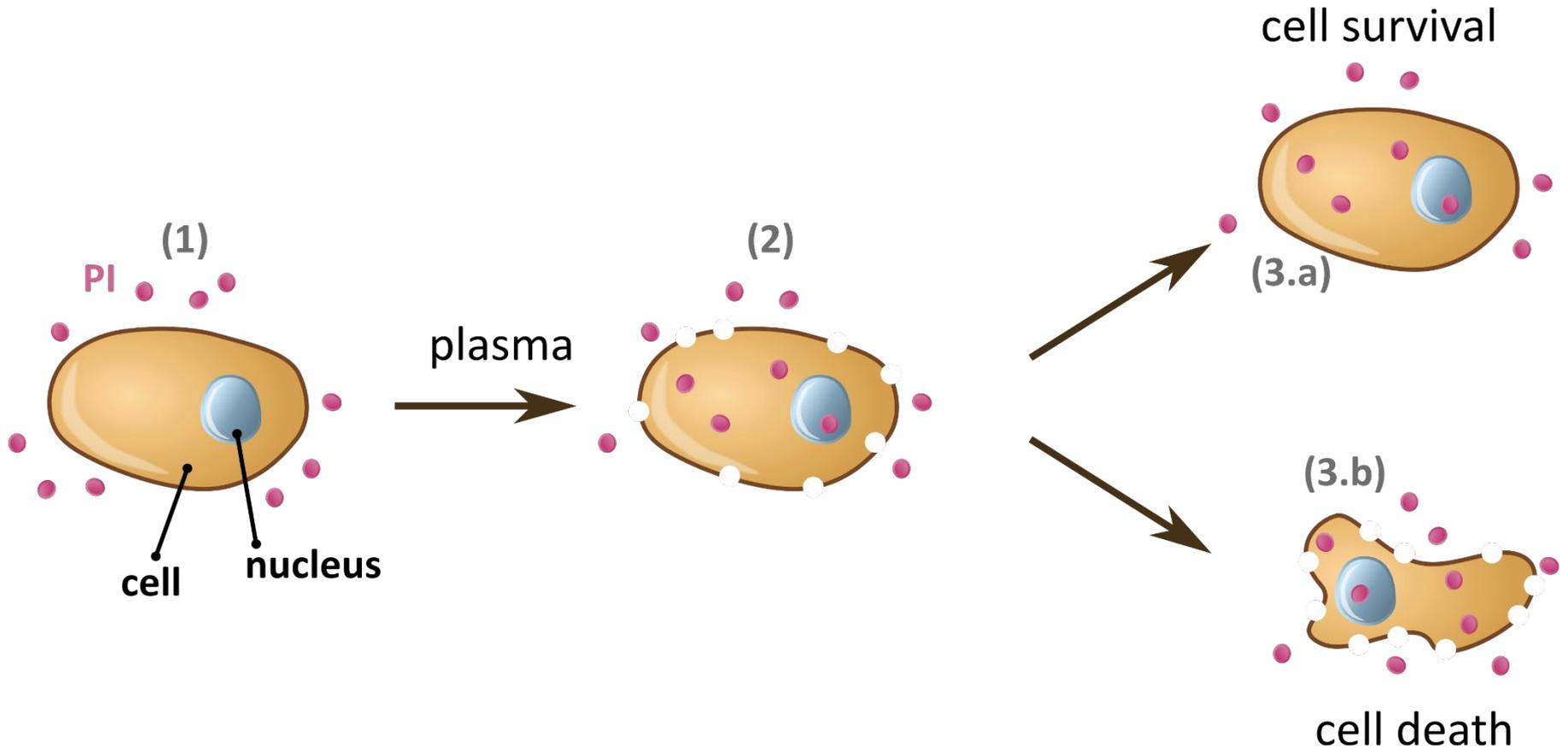
- Différence de potentiel électrique transmembranaire due au **courant ionique** la traversant constamment.
- l'ion potassium ( $K^+$ ) et l'ion sodium ( $Na^+$ )
- $\Delta V = -60 \text{ mV}$
- Epaisseur de la membrane =  $1 \mu\text{m}$
- $E = 60 \text{ kV / m} = 600 \text{ V/cm}$



In streamer head,  $E = 10 - 100 \text{ kV/cm}$

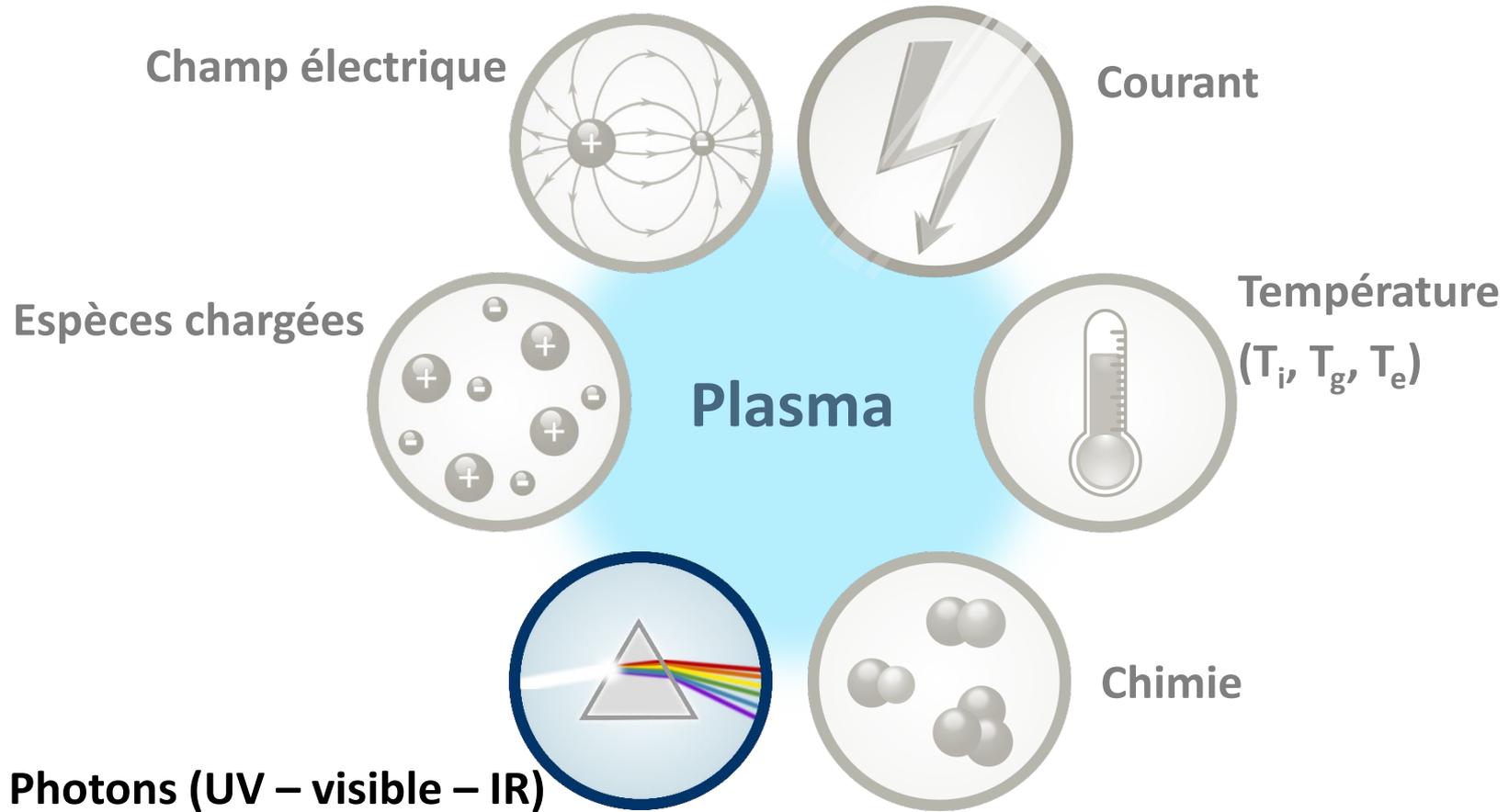


# Champ électrique et espèces chargées





# Pourquoi les plasmas sont-ils attractifs?





# Radiation | UV

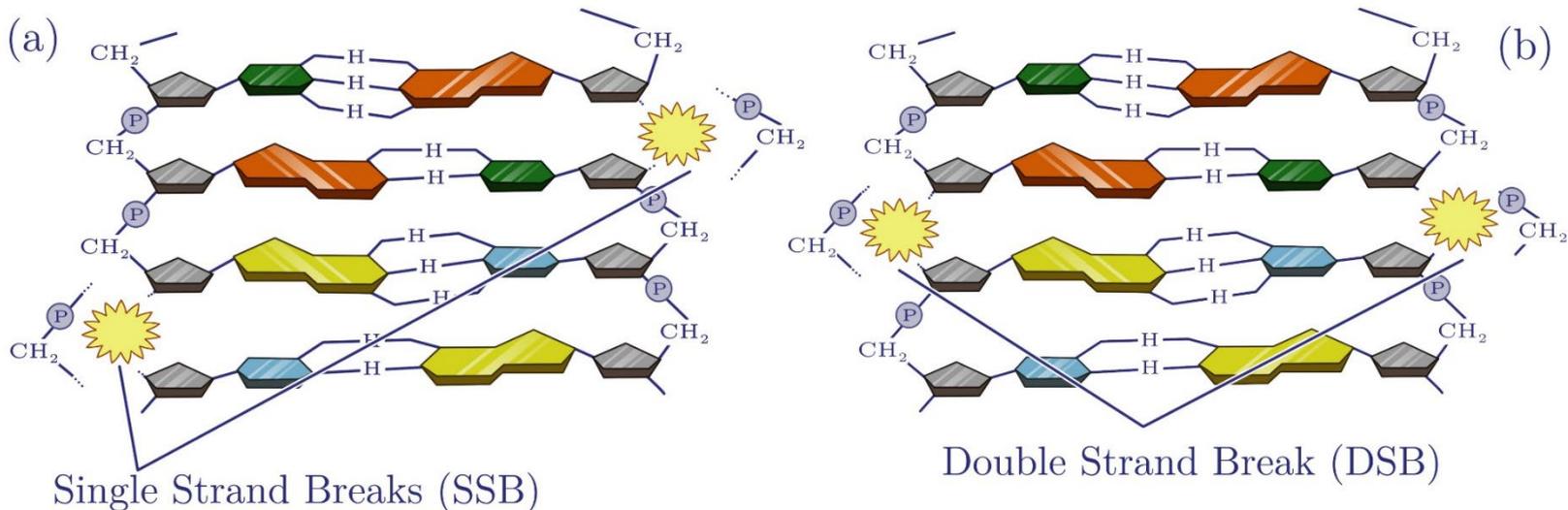
**UV** : entre 100 et 400 nm = 3 à 12 eV.

Max absorption par l'ADN : **254 nm**

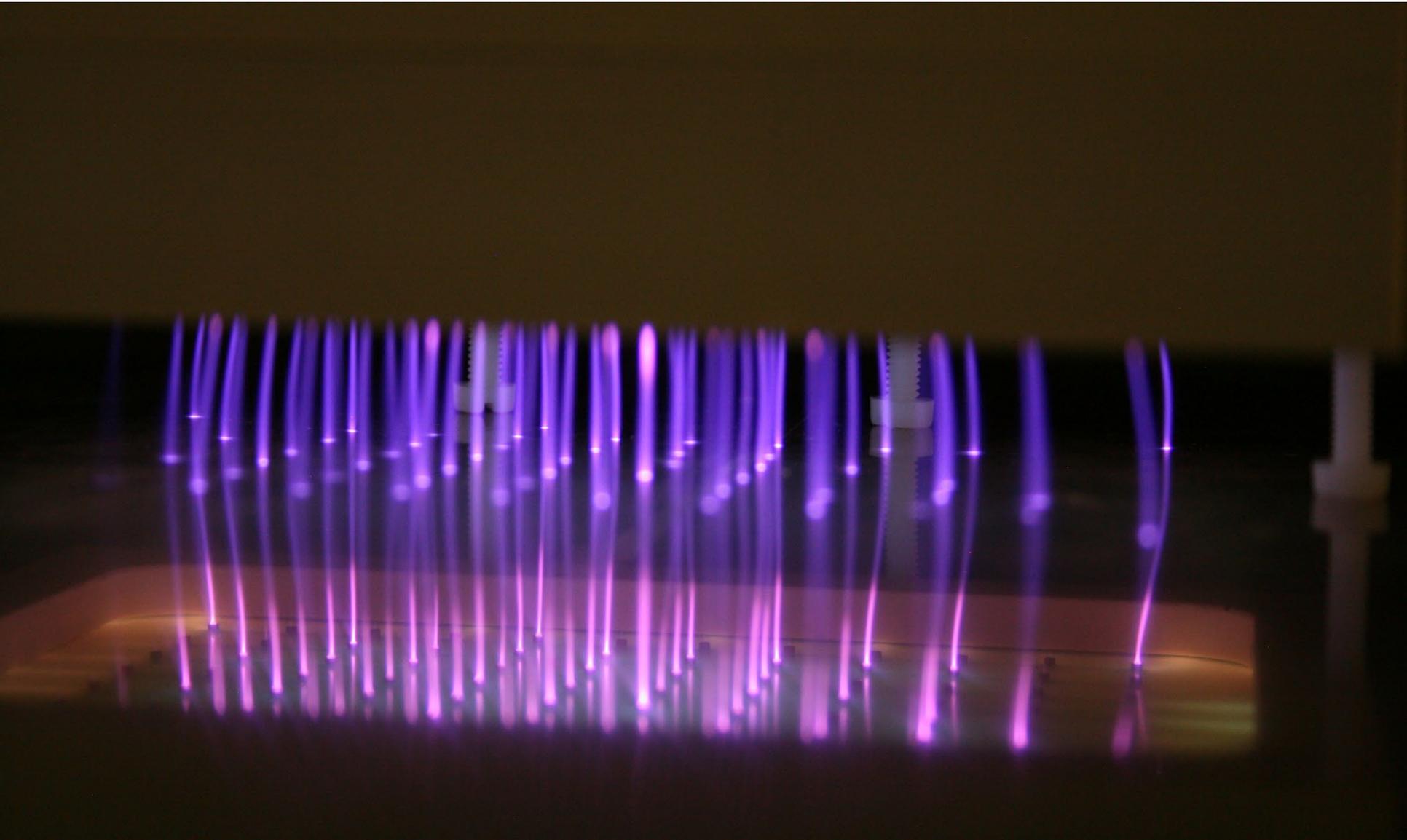
**UV A (315 – 400 nm) et UV B (280 – 315 nm)** : création de liaisons covalentes entre deux pyrimidines (bases nucléiques de l'ADN) => ADN inactif

**UVC (100 – 280 nm)** : création de liaison simple et double brin.

Les UV représentent le mécanisme dominant de l'action bactéricide des plasmas à basse pression, ce qui est rarement le cas à pression atmosphérique.

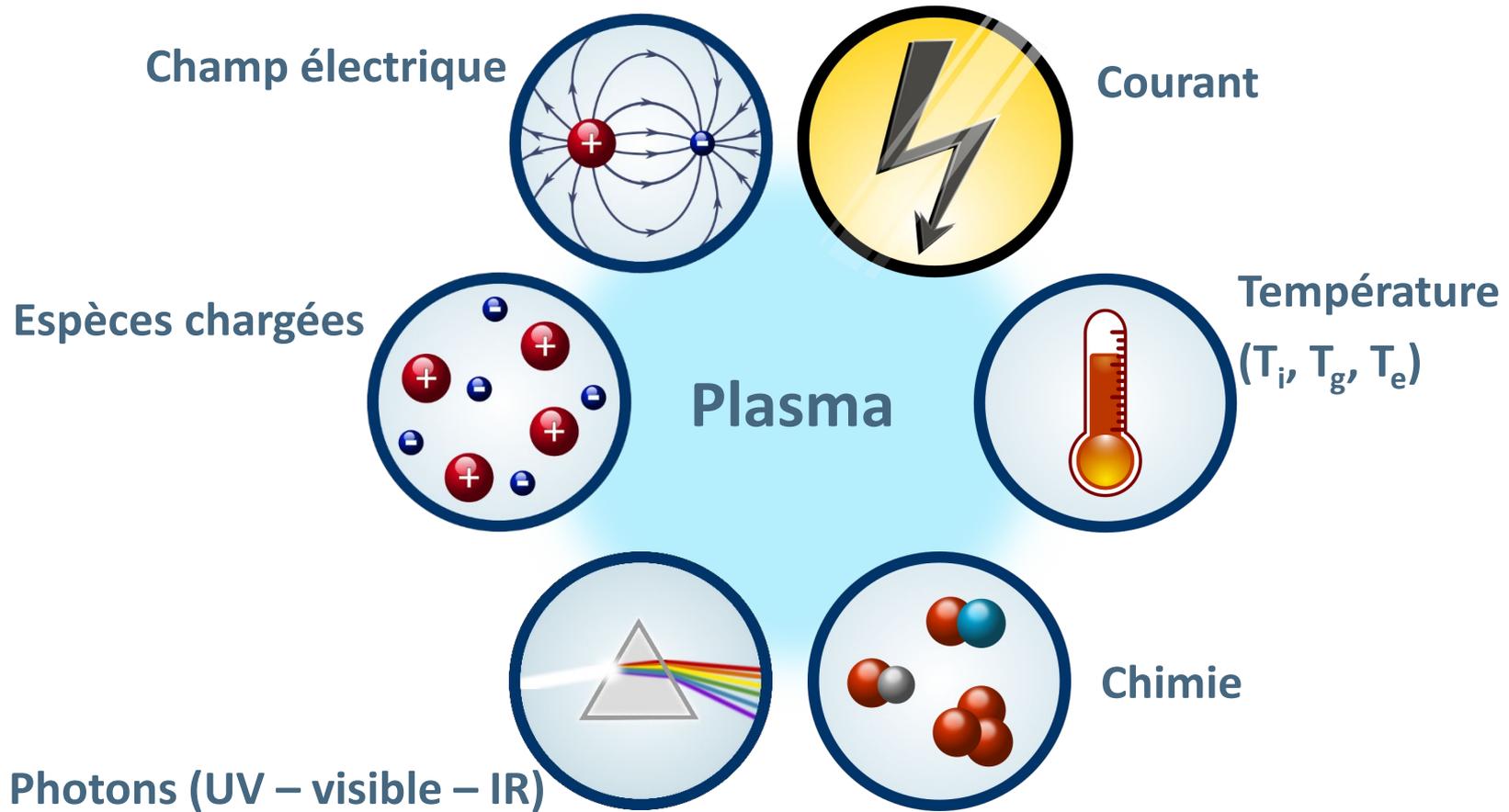


# Plasma sources



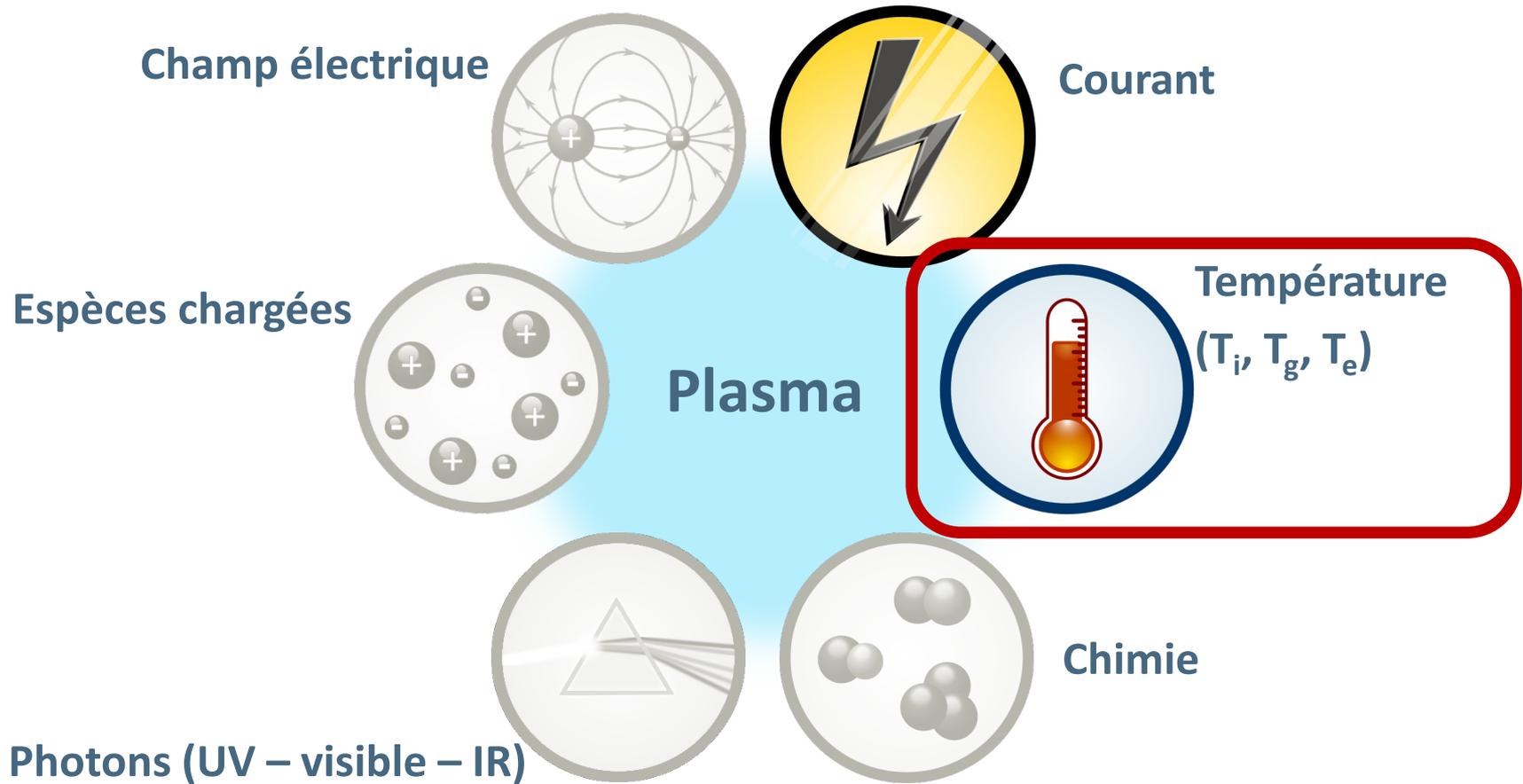


# Requirements for plasma sources in medicine





# Requirements for plasma sources in medicine





# Température

La **température** du **de la cible** doit être de l'ordre de la **température ambiante** ( $<42^{\circ}\text{C}$ )

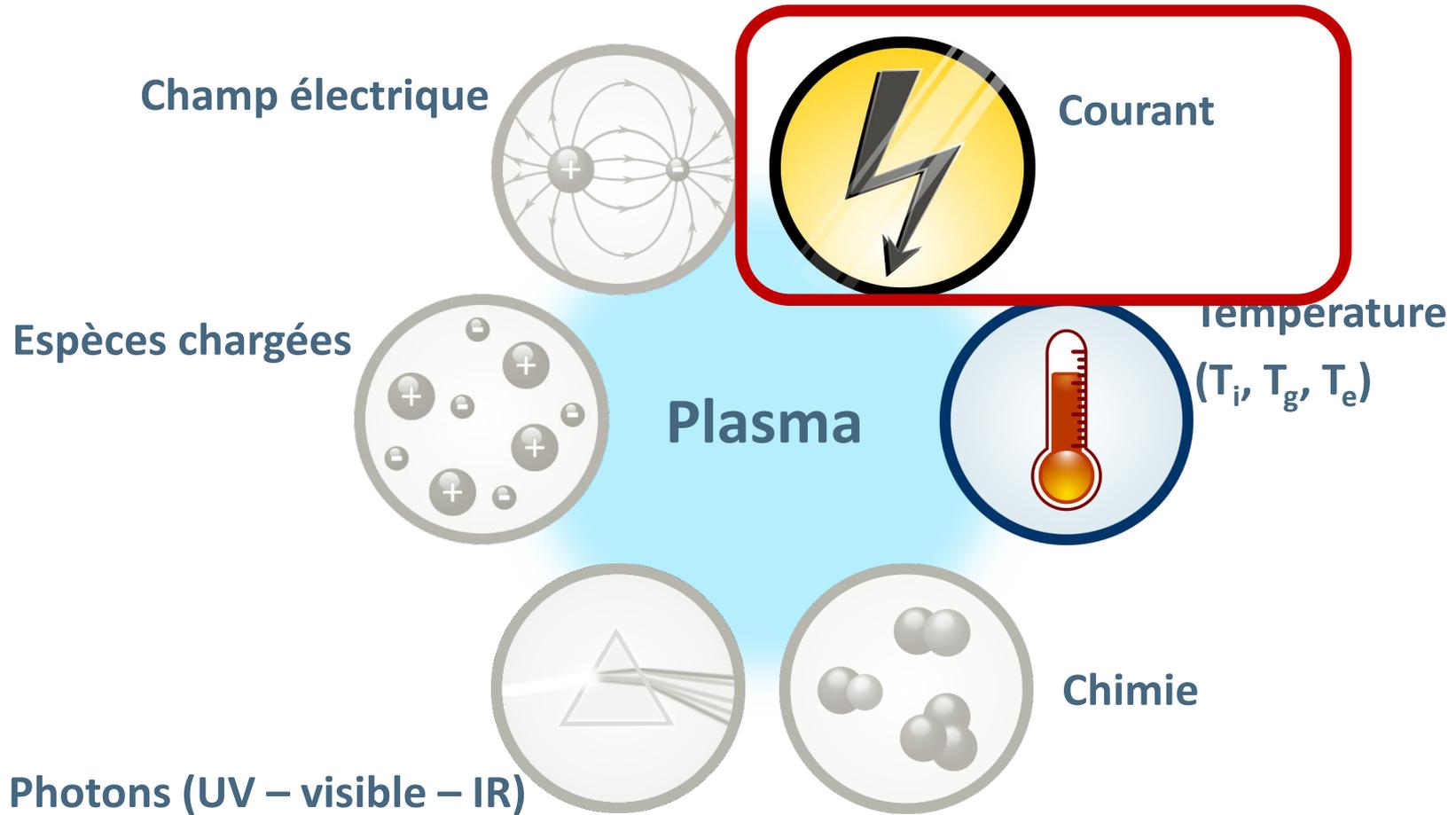
*Le plasma est composé de plusieurs espèces, mais quelle espèce régit la température de la cible ?*

- ⊖  $T_e$  (température électronique)
- ⊕  $T_i$  (température des ions)
- $T_g$  (température des neutres)

**$T_i$  et  $T_n \ll T_e$  : plasma hors équilibre thermodynamique.**



# Requirements for plasma sources in medicine





# Requirements for medical plasma sources

## Electric current

$$I_{\text{rms}} (\text{max}) = 100 \mu\text{A}$$

## Which current?

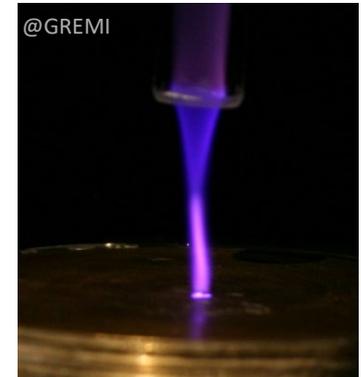
Conductive current? Displacement current?

## How to measure it?

Depends on target conductivity



Non-conductive target



Conductive target

➔ Under discussion in the community



# Décharge à barrière diélectrique

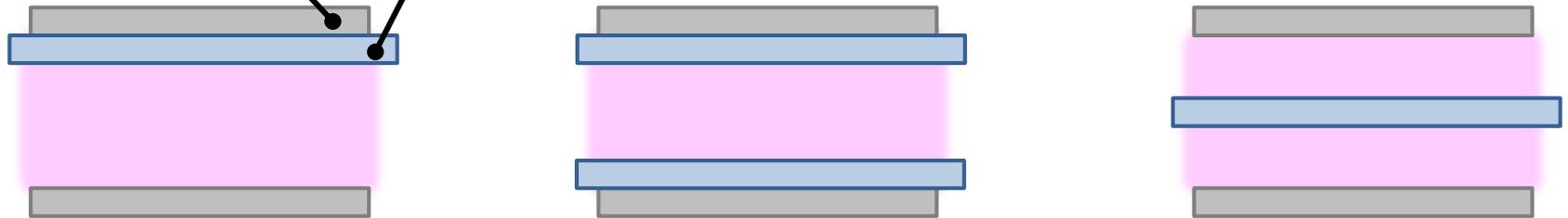
DBD: Décharges à Barrière(s) Diélectrique(s) (Dielectric Barrier Discharges)

Si une des électrodes est recouverte d'un diélectrique, c'est une DBD.

Ces décharges ne fonctionnent pas avec une tension constante.

Électrode (métal)

Barrière diélectrique (verre, téflon,...)



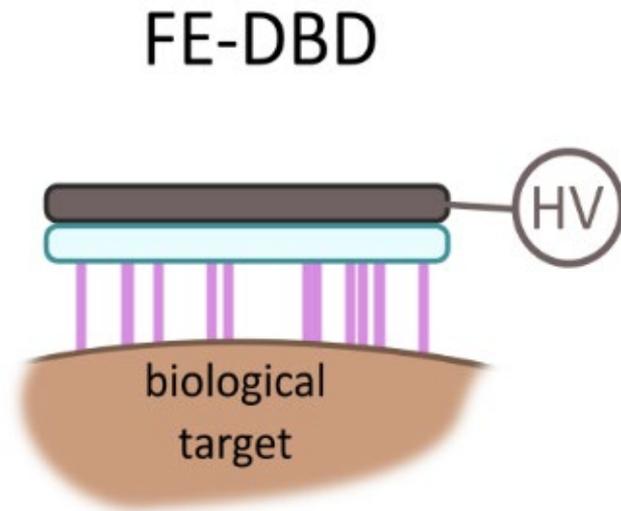
**Evite le passage à l'arc !**



# FE-DBD

E. Carbone & C. Douat, *Plasma Med.*, vol. 8, no. 1, 93–120, (2018)

## Floating electrode Dielectric Barrier Discharge (FE-DBD)

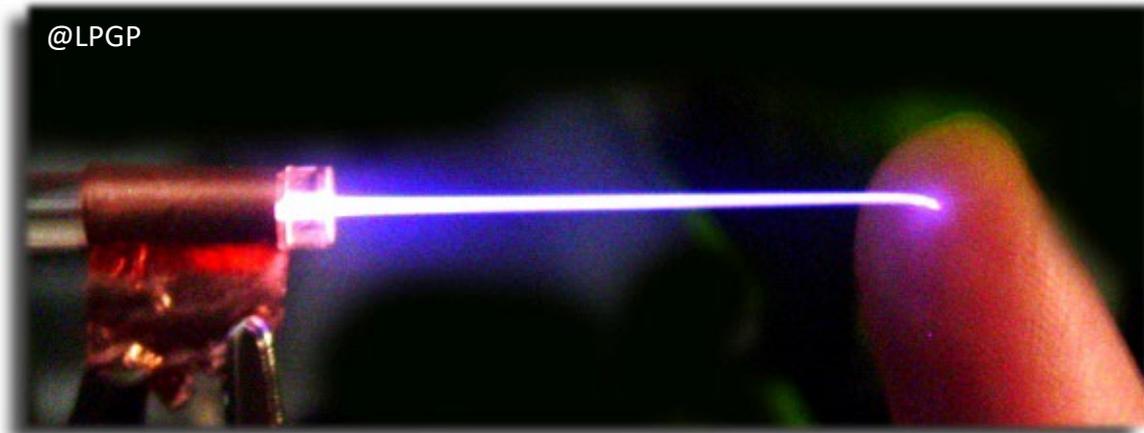
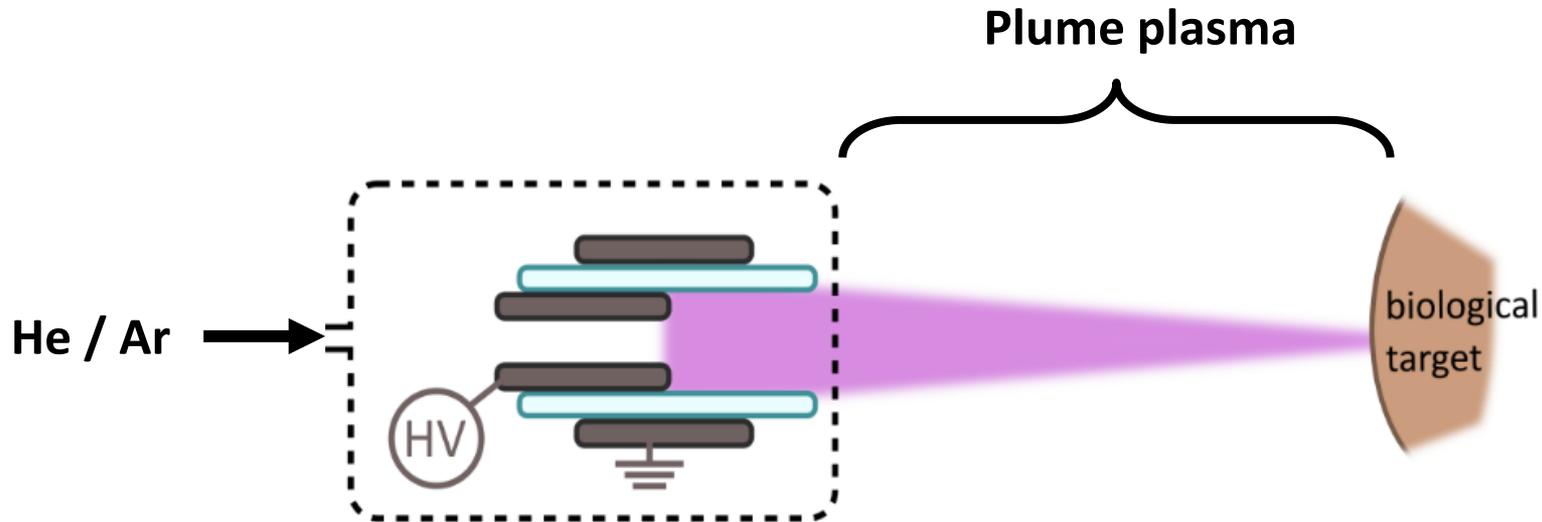


@Drexel, Philadelphia, USA



# Jet plasma

E. Carbone & C. Douat, *Plasma Med.*, vol. 8, no. 1, 93–120, (2018)





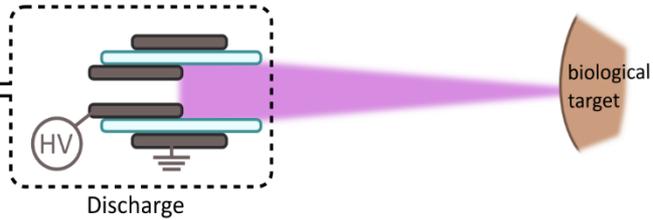
# Sources plasmas bio

E. Carbone & C. Douat, *Plasma Med.*, vol. 8, no. 1, 93–120, (2018)

## DIRECT

### Surface treatment:

#### Plasma jet

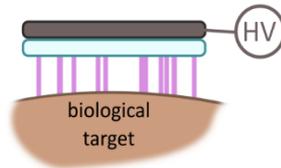
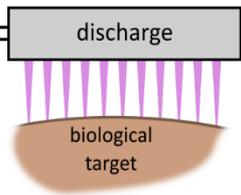


gas inlet  
CO<sub>2</sub>  
(+ He, or Ar)  
(+ admixture)

#### multi-jets

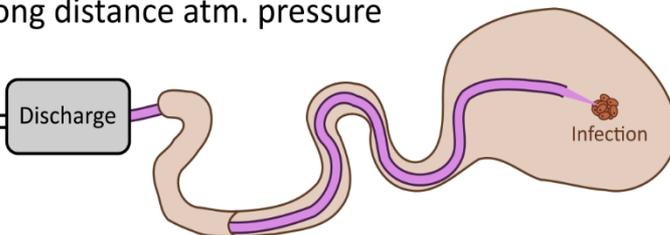
and

#### FE-DBD



### Endoscopy treatment

#### Long distance atm. pressure





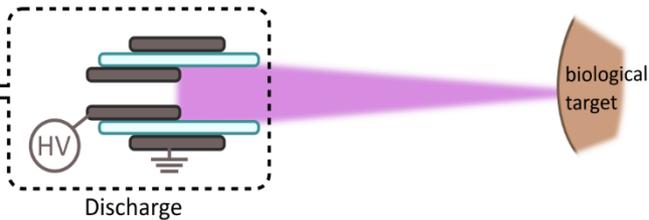
# Sources plasmas bio

E. Carbone & C. Douat, *Plasma Med.*, vol. 8, no. 1, 93–120, (2018)

## DIRECT

### Surface treatment:

#### Plasma jet

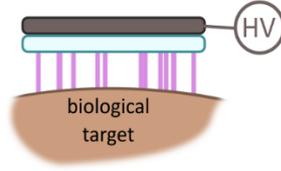
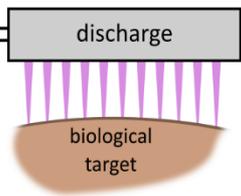


gas inlet  
CO<sub>2</sub>  
(+ He, or Ar)  
(+ admixture)

#### multi-jets

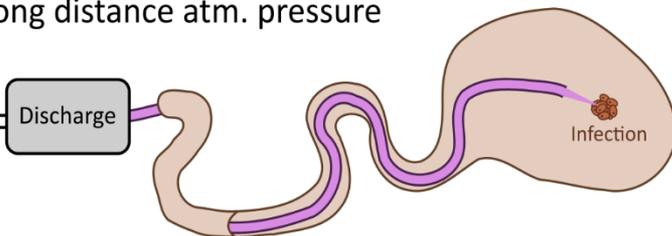
and

#### FE-DBD

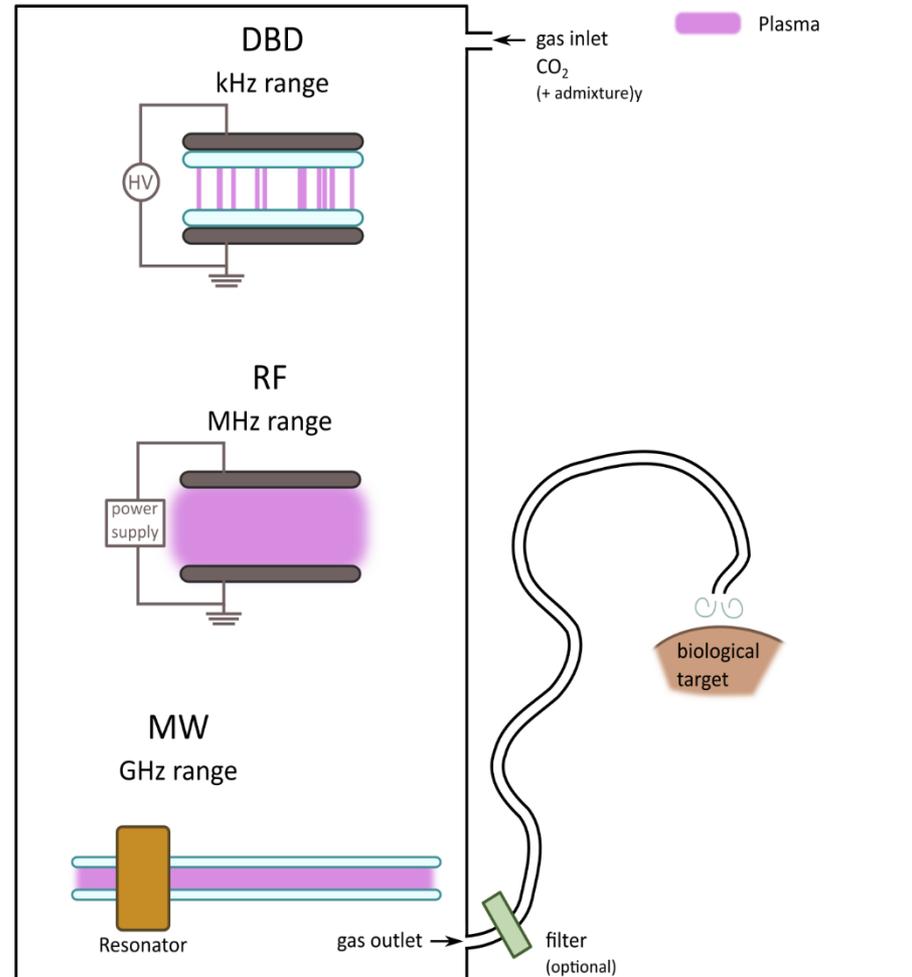


### Endoscopy treatment

#### Long distance atm. pressure

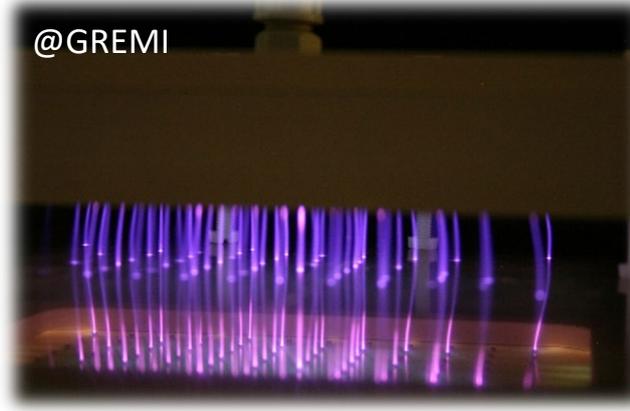
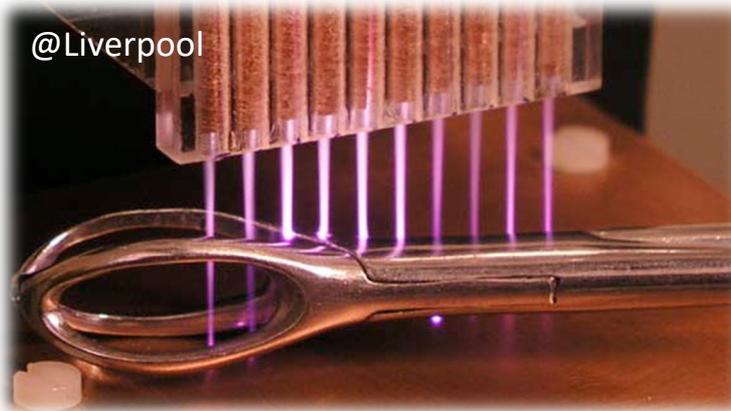
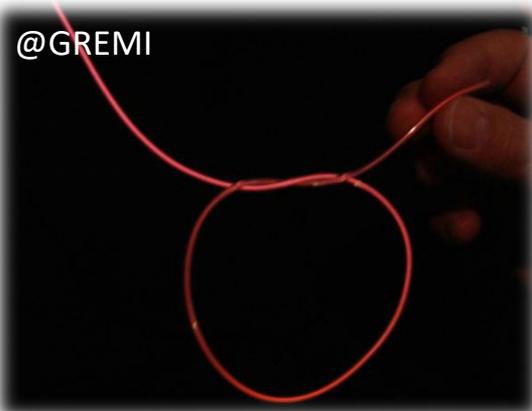


## INDIRECT



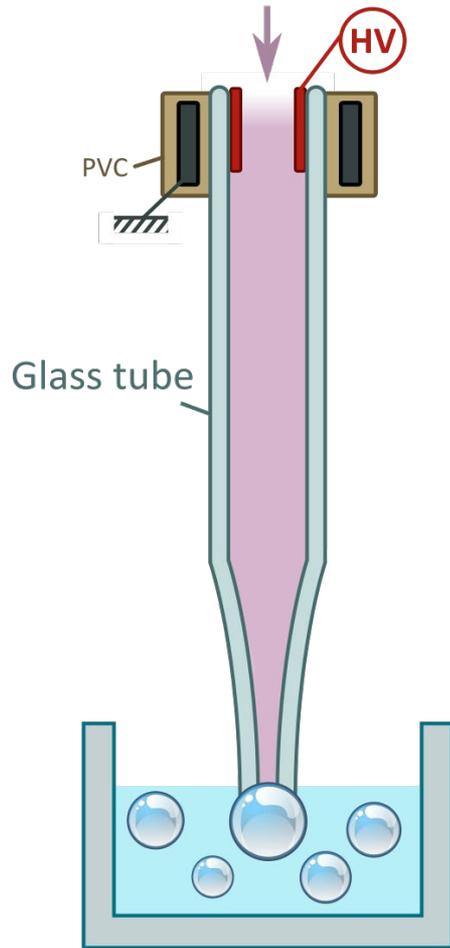


# Sources plasmas bio





# Plasma activated water / liquid



## Long-lived RONS (>1s)

Hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

Nitrite ions ( $\text{NO}_2^-$ )

Nitrate ions ( $\text{NO}_3^-$ )

Ozone:  $\text{O}_3$

$\text{H}_2$

$\text{O}_2$

## Transient and short-lived reactive species (<1s)

Hydroxyl ( $\text{OH}^\bullet$ ): few ns

$\text{H}^\bullet$ : few ns

$e_{\text{solv}}^-$ : few ns

peroxyl- ( $\text{HOO}^\bullet$ )

oxygen radicals

Peroxynitrites ( $\text{ONOO}^-$ ):

$\bullet\text{OH}$ : few ns [13]

$\text{O}_2(^1\Delta)$ : SDO, half-life is some  $\mu\text{s}$

Khlyustova et al, *Front. Chem. Sci. Eng.*, 2019, 13 (2), 238–252

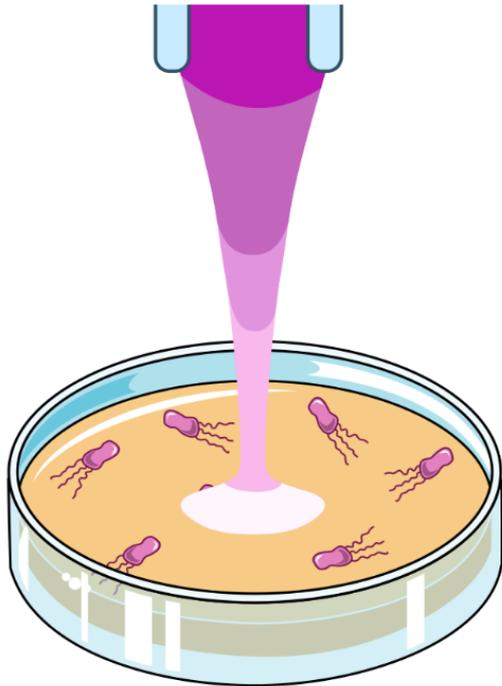
Jablonowski et al, *Sci. Rep.*, 2018, 8 (1), 12195

# **Sterilization, disinfection and decontamination**

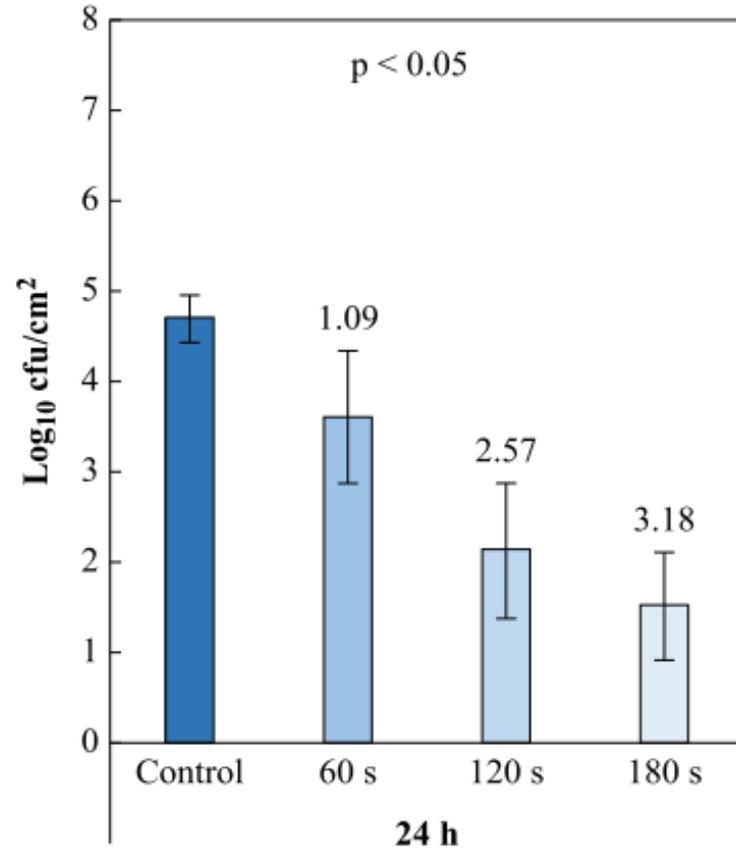




# Biofilm | Example of a study



## *Staphylococcus aureus*

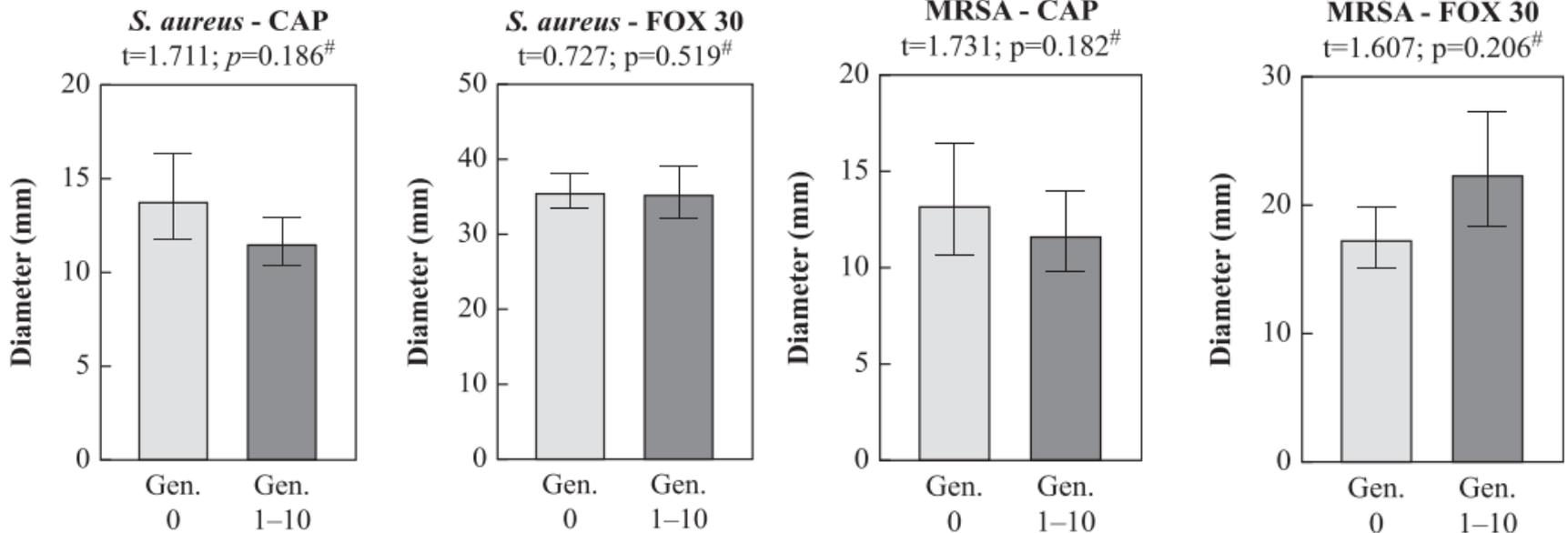


Also efficient for  
Resistance bacteria, spore & fungi.

Lunder et al, J. Hosp. Infect., 2024, 143, 64–75



# Biofilm | Example of a study



After 10 generations of survived bacteria exposed to CAP for 60 s

➔ no statistically significant differences in inhibition zones ( $P > 0.05$ )

➔ No plasma resistance ! **Very promising result !**

Lunder et al, J. Hosp. Infect., 2024, 143, 64–75

# Dermatologie





# Plaies chroniques

Le **plasma**, une solution?

Capable d'éliminer

- des souches de bactéries ultra-résistantes
- Biofilm





# Résultats

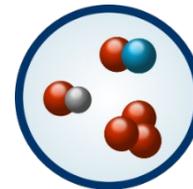
## Traitement des ulcères:

Heinlin *et al*, *JDDG*, **12**, 8, (2010)

Groupe allemand (Munich)



MicroPlaSter<sup>®</sup>; 2.45 GHz, 86 W, Ar 2.2 slm  
Post-décharge



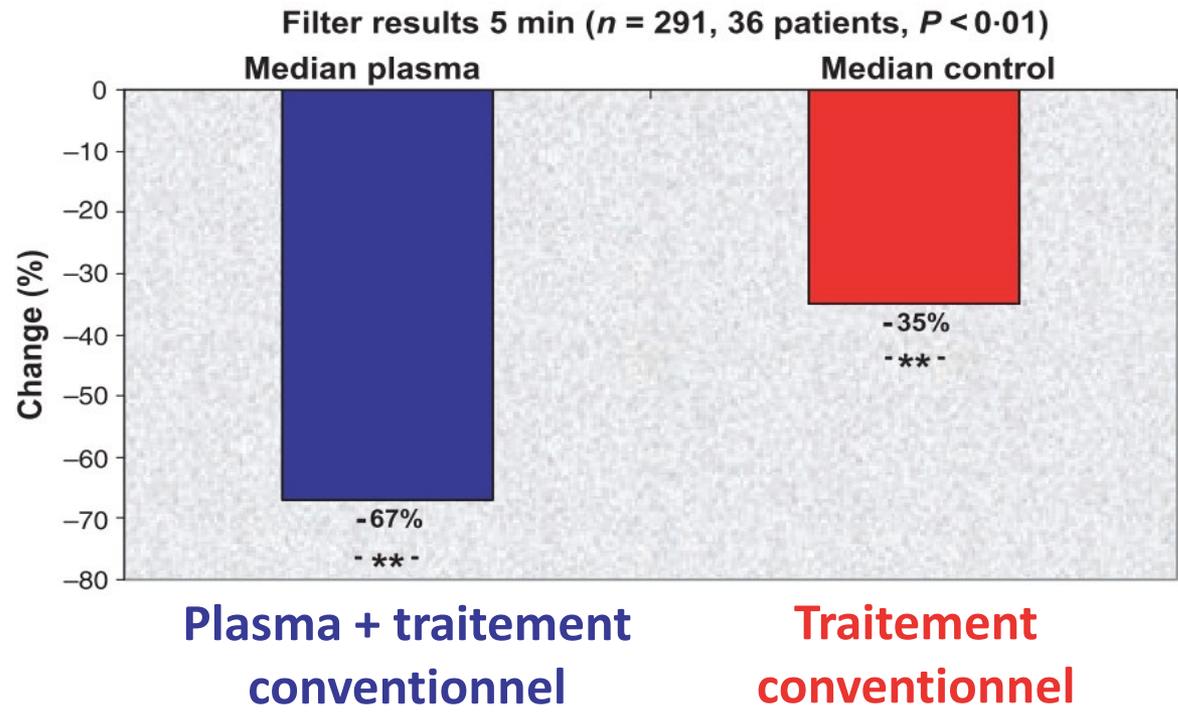


# Réduction de la charge bactérienne sur des plaies chroniques

Isbary et al, Br. J. Dermatol., 2010, 163 (1), 78–82

**Le traitement conventionnel :** nettoyage de la plaie + antibiotique (si nécessaire)

**Traitement plasma :** traitement plasma indirect (5 min)



**➔ Résultats prometteurs**  
**Alternative à l'utilisation d'antibiotique.**

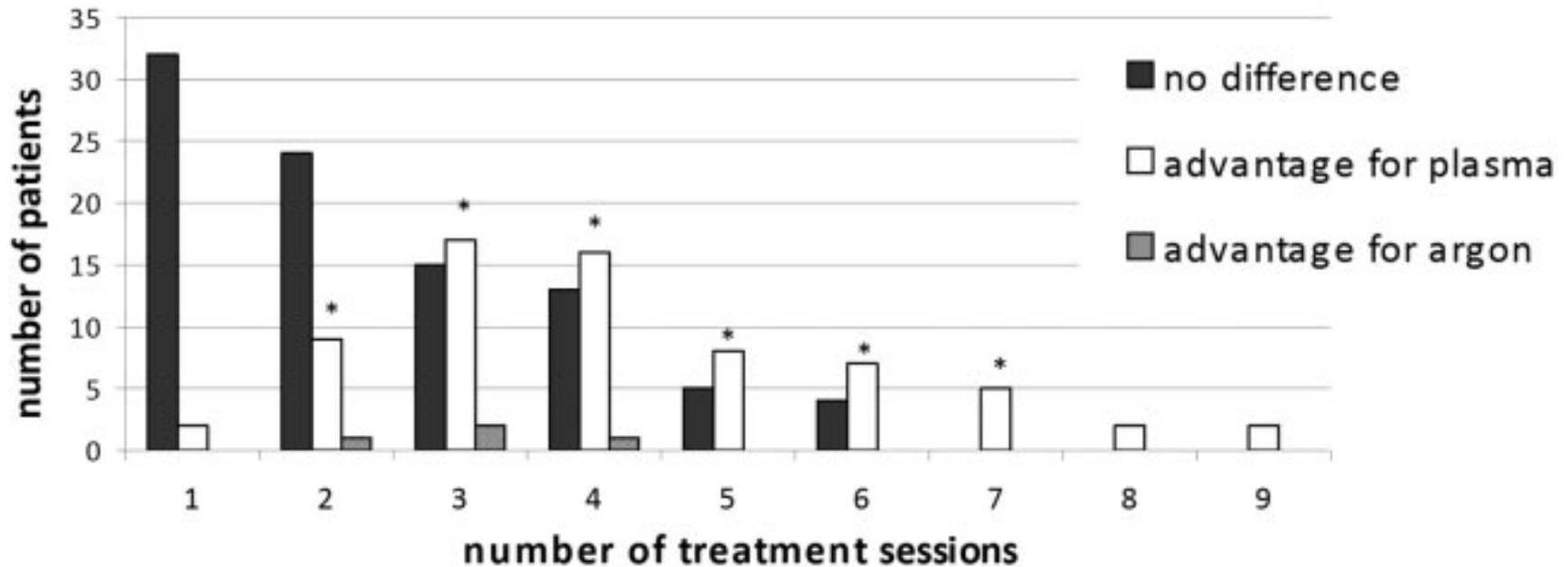


# Cicatrisation plus rapide

J. Heinlin et al, Wound Repair Regen., 2013, 21 (6), 800–807

- 40 patients, don de peau
- 50% : 2 min Ar
- 50% : 2 min Ar plasma

## Global impression





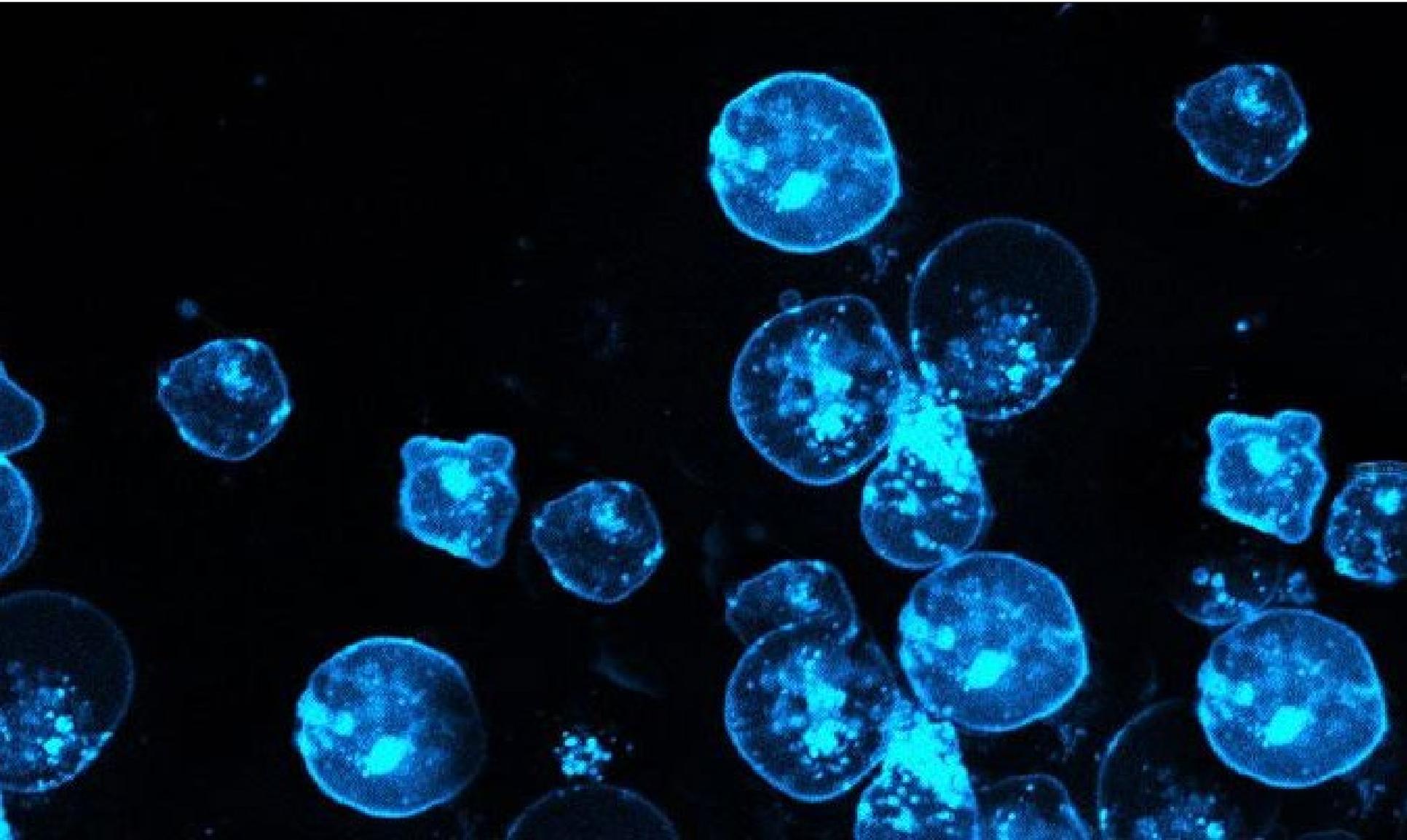
# Bilan

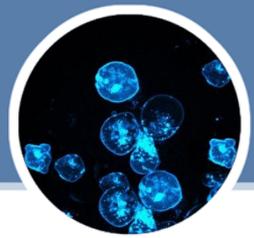
Traitement des ulcères ou des plaies chroniques par plasma:

- Traitement **indolore**
- **Pas d'effets secondaires** observés
- **Charge bactérienne plus faible** qu'un traitement conventionnel
- **Cicatrisation** plus rapide qu'un traitement conventionnel

Aujourd'hui à Göttingen et à Rostock: **traitement plasma en ambulatoire**  
et sur le point d'être **remboursé par la sécurité sociale.**

# Cancérologie



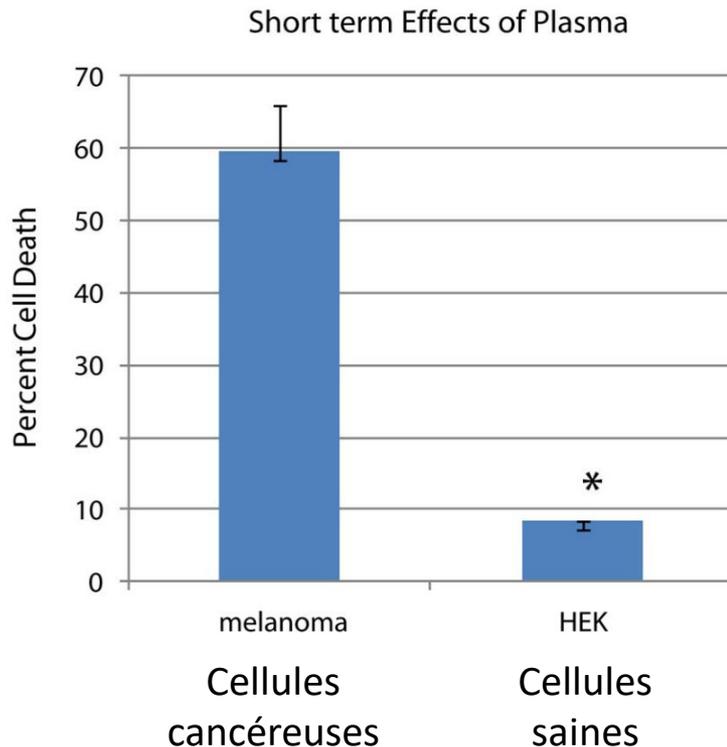


# Sélectivité – *in vitro*

J. L. Zirnheld et al, IEEE Trans. Plasma Sci., vol. 38, no. 4, 948–952, (2010)

Groupe américain (Buffalo)

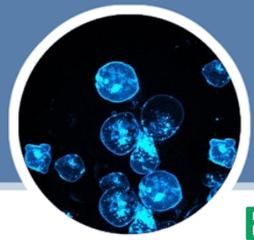
## Cellules de la peau



Conditions identiques: 10s de traitement, jet plasma. 15 min après le traitement, le pourcentage de mort cellulaire est mesuré.

### ■ Effets sélectifs.

- Egalement vrai pour d'autres types de cellules cancéreuse (mélanome, carcinome, cerveau, colorectal, peau, poumon, pancréas, ovaire,...)



# Etudes *in vivo*

## Effet anti-tumoral:

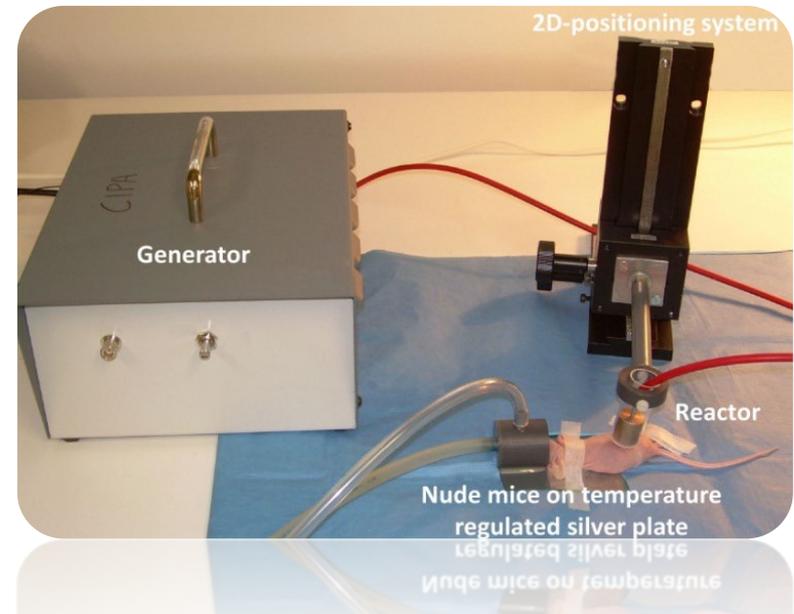
M. Vandamme et al., Plasma Process. Polym., vol. 7, no. 3–4, 264–273, (2010)  
Vandamme et al, Plasma Medicine, 1, 27-43, (2011)

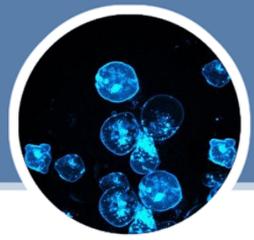
Groupe français (Orléans)



DBD : 200 Hz, gap 2 mm  
3 x 2 min par jour, 5 jours

U87 Glioblastoma (tumeur du cerveau)  
Modèle cellulaire très résistant à la chimio et  
radiothérapie.

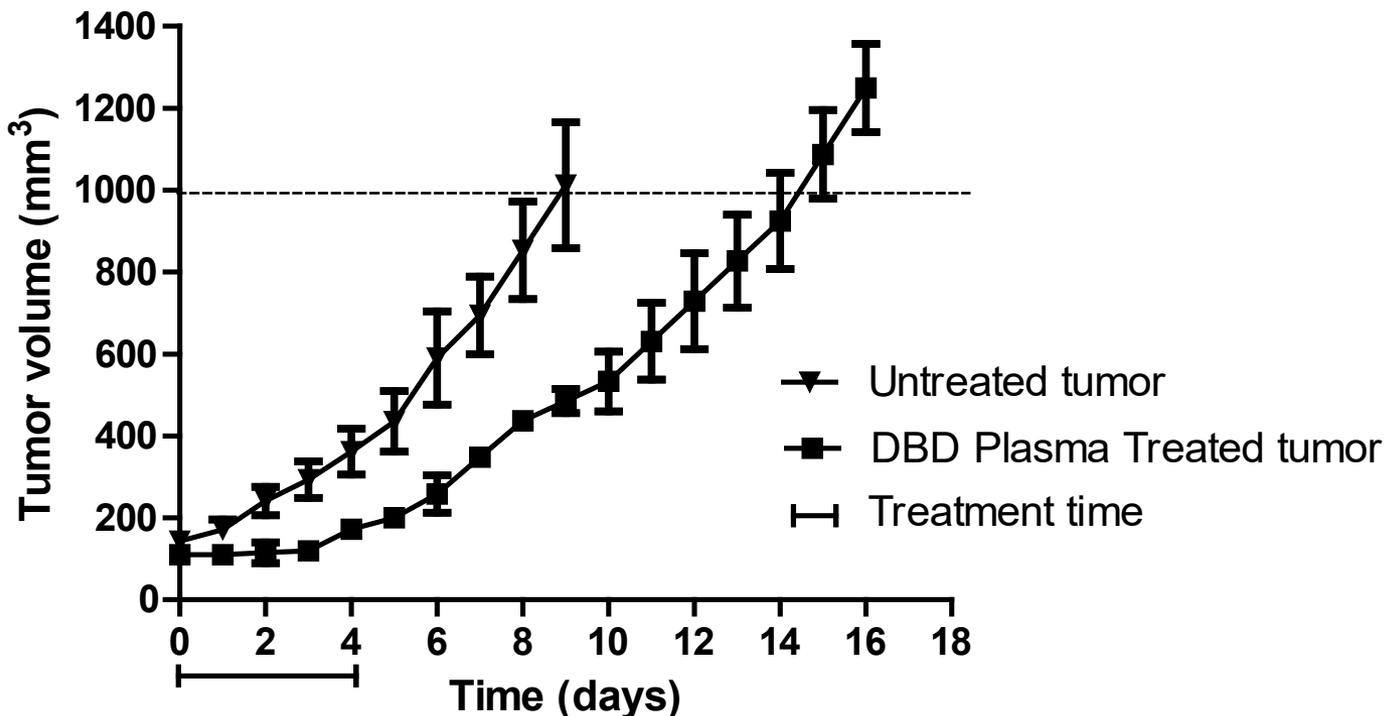




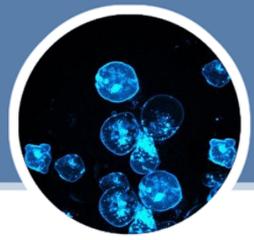
# Etudes *in vivo*

M. Vandamme et al., Plasma Process. Polym., vol. 7, no. 3–4, 264–273, (2010)  
Vandamme et al, Plasma Medicine, 1, 27-43, (2011)

Groupe français (Orléans)



- Cet effet anti-tumoral a ensuite été observé par d'autres groupes sur d'autres types de cellules (vessie, neuroblastome, pancréas).



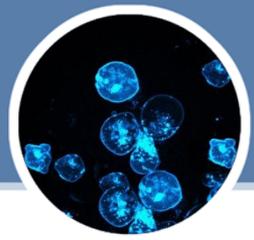
# Etude de cas

H.-R. Metelmann *et al.*, *Clin. Plasma Med.*, vol. 3, no. 1, 17, (2015)

Groupe allemand (Greifswald)

## Contexte:

- 12 patients affectés d'un cancer de la tête et du cou
- A ce stade du cancer, les patients présentaient des ulcères cancéreux très douloureux.
- Utiliser un traitement plasma pour diminuer la douleur.



# Etude de cas

H.-R. Metelmann *et al.*, *Clin. Plasma Med.*, vol. 3, no. 1, 17, (2015)

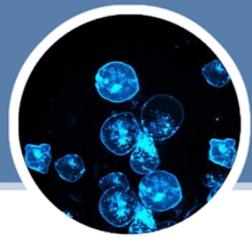
Groupe allemand (Greifswald)

## Contexte:

- 12 patients affectés d'un cancer de la tête et du cou
- A ce stade du cancer, les patients présentaient des ulcères cancéreux très douloureux.
- Utiliser un traitement plasma pour diminuer la douleur.

## Résultats:

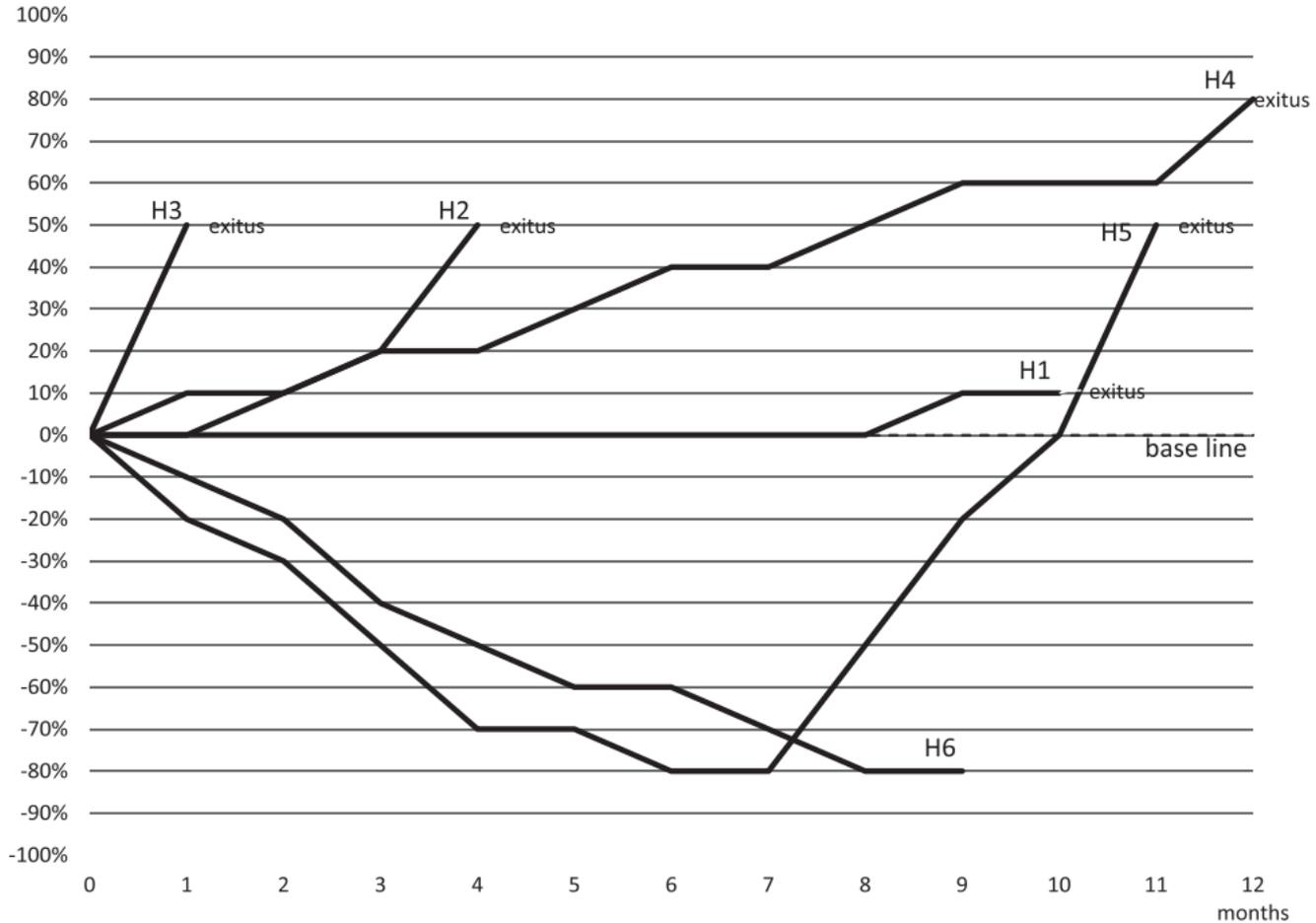
- Diminution de la douleur.
- Diminution de la charge bactérienne.
- Pour certains patients: rémission superficielle et partielle de la tumeur, et cicatrisation des ulcérations.
- Diminution de l'odeur.

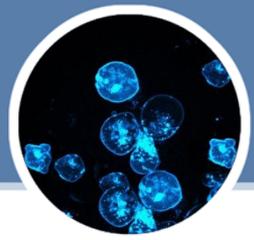


# Etude de cas

H. Metelmann *et al.*, vol. 9, no. September 2017, 6, (2018).

Groupe allemand (Greifswald)



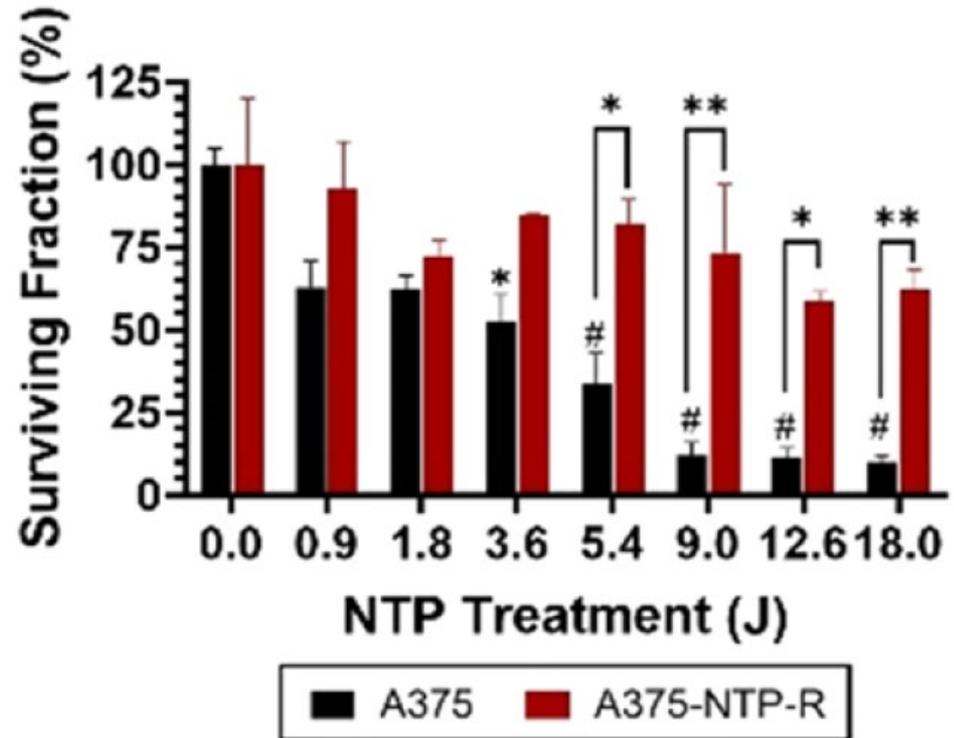


# Plasma resistance

**A375:** parental cell line | Melanoma cells

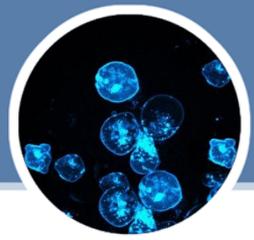
**A375-NTP-R:** plasma resistance cell line (12 weeks of plasma treatment + increase of excitation frequency every two weeks (from 100 Hz to 1000 Hz))

→ Cells continuously exposed to NTP became **10 times more resistant to NTP** compared to the parental cell line



Antwerp, Belgium

Lin et al, Drug Resist. Updat., 2023, 67 (December 2022), 100914



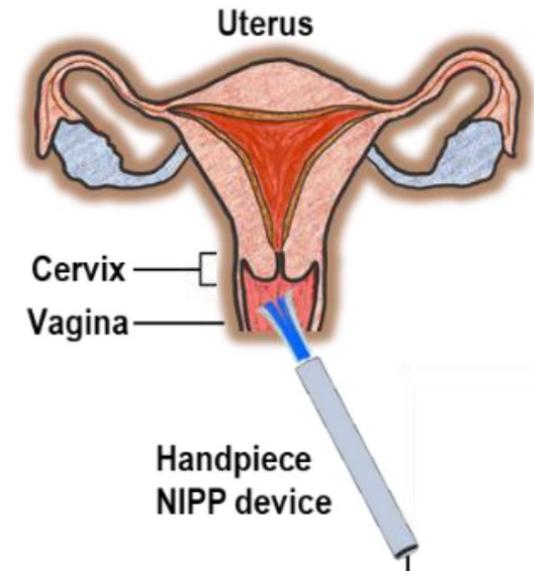
# Cervical (col de l'utérus)

Abnormal growth of **cells on cervical** due to papillomavirus.

- Could become a tumor.
- Problem with bleeding, infertility, and pregnancy complications

## Plasma treatment

- 20 women (from 18 to 50 years old)
- Age of the lesion : from 6 to 24 months (ablation was required)
- No anesthesia (the pain was tolerable).
- Within 24 weeks of follow-up, treatment success was achieved in 19 (95%) participants.



**Plasma may be a sufficient treatment alternative !**

Tübingen, Germany

Marzi et al, Cancers (Basel)., 2022, 14 (8), 1933

# Plasma agriculture





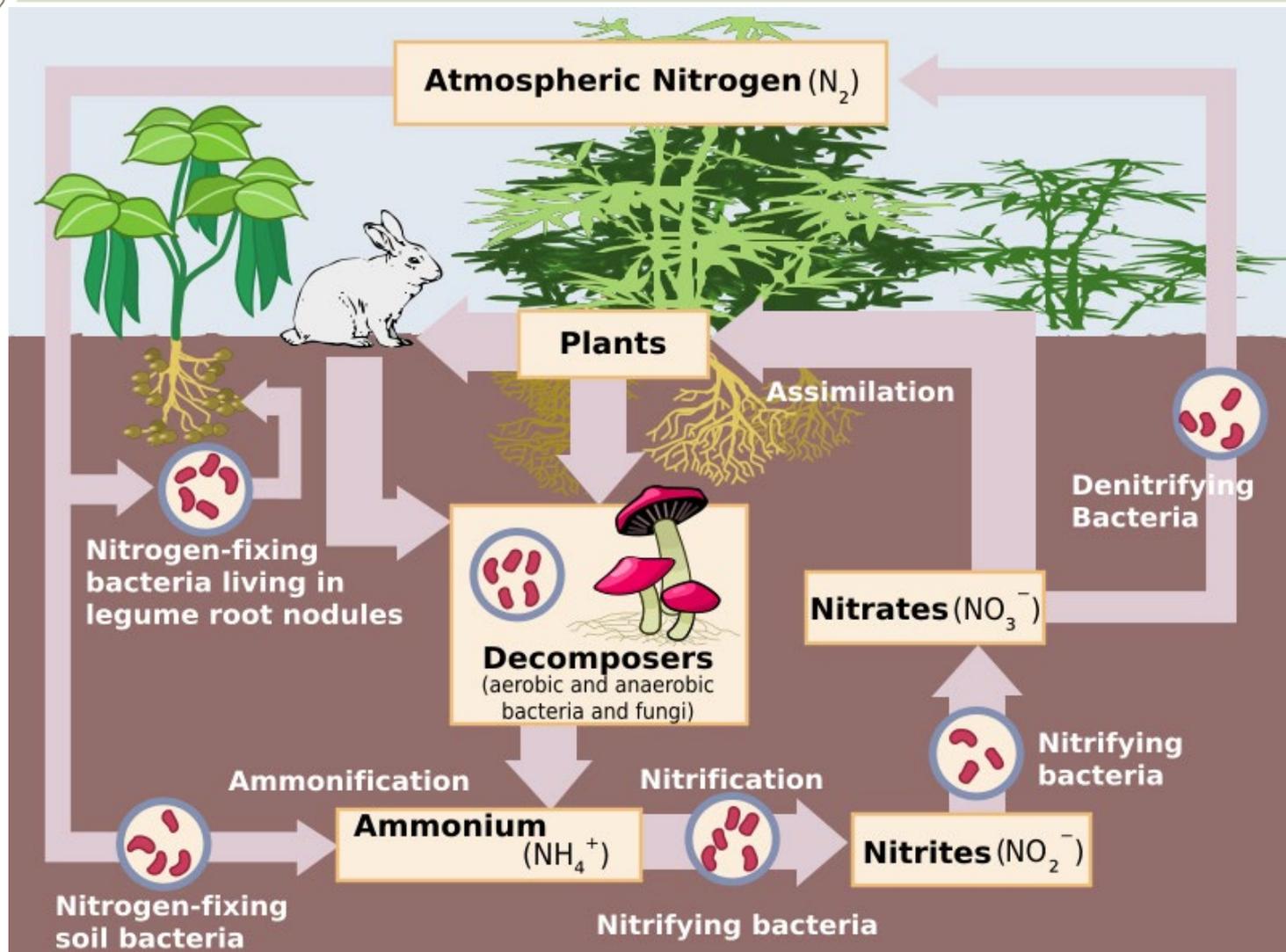
# Plasma Agriculture

Principaux domaines de recherche, en *Plasma Agriculture*

- Sécurité alimentaire
- La pousse des plantes
- Le rendement des plantes
- Germination
- Résistance pathogène des plantes
- Le stockage et le transport de la nourriture.



# Le rôle de l'azote

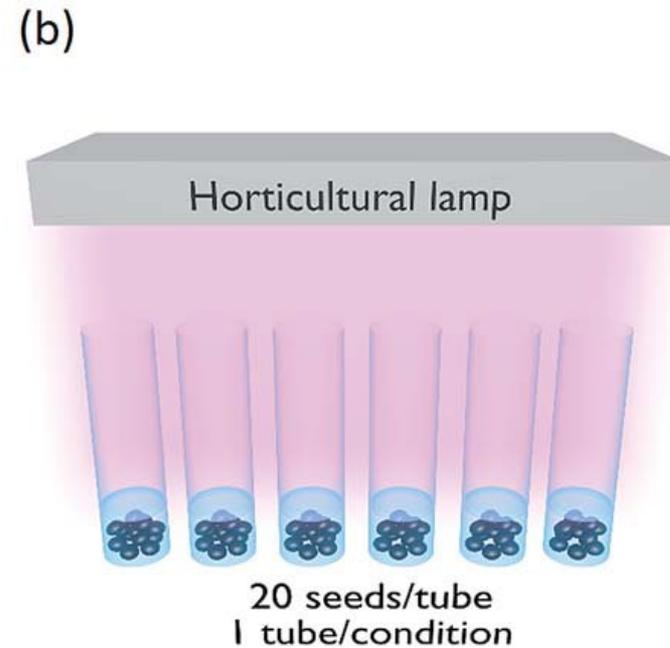
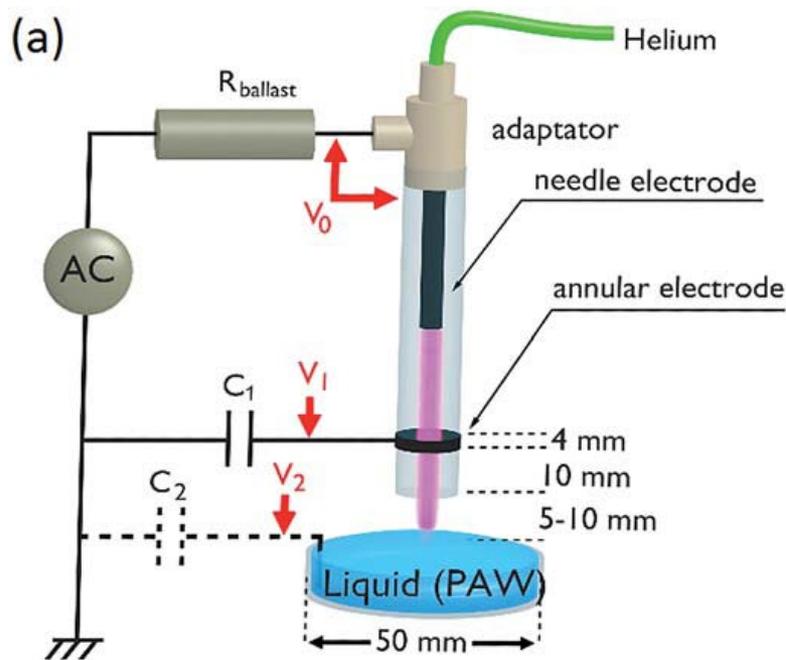




# Germination

Zhang *et al*, *RSC A*, **7**, 31244-31251, (2017)

Groupe français (Paris)





# Germination

## Lentilles

Zhang *et al*, RSC A, 7, 31244-31251, (2017)

Groupe français (Paris)

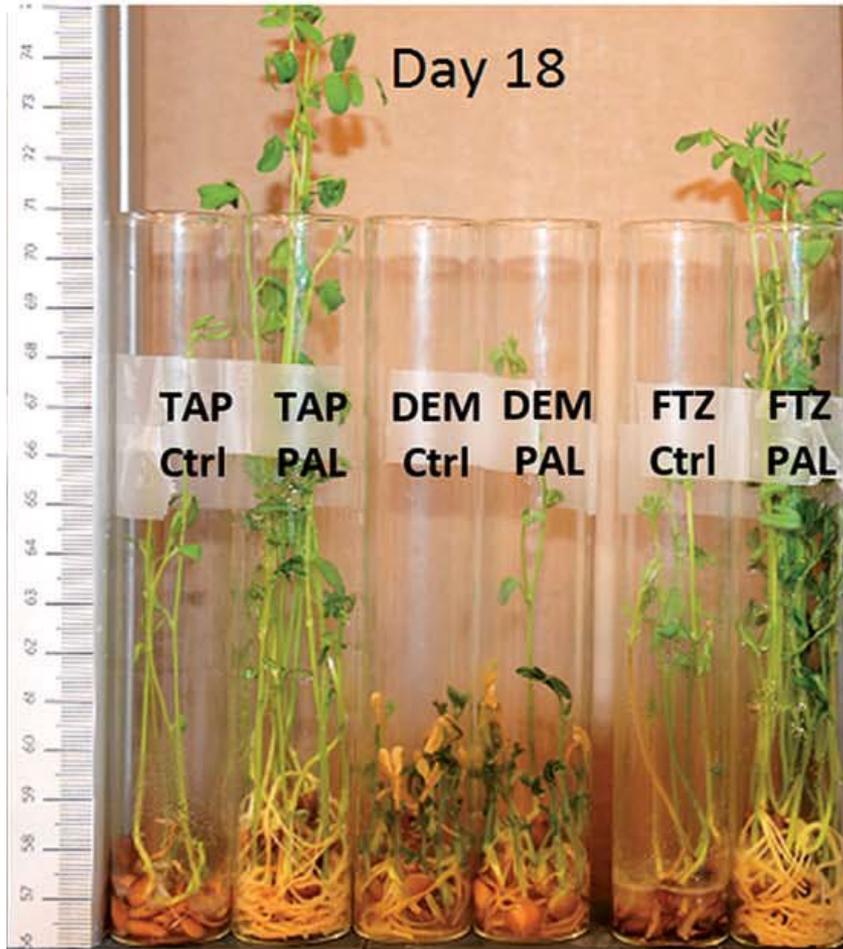
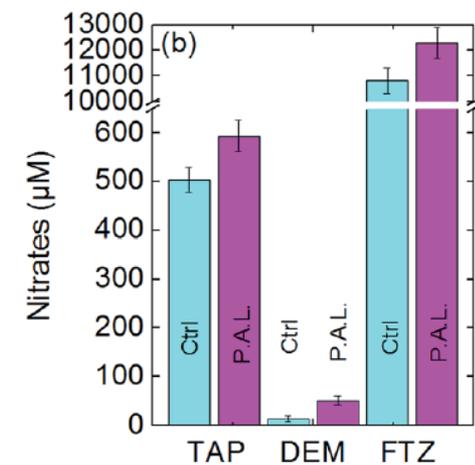
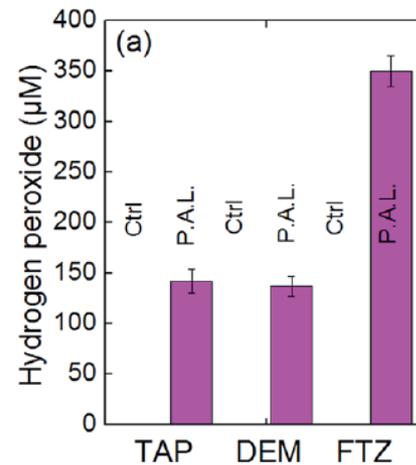


Table 1 The six experimental conditions investigated

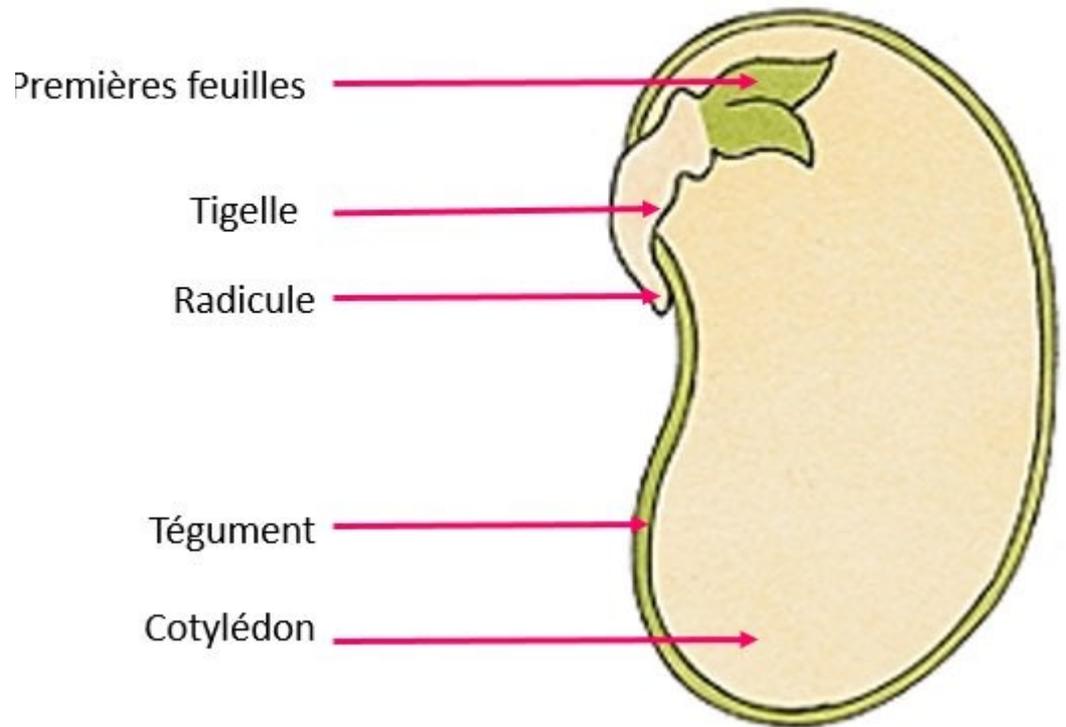
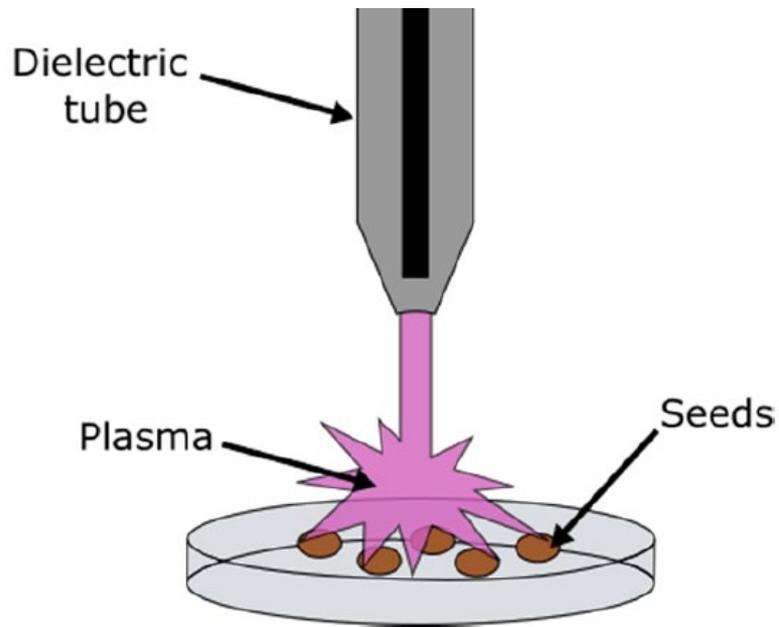
Tube no.	Acronym	Description
1	TAP Ctrl	Tap water control
2	TAP PAL	Tap water plasma activated liquid
3	DEM Ctrl	Demineralized water control
4	DEM PAL	Demineralized water plasma activated liquid
5	FTZ Ctrl	Liquid fertilizer control
6	FTZ PAL	Liquid fertilizer plasma activated liquid





# Seed treatment

**Hydrophilicity**, due to the **removal of waxy layer** by plasma etching.



Starič et al, Plants, 2020, 9 (12), 1736



*Merci pour votre attention!*



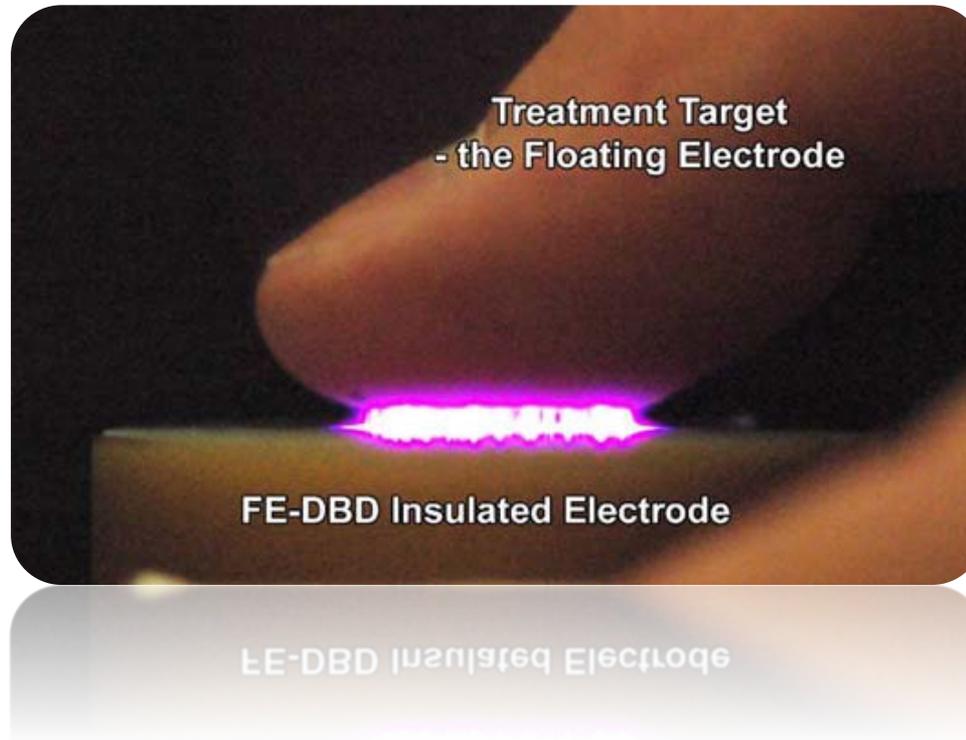
# ANNEXES



# Coagulation du sang

Fridman *et al*, *PCPP*, **26**, 425, (2006)

Groupe américain (Drexel)

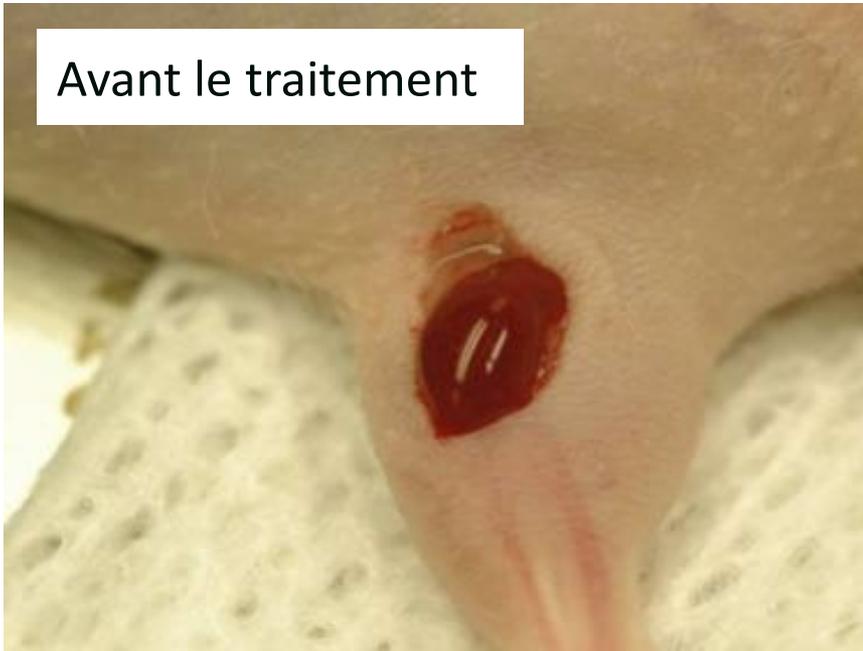




# Coagulation du sang

La grande veine saphène est sectionnée (membre inférieur).  
Sans traitement, le sang coule durant 15 à 20 minutes.

Avant le traitement



Après 15 s du traitement plasma



➤ Pas d'effet thermique ou de dommage observé.



# Odontologie

University of Missouri



The plasma brush uses chemical reactions to disinfect and clean cavities for fillings, in addition to forming a better bond for cavity fillings.

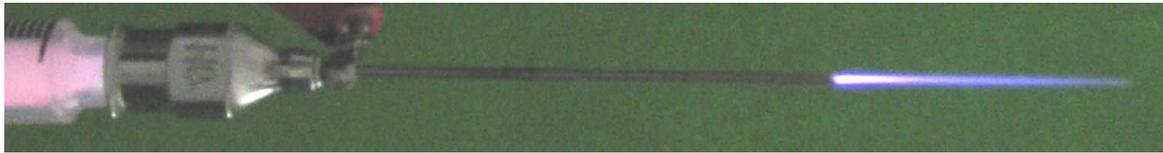


# Odontologie

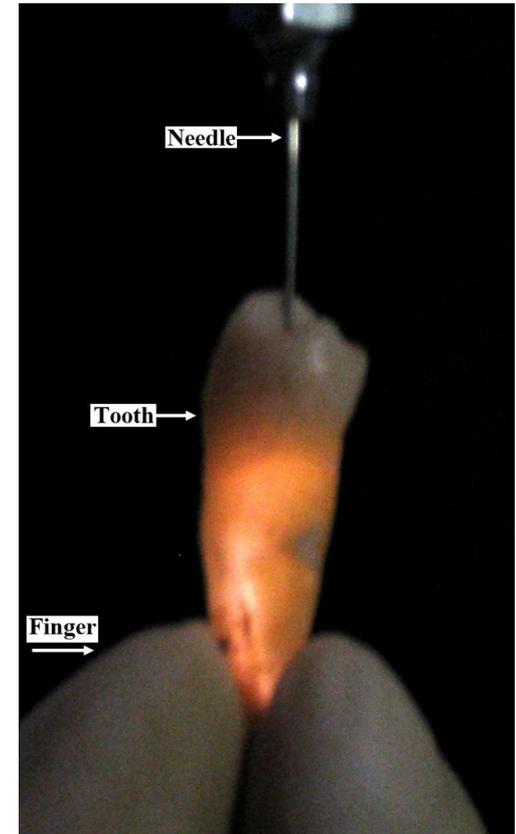
Lu et al, IEEE, 37, 5, (2009)

Groupe chinois (Wuhan)

## Stérilisation des dents:



Jet de plasma He/O<sub>2</sub>



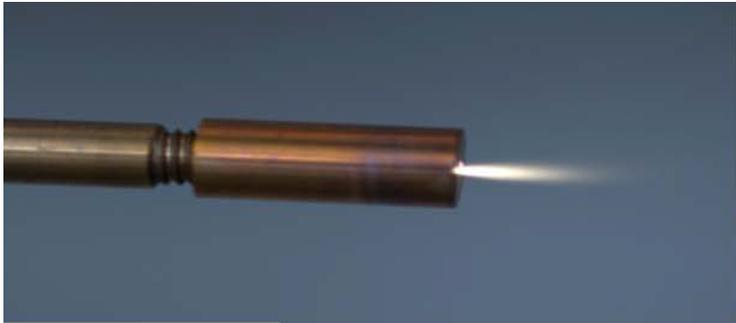


# Odontologie

Pan *et al*, *IEEE*, **37**, 5, (2009)

Groupe chinois (Beijing)

## Blanchiment des dents:



Plasma micro jet

avant

après

plasma

(b)



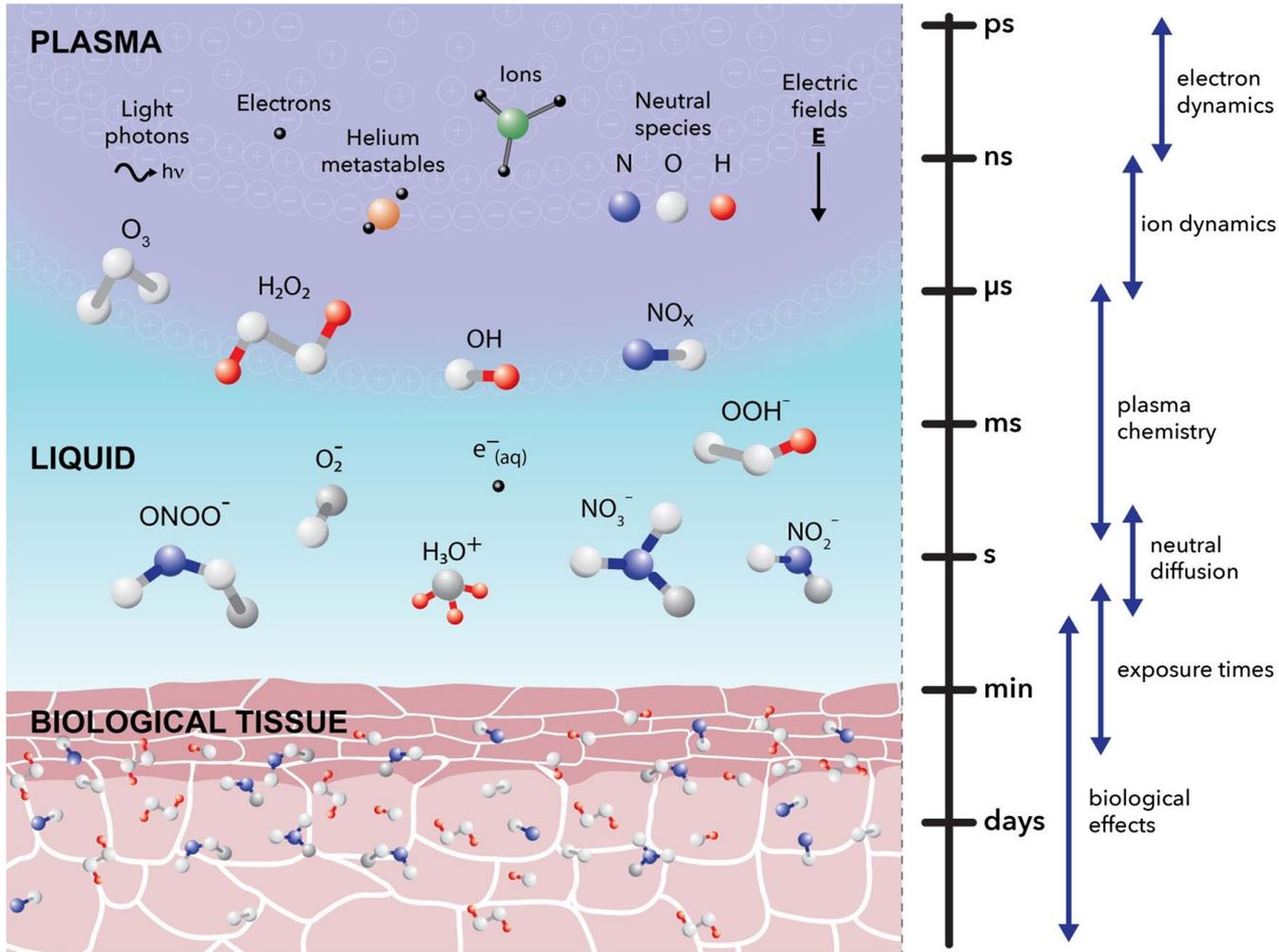
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

(c)





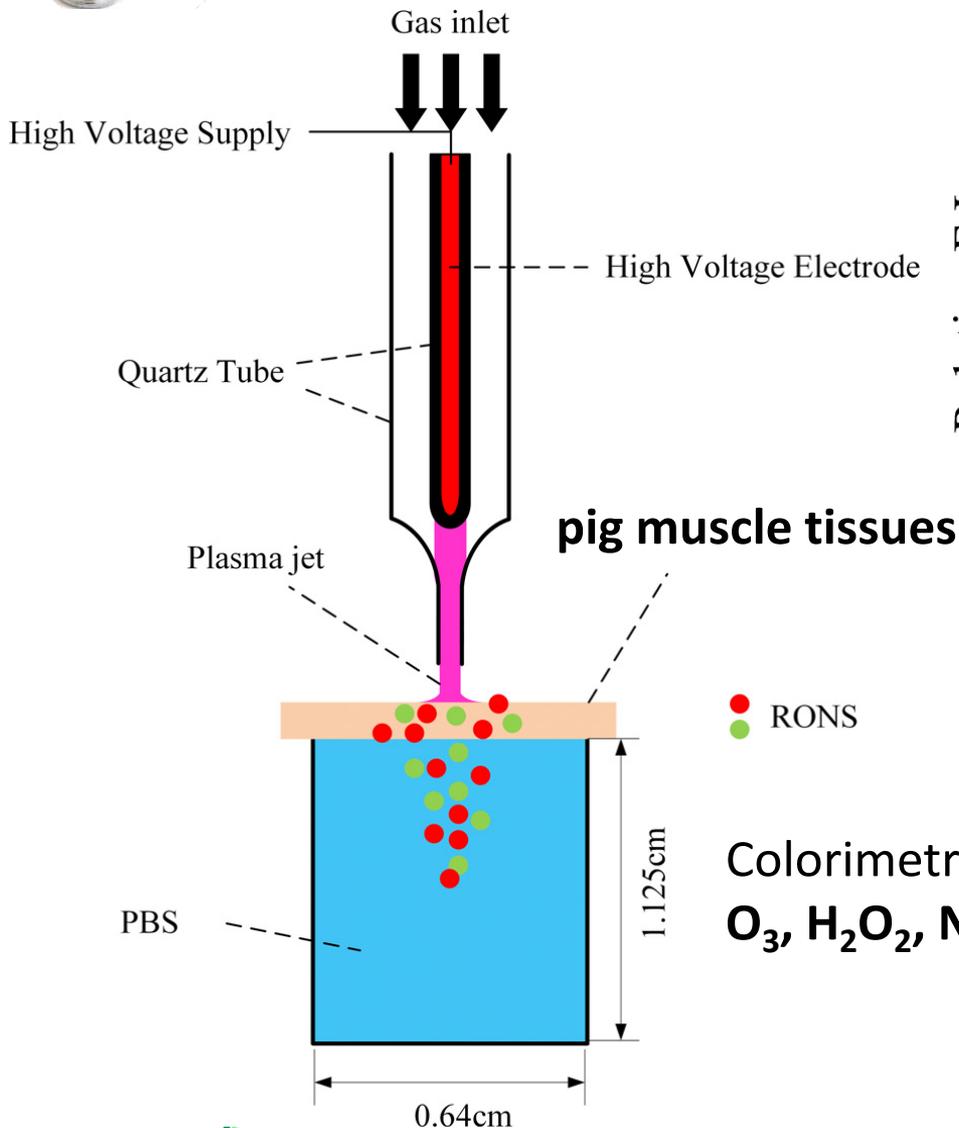
# Chimie



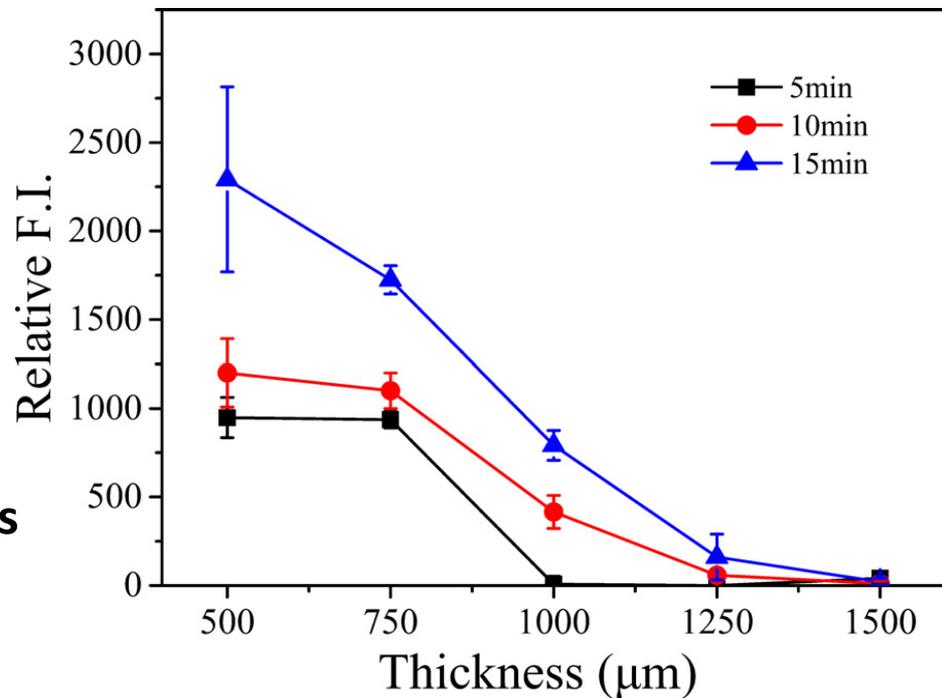
Hirst et al, Tumor Biol., 2016, 37 (6), 7021–7031



# Penetration of RONS in tissues



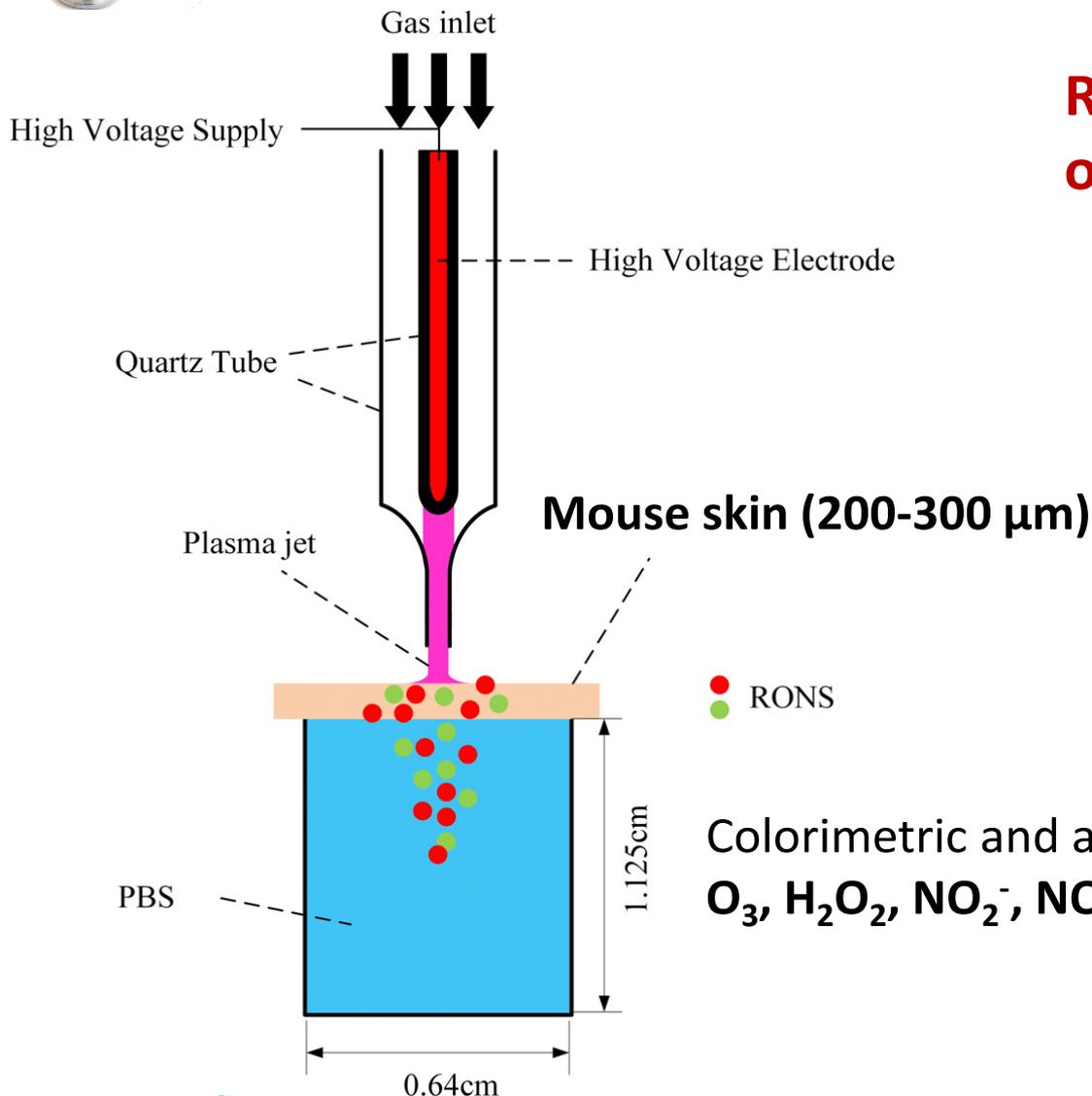
Colorimetric and absorption  
 $O_3$ ,  $H_2O_2$ ,  $NO_2^-$ ,  $NO_3^-$ ,  $OH$



Duan et al, Phys. Plasmas, 2017, 24 (7)



# Penetration of RONS in tissues



**RONS penetration depends on the type of the tissue.**

Colorimetric and absorption  
 $\text{O}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{OH}$

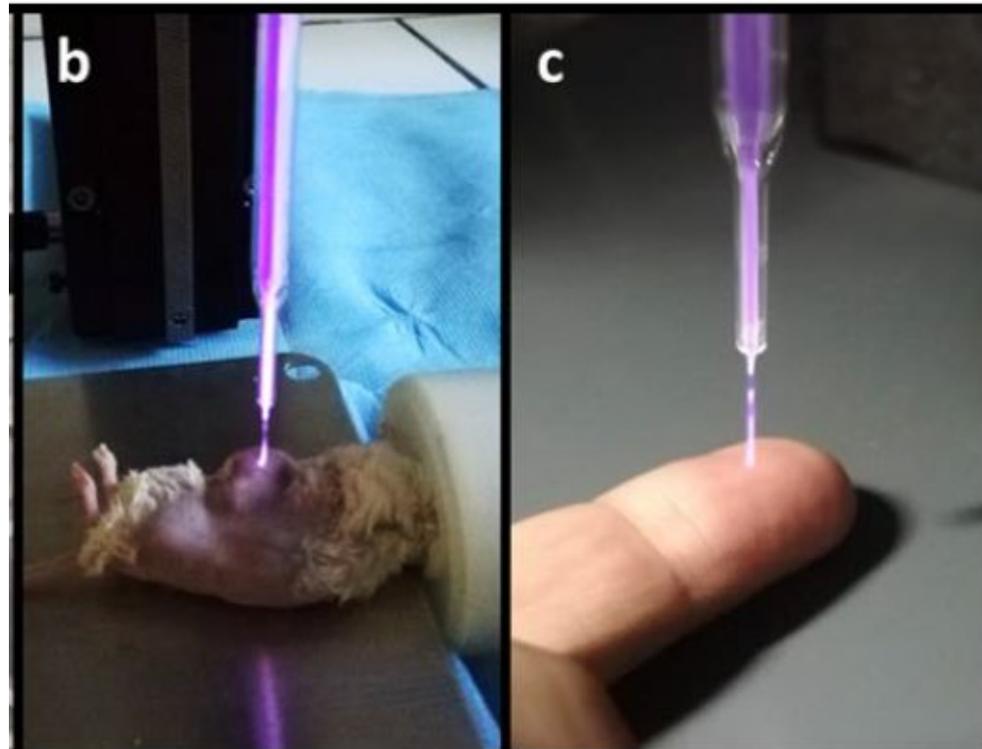
**Under detection limit**

Duan et al, Phys. Plasmas, 2019, 26 (4)



# Interaction plasma/surface bio

Les propriétés du plasma dépendent de la nature de la cible qui change au cours du temps (conductivité, forme, distance)

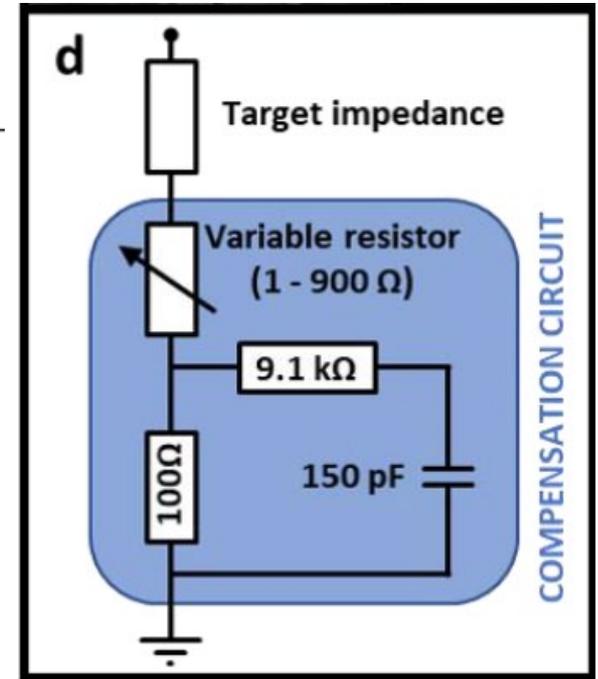
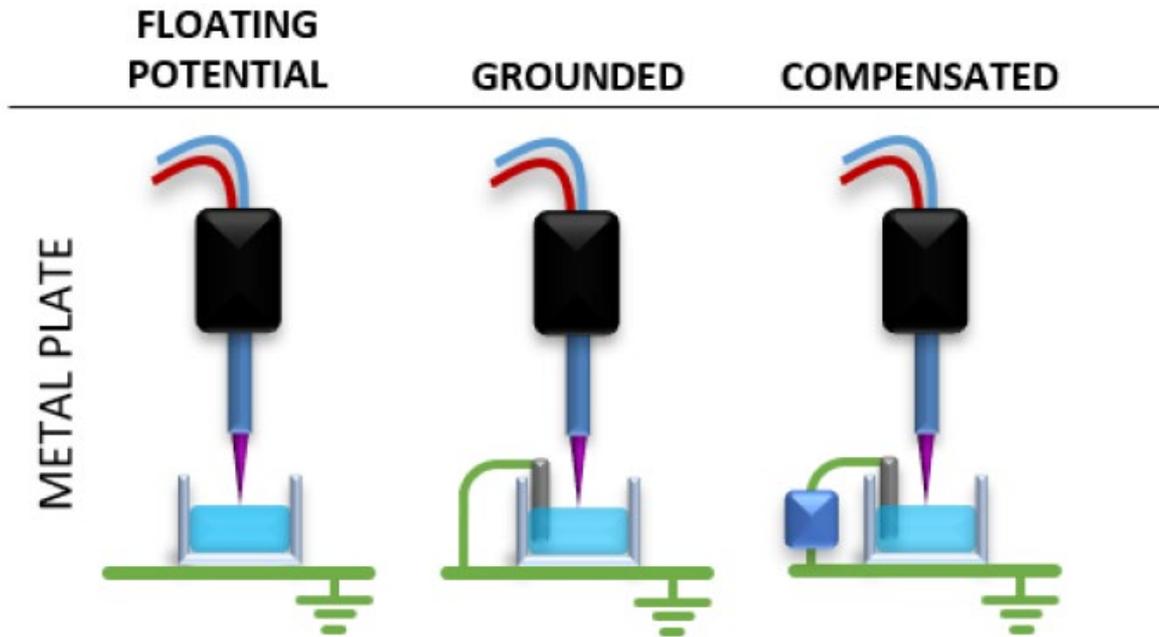


***Comment avoir un traitement reproductif ?***

Stancampiano et al, IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci., 2020, 4 (3), 335–342



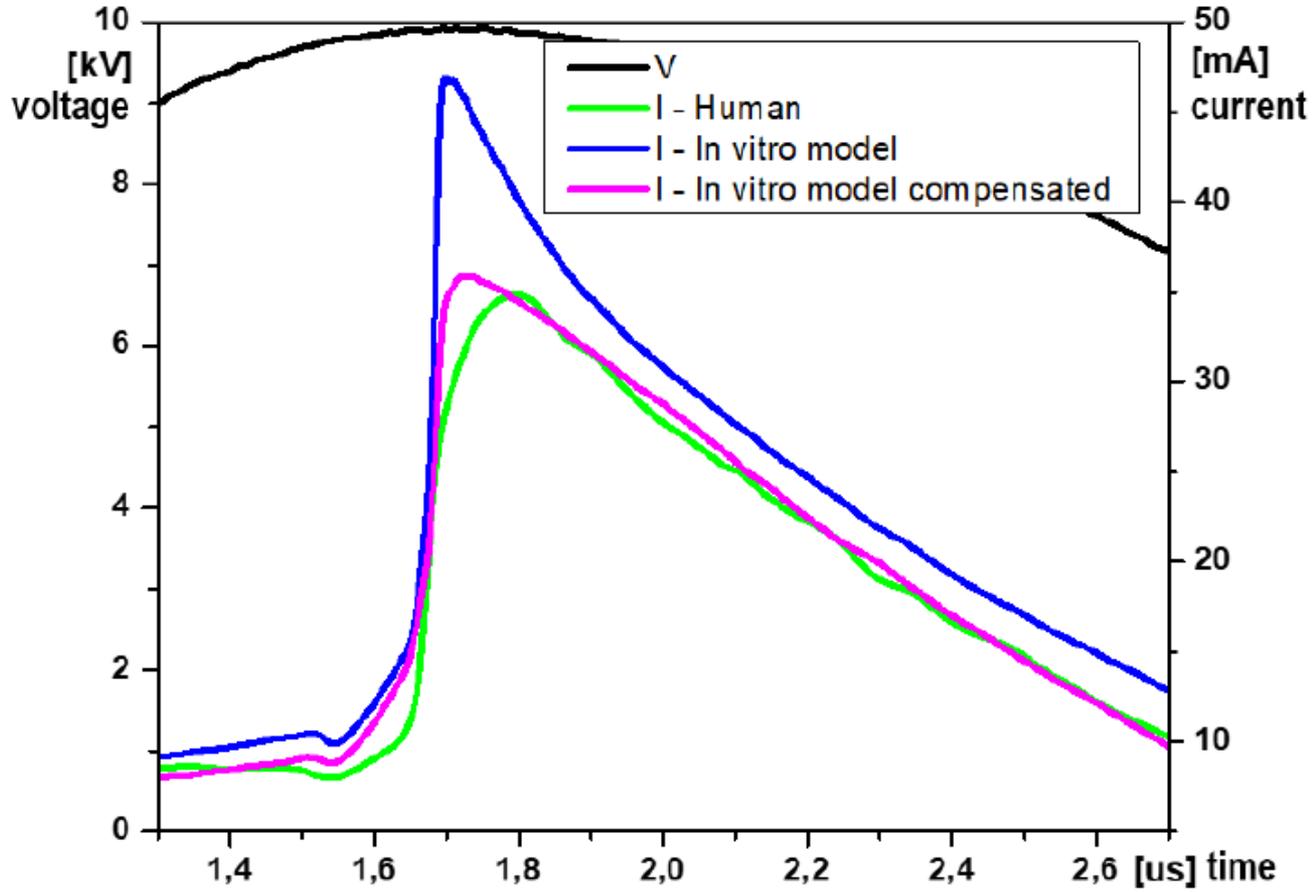
# Interaction plasma/surface bio



Stancampiano et al, IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci., 2020, 4 (3), 335–342



# Interaction plasma/surface bio



Stancampiano et al, IEEE Trans. Radiat. Plasma Med. Sci., 2020, 4 (3), 335–342



# Interaction plasma/surface bio

**Mais qu'en est-il**

de la chimie ?

du rayonnement ?

du champ électrique?

...

**Un vrai casse-tête !**

