

Projet de Recherche Doctoral: Interaction des cathéters à plasma froid avec les dispositifs implantables en endoscopie digestive

1. Contexte scientifique et médical

[Contexte médical] Les pathologies des voies biliaires, qu'elles soient tumorales (cholangiocarcinome, obstructions secondaires à un adénocarcinome du pancréas), bénignes (sténoses post-chirurgicales ou inflammatoires, e.g., cholangite sclérosante primitive), ou liées aux lithiases complexes et aux infections chroniques des stents, représentent un défi thérapeutique majeur. La prise en charge repose principalement sur l'endoscopie interventionnelle, via la **cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE)**. Cette procédure permet ainsi d'implanter des stents pour restaurer l'écoulement de la bile dans les voies biliaires ou d'utiliser des cathéters à ballonnet pour dilater des sténoses. Néanmoins, les limitations associées à ces approches ouvrent la voie à des **traitements complémentaires et à des alternatives thérapeutiques innovantes**. C'est dans ce contexte que le plasma froid (gaz faiblement ionisé) apparaît comme une approche prometteuse.

[Contexte académique] Le Laboratoire de Physique des Plasmas (LPP) et le Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA) ont démontré l'effet antitumoral du plasma froid sur le cholangiocarcinome à la fois sur des modèles expérimentaux in vitro et in vivo^{[1], [2]}. Dans l'objectif de transférer la technologie *from bench to bedside*, le consortium s'est élargi à l'AP-HP, pour innover et breveter deux générations de **cathéters à plasma froid (CPF)**^[3]. Chaque CPF est conçu pour être inséré dans un duodénolescope afin d'atteindre et traiter localement les tumeurs biliaires^[4].

[Problématique] Après avoir démontré les effets antitumoraux du plasma froid ainsi que la faisabilité et l'innocuité du CPF sur un modèle porcin vivant, il est à présent nécessaire d'élargir le périmètre de la technologie CPF aux autres problématiques de l'endoscopie digestive (i.e. sténoses biliaires, lithiases complexes, colonisation bactérienne des prothèses implantées). A ce titre, il convient d'explorer l'interaction du plasma froid avec des dispositifs implantables (e.g. stents) en conditions physiologiques réalistes.

2. Objectif scientifique & Justification de l'approche

[Objectifs] L'objectif principal de ce projet doctoral est d'évaluer l'interaction des cathéters à plasma froid (CPF) avec 3 types de **dispositifs implantables (DiMPL)** dans les voies biliaires :

- Les stents métalliques couverts
- Les stents métalliques non couverts
- Les stents plastiques
- Les prothèses endoscopiques biodégradables (alternative prometteuse aux stents permanents)

Ce projet doit permettre au doctorant d'étudier :

- L'influence des DiMPL sur les **propriétés du plasma froid** (e.g. un stent métallique modifie-t-il le champ électrique comme un stent polymère ?)
- L'impact du plasma froid sur la **biocompatibilité, la durabilité et la fonctionnalité** des DiMPL.

[Justification] L'utilisation des plasmas froids se justifie d'une part par les effets anticancéreux déjà démontrés par notre consortium sur le cholangiocarcinome^[1-3] mais aussi par ses effets antibactériens et anti-biofilm bien connus dans le domaine médical^[5] et encore non appliqués dans le contexte des voies biliaires. La technologie CPF constitue ainsi une approche prometteuse non seulement pour le traitement du cholangiocarcinome, mais aussi pour la prévention des infections associées aux DiMPL, la réduction des obstructions dues à l'accumulation de biofilms et la préservation de la perméabilité des stents.

3. Plan de travail et calendrier prévisionnel

[Mois 1-12] Le projet doctoral débutera au LPP pour permettre au doctorant de caractériser les propriétés physico-chimiques du plasma froid généré par deux variantes de la technologie CPF : le cathéter « axial » (délivrant le plasma froid par son extrémité distale) et le cathéter « latéral » (délivrant le plasma froid via des micro-orifices latéraux). Chaque cathéter sera évalué dans le **SIM'BIL**: un modèle artificiel développé au LPP qui mime la topographie des voies biliaires ainsi que leur impédance électrique et l'écoulement de bile synthétique. Le doctorant pourra ainsi caractériser le plasma froid délivré par chaque cathéter en termes de propriétés électriques (sondes de courant, de tension et de champ électrique), thermiques (caméra infrarouge et spectroscopie), cinétiques (caméra ICCD rapide), chimiques et radiatives (spectroscopie d'émission optique et spectrométrie de masse). Les analyses seront réalisées en l'absence puis en présence de dispositifs implantables (DiMPL) : stents biliaires métalliques et polymères ainsi que prothèses biodégradables. L'objectif est d'évaluer l'impact des DiMPL sur les propriétés du plasma froid et leur influence sur son efficacité thérapeutique. De plus, l'état de surface des dispositifs après exposition au plasma sera analysé afin de vérifier leur biocompatibilité et leur stabilité structurelle, via des mesures d'angle de contact (LPP) et des analyses de surface (XPS, MEB – UFR de Chimie, Sorbonne Université).

[Mois 13-19] En collaboration avec une chercheuse post-doctorale du CRSA, le doctorant participera à des études *in vitro* pour vérifier la biocompatibilité cellulaire de DiMPL exposés au plasma. La cytotoxicité sera analysée en mesurant la viabilité cellulaire (tests MTT, LDH release) et en étudiant l'adhérence et la morphologie des cellules épithéliales biliaires sur ces DiMPL. De plus, l'inflammation induite sera évaluée par dosage des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α , IL-1 β) et l'analyse du stress oxydatif (production de ROS, ratio GSH/GSSG). Enfin, la compatibilité sanguine sera vérifiée par un test d'hémolyse pour détecter une destruction des globules rouges et des analyses de coagulation (PT, APTT, fibrinogène, D-dimères) pour prévenir les risques thromboemboliques.

[Mois 20-23] Avec ses co-directeurs de thèse, le doctorant effectuera la caractérisation physico-chimique du plasma froid délivré par la technologie CPF dans un **modèle anatomique ex vivo de voies biliaires porcines**. Cette caractérisation se fera dans le cadre d'une CPRE, afin d'évaluer l'interaction des DiMPL avec le plasma et d'anticiper leur comportement en conditions *in vivo*. Les expérimentations seront conduites lors de six campagnes expérimentales à l'École de Chirurgie du Fer à Moulin (AGEPS/AP-HP, Responsable : Mohamed Zerara), où des preuves de concept ont déjà été établies^[4].

[Mois 24-32] Après avoir validé la technologie CPF/DiMPL dans un modèle artificiel (SIM'BIL) puis anatomique *ex vivo*, le doctorant s'impliquera dans une étude de faisabilité et d'innocuité qui sera réalisée sur un modèle porcin vivant. Cette étude consistera à vérifier l'absence de risques électriques et thermiques dans des cochons anesthésiés lors de l'insertion des cathéters CPF en présence de DiMPL. Ce travail sera effectué au bloc opératoire du Laboratoire de Recherches Bio-Chirurgicales (Responsable : Julie Piquet) à l'Hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) où nous avons déjà mené plusieurs campagnes expérimentales. Dans ce projet de recherche doctoral, 4 campagnes seront réalisées à raison de N=3 cochons par campagnes, soit 12 modèles porcins. Chacune de ces campagnes sera dédiée à un type de DiMPL. Un suivi fonctionnel et histologique des modèles porcins et des DiMPL après plasma sera assuré.

[Mois 33-36] Rédaction et publications scientifiques et congrès.

4. Encadrement

Encadrants		Affiliations	Rôles
Thierry Dufour (MCF)	Co-directeur	LPP (SU, CNRS, X)	Innovation et incrémentation technologiques des cathéters à plasma froid et des dispositifs implantés. Caractérisation physico-chimique des plasmas froids appliqués aux sciences de la vie.
Marine Camus (PU-PH)	Co-directrice	CRSA (AP-HP, SU)	Évaluation préclinique des dispositifs endoscopiques à plasma froid par CPRE réalisées à l'École de Chirurgie et l'HEGP. Expertise en endoscopie digestive et en gestion des pathologies des voies biliaires.
Laura Fouassier (CR)	Co-encadrante	CRSA (Inserm, SU)	Évaluation biologique et cellulaire des dispositifs implantés traités par plasma froid. Analyse de biocompatibilité, réponse inflammatoire, stress oxydatif et colonisation bactérienne en conditions <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> et <i>in vivo</i> .

5. Adéquation avec l'IUIS

Ce projet de recherche doctoral associe la **physique des plasmas, l'ingénierie médicale et la biologie cellulaire** pour développer une technologie innovante en endoscopie digestive, avec pour horizon un transfert technologique vers la clinique. Inscrit dans une **démarche interdisciplinaire et transfacultaire**, il renforcera les collaborations entre laboratoires académiques (LPP, CRSA) et établissements hospitaliers (Hôpital Saint-Antoine, HEGP, École de chirurgie du Fer à Moulin). Enfin, il offrira au doctorant un socle de connaissances unique à l'interface de la physique, de la biologie et de la médecine, en cohérence avec la vocation pédagogique et interdisciplinaire de l'IUIS.

6. Aspects éthiques

Toutes les expérimentations *in vivo* seront réalisées en conformité avec les réglementations éthiques en vigueur et les principes des 3R (Remplacement, Réduction, Raffinement). Les protocoles seront soumis aux comités d'éthique de la recherche animale pour validation avant le début des études.

[1] J. Vaquero, F. Judée, M. Vallette, H. Decauchy, A. Arbelaz, L. Aoudjehane, O. Scatton, E. Gonzalez-Sanchez, F. Merabtene, J. Augustin, C. Housset, T. Dufour, L. Fouassier. *Cancers*, 12(5), 1280 (2020). <https://doi.org/10.3390/cancers12051280>

[2] M. Soulier, B. Lekbaby, I. Houari, H. Decauchy, A. Pavy, A. Coumes, R. Morichon, T. Dufour, L. Fouassier. *Scientific Reports*, 14:30178 (2024). <https://doi.org/10.3390/cancers12051280>

[3] Patent - T. Dufour, L. Fouassier, M. Camus, H. Decauchy. Application number: WO2022229515 - Date of receipt: 03/11/2022, Priority number: PCT/FR2021000041. <https://data.inpi.fr/brevets/WO2022229515>

[4] H. Decauchy, A. Pavy, M. Camus, L. Fouassier, T. Dufour. *J. Phys. D: Appl. Phys.*, Vol. 55, No. 45, 455401, 23pp (2022). <https://doi.org/10.1088/1361-6463/ac8c4d>

[5] Daeschlein, G. (2018). Antimicrobial Activity of Plasma. In: Metelmann, HR., von Woedtke, T., Weltmann, KD. (eds) *Comprehensive Clinical Plasma Medicine*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67627-2_6