

Applications des rayonnements dans l'industrie pharmaceutique et en chirurgie: une vue d'ensemble

Des médicaments, des tissus et d'autres produits médicaux stérilisés aux rayons gamma sont utilisés pour les soins de santé dans de nombreux pays

Bien que des médicaments tels que les antibiotiques puissent attaquer et détruire les bactéries dans le corps humain, ils ne sont pas auto-stérilisants. Les produits pharmaceutiques et/ou leurs adjuvants (produits utilisés pour faciliter la médication) peuvent contenir des bactéries présentes dès l'origine ou introduites pendant la fabrication. Leur stérilisation peut constituer un problème puisque nombreuses sont ces substances qui libèrent des produits chimiques toxiques au contact de l'oxyde d'éthylène et se modifient sous l'effet de la chaleur.

Fabriquer ces produits en milieu stérile coûte cher. C'est pourquoi on a longtemps considéré l'irradiation comme une solution ingénieuse, que l'on a appliquée au départ sans discernement. Ceux qui y voyaient une panacée, valable pour toutes les situations et tous les mélanges, ont été déçus. On a obtenu de meilleurs résultats depuis que l'on applique les principes reconnus de radiochimie.

La composition chimique des produits pharmaceutiques et de leurs adjuvants, comme celle de toutes les substances chimiques, peut se modifier sous l'effet des rayonnements. Il faut donc d'abord étudier scrupuleusement chaque système pour déterminer les modifications chimiques induites et la dose maximale tolérée. Il peut être ensuite nécessaire de procéder à d'autres essais pour vérifier la stabilité à long terme et pour s'assurer que la dose choisie n'amoindrit pas la puissance du médicament et n'a pas d'effet pharmacologique nocif. Fort heureusement, il existe à présent une vaste documentation scientifique expliquant les effets des rayonnements sur les produits pharmaceutiques. On en retiendra surtout qu'il faut procéder à l'irradiation de ces derniers sous leur forme solide et sèche et dans une atmosphère inerte afin de minimiser

les dommages. La présence d'eau et d'oxygène a pour effet de réactiver les radicaux libres qui favorisent les modifications chimiques secondaires.

Quel que soit le procédé de stérilisation ou de traitement choisi, le produit final doit être conforme aux normes de sûreté, de qualité et d'efficacité définies par l'organisme de réglementation national. D'une manière générale, cela signifie que le producteur doit convaincre cet organisme que le traitement n'a pas modifié la puissance du médicament ni introduit des produits de dégradation nocifs. En dépit des inévitables préjugés contre les rayonnements, on a progressivement recouru à ces derniers pour stériliser les produits pharmaceutiques, souvent parce qu'il n'y avait pas d'autre solution ou parce que celles qui existaient étaient trop onéreuses.

Bien que certains médicaments soient appliqués localement à l'état pur et sec, la plupart se présentent sous une forme qui facilite l'administration ou l'assimilation du principe actif. A cette fin, on utilise souvent des huiles ou des onguents à base de paraffine ou de polyéthylène glycol. Il faut donc aussi étudier la stabilité de tels adjuvants sous l'effet des rayonnements.

Produits pharmaceutiques, matières premières et pansements

La plupart des produits pharmaceutiques solides ne présentent pas de perte de puissance significative quant ils sont irradiés à l'état sec à 25 kGy, dose qui doit constituer le point de départ de toute évaluation des possibilités d'application de la technologie (voir le tableau de la page 21). Il s'est donc avéré possible de stériliser industriellement aux rayons gamma des préparations antibiotiques pour administration parentérale. La chaleur peut avoir des effets nuisibles sur les huiles végétales, mais des préparations telles que le propionate de testostérone, les suspensions huileuses ophtalmologiques à la tétracycline et le salicylate de physostigmine à base d'huile restent stables quant elles sont soumises aux rayonnements. Divers types de

par Glyn O. Phillips

M. Phillips est président du Newtech Innovation Centre, Croesnewydd Hall, Wrexham, Clwyd, LL 13 7YP (Royaume-Uni). L'auteur se fera un plaisir de communiquer les références complètes concernant cet article.



Patients à la léproserie de l'hôpital Sitanala, à Tangerang. On utilise des membranes d'amnios radiostérilisées pour guérir leurs plaies.

(Photo Newtech)



pommades ophtalmologiques sont depuis longtemps couramment radiostérilisés (voir encadré).

Matières premières. Les rayonnements sont également largement utilisés pour la décontamination d'excipients naturels. Ainsi, la gomme arabique, exsudat naturel d'Acacia sénégal, est couramment utilisée pour enrober et encapsuler le principe actif.

Produits pharmaceutiques dont la radiostérilisation est approuvée

Les organismes de réglementation d'un certain nombre de pays autorisent la radiostérilisation de divers produits pharmaceutiques. On trouvera ci-après une liste de produits approuvés.

AUSTRALIE: Gaviskon; balle d'ispaghul; crème lubrifiante; trousse de réactifs lyophilisés de calcium-gluconate et de DTPA pour la préparation de radiopharmaceutiques marqués au technétium 99m; néomycine, polymyxine et bacitracine (séparées ou combinées sous forme de talc); solution saline normale (perfusion de transplants de reins); suspension huileuse ophtalmologique au salicylate de physostigmine; pommade ophtalmologique à l'oxyde de mercure et au sulfacétamide de sodium; sutures.

ETATS-UNIS: antibiotiques, produits botaniques, pommade ophtalmologique à la chlortétracycline 1%; gouttes ophtalmologiques; pommades ophtalmologiques; produits injectables; pigments; stéroïdes; onguents sutillains-USP; talc; pommade ophtalmologique à la tétracycline 1%; produits vétérinaires.

INDE: éponge de gélatine absorbable; comprimés de sodium à la cataline; rubans de sodium à la fluorescéine; solution saline normale (perfusion de reins); pommade ophtalmologique à base de paraffine en tubes d'aluminium rétractibles (sulfate d'atropine, chloramphénicol, sulfate de gentamycine, hydrocortisone et néomycine, chlorhydrate de tétracycline) et en capsules de gélatine (chloramphénicol, sulfate de gentamycine); poudre contre la fièvre miliary (antifongique contenant des acides boriques et salicyliques); matières premières (extrait sec de bella dona, poudre d'ergot, papaine, poudre de Rauwolfia serpentina), sodium-lactate de Ringer; sulfadiazine d'argent; crème pour la peau à base de PEG (sulfate de néomycine, acétate d'hydrocortisone, alpha-chymotrypsine); sutures; produits vétérinaires (à la quinapyramine).

INDONESIE: herbes médicinales; pansements contenant du sulfate de framycétine.

ISRAEL: pommade ophtalmologique au chlorhydrate de tétracycline.

NORVEGE: onguent au chloramphénicol.

ROYAUME-UNI: pommade ophtalmologique au sulfate d'atropine 6%; pommade ophtalmologique au chloramphénicol; émulsion pour les oreilles au chloramphénicol; pansement anti-brûlure à la chlorhexidine; pommade ophtalmologique à la chlortétracycline 1%; aérosol salin pour lentilles de contact; pommade ophtalmologique au corticostéroïde; Debrisan; pommade ophtalmologique à la néomycine; pommade ophtalmologique au sulfacétamide 6%; pommade ophtalmologique à la tétracycline 1%; suspension huileuse ophtalmologique à la tétracycline 1%; poudre de tétracycline pour injection intramusculaire; poudre de tétracycline pour injection intraveineuse; topique à la tétracycline 3%; produits vétérinaires.

Source: M. Brian Read, Nordion International Inc., Canada.

Le produit naturel, tel qu'il est livré au fabricant, contient inévitablement un grand nombre de microbes. L'irradiation s'est révélée être une excellente méthode de décontamination de la gomme arabique sans qu'il y ait dégradation ou perte des propriétés ou de la viscosité. Elle est maintenant très bien acceptée par l'industrie pharmaceutique, mais pas encore tota-

lement par l'industrie alimentaire, qui utilise souvent cette gomme comme ingrédient et additif. De nos jours, on a de plus en plus recours à l'irradiation pour réduire à un niveau acceptable le nombre de microbes dans des produits naturels en vrac. La Communauté européenne est sur le point d'approuver ce procédé pour le traitement des aliments.

On peut radiostériliser plusieurs autres matériaux ou épaississants, notamment la carboxyméthylcellulose-sodium, la gélatine, l'amidon, la paraffine à l'état liquide, la lanoline et la paraffine molle blanche, sans entraîner de modification notable de leur composition chimique, si l'on choisit la dose appropriée.

Pansements. Les cicatrisants des plaies à base d'hydrate de carbone sont couramment radiostérilisés. L'un des plus connus est le Debrisan, une forme réticulée du Dextran. Il se présente sous forme de billes poreuses sèches extrêmement hydrophiles. Versé sur une blessure purulente, il gonfle et scelle la plaie. L'exsudat contenant des bactéries passe dans le réseau macromoléculaire à trois dimensions, et la plaie est ainsi nettoyée. Le Debrisan réduit l'inflammation et les œdèmes, empêche la formation de croûtes et permet à la peau de rester douce et souple. Il peut également être préparé sous forme de pâte à base d'alcools organiques qui restent stables sous l'effet des rayonnements. L'avantage de la stérilisation est que le traitement du produit définitif à l'état sec ou de la pâte peut s'effectuer sous emballage. Ainsi, l'irradiation est une méthode de stérilisation valable des agents cicatrisants chimiques des plaies et brûlures après conditionnement.

Applications des rayonnements en chirurgie

L'expérience de la transplantation des tissus date de quelque 2500 ans, des méthodes empiriques des Indiens, qui utilisaient des fragments de peau du front pour réparer les nez endommagés pendant les batailles. L'ère moderne a commencé avec l'ouvrage classique du chirurgien bolonais Gaspare Tagliacozzi (1549-1599) sur la chirurgie des mutilations au moyen de greffes, dans lequel l'auteur décrit comment il a greffé un lambeau de peau de l'avant-bras sur le nez, puis enlevé les points plusieurs semaines après l'opération. On appelle *autogreffe* une greffe ainsi effectuée sur le même individu. Tagliacozzi était conscient des problèmes inhérents au transfert d'une greffe entre deux individus (*allogreffe*). Il en rejetait l'idée en invoquant «la force et la puissance de l'individu», montrant en cela une remarquable intuition du phénomène actuellement scientifiquement reconnu sous le nom de rejet immunologique.

Depuis l'époque de Tagliacozzi, la chirurgie est passée par un grand nombre d'étapes conflictuelles. John Hunter a été le premier à utiliser le mot «transplant» par analogie avec le «greffage» en botanique.

	Dose (kGy)	Perte de puissance
Chlortétracycline	17,9-100	0
Oxytétracycline	17,9-100	0
Chloramphénicol	17,9	0
Chlorhydrate de tétracycline	80	0
Chlorhydrate de streptomycine	25	0
Sodium-benzylpénicilline	25	0
Phénoxyéthylpénicilline	25	0
Benzathine-pénicilline	25	0
Dihydrostreptomycine	25	0
Potassium-benzylpénicilline	17,9	0
Sulfate de polymyxine	25	0
Polymyxine	jusqu'à 80	0
Colimycine	jusqu'à 80	0
Nystatine	jusqu'à 80	0
Mycérine	jusqu'à 80	0
Sulfapyridine	25	0
Sulfathiazole	25	0
Sulfate de streptomycine	25	3
Dihydrostreptomycine	250	5
Sulfate de néomycine	25	4
Sodium-benzylpénicilline	250	~3
Benzathine-pénicilline	250	~3
Phénoxyéthylpénicilline	250	~3
Bacitracine de zinc	25	7,1
Bacitracine de zinc	250	26,7

Pendant toute une période, à la fin du siècle dernier, on a pratiqué sans discernement des allogreffes de peau et de parties d'organes et l'on s'accordait à reconnaître qu'elles prenaient. Reverdin (1842-1929) a même fait état de succès remportés avec une greffe de peau d'animal (*xénogreffe*). En fait, il y avait confusion entre greffe véritable et régénération de la peau. Entre-temps, les découvertes de l'immunologie ont fait croire que seules les autogreffes pouvaient prendre. L'expérience la plus marquante a été celle de Medawar et Gibson du Service des brûlés de l'Institut de recherches médicales de Glasgow, qui ont montré qu'une deuxième série de greffes de peau sur un brûlé était rejetée plus rapidement que la première série, semblant ainsi démontrer définitivement que les allogreffes n'avaient aucune valeur clinique.

Toutefois, ce jugement était prématuré. De nos jours, plus de 500 000 allogreffes sont pratiquées en chirurgie chaque année sur le seul territoire des Etats-Unis. La radiostérilisation des greffons a notablement contribué à ce renversement spectaculaire de la situation. Le programme de l'AIEA sur la radiostérilisation des tissus a abouti à l'établissement de banques de tissus dans 13 pays de la région Asie et Pacifique, et d'autres banques sont en cours de création en Afrique et en Amérique du Sud.

Pour encourager la diffusion de cette technique, notamment dans les pays en développement,

Perte de puissance de produits pharmaceutiques

l'AIEA a recouru à l'aide de grandes associations mondiales, notamment l'Association américaine des banques de tissus, l'Association européenne des banques de tissus et l'Association des banques de tissus pour la chirurgie de l'Asie et du Pacifique. On organise souvent des conférences internationales au cours desquelles on évalue l'application des rayonnements à la stérilisation des tissus et dans d'autres domaines de la santé.

Origine des tissus

Il est essentiel de rappeler que le présent article traite de la transplantation de tissus non viables et non d'organes vivants, pratique qui requiert donc une faible technologie et est extrêmement bon marché. L'AIEA s'intéresse surtout à la production des tissus les plus utiles aux pays en développement, qui permet à ces derniers de réduire leur dépendance à l'égard des prothèses, peaux artificielles et pansements importés et onéreux (os, peau, membranes amniotiques, tendons et cartilages, notamment).

Les tissus sont prélevés aussi bien sur des êtres vivants que sur des cadavres. Le remplacement total de la hanche par chirurgie (arthroplastie), qui est pratiqué partout dans le monde, comporte l'enlèvement de la tête du fémur. Cet os de donneurs vivants est conservé pour être traité et utilisé ultérieurement en chirurgie. Après un décès, le don volontaire permet d'obtenir des tissus dans les 24 heures. Il existe des contre-indications médicales, qui doivent être strictement observées. En cas de tumeurs malignes, de maladies infectieuses, de thérapie médicamenteuse prolongée, ou d'empoisonnement ou de noyade ayant entraîné la mort, la transplantation de tissus est exclue.

Dans le cas de donneurs vivants, on analyse leur sang pour détecter toutes les maladies transmissibles. On le conserve pendant six mois, puis on procède à une nouvelle analyse. Ces précautions sont nécessaires car il peut s'écouler un laps de temps de plusieurs semaines à six mois entre une infection par le HIV et l'apparition de l'anticorps-HIV.

Il convient de souligner que les discussions relatives au don de tissus avec la famille d'une personne décédée sont menées avec le plus grand tact. On traite le cadavre avec dignité et l'on prend soin de reconstituer les membres après les prélèvements. Tous les os prélevés sont remplacés par des structures identiques en bois ou en plastique de manière que le corps ne présente aucun dommage externe après l'intervention.

Traitement et stérilisation

On a élaboré des méthodes de traitement pour réduire le niveau de contamination à chaque étape et fournir aux chirurgiens des tissus sains. A la Clwyd and Oswestry Research Tissue Bank, il a été

constaté que la méthode ci-après était efficace pour le traitement des os:

En premier lieu, l'os est stérilisé à 56 °C pendant trois heures. Ce traitement permet d'inactiver le virus HIV en 20 minutes, ainsi que les enzymes qui ne résistent pas à la chaleur et pourraient digérer des composants intercellulaires, et de tuer les organismes sensibles à la chaleur. Toutefois, à cette température, la protéine morphogénique des os (BMP), qui contribue à la repousse des os après l'implantation, n'est pas inactivée. On résèque les tissus attachés à l'os. On enlève le cartilage sur les têtes de fémur. On gèle ensuite les os pendant toute une nuit (à -20 °C) et on les découpe à l'aide d'une scie à ruban électrique. Les morceaux d'os sont continuellement soumis à des jets d'eau froide et d'eau chaude (à 50 °C) pour enlever la moelle et les graisses. Après avoir été soumis à une température de -20 °C pendant 4 à 5 jours, ils sont lyophilisés. Les os de différents formes, tailles et types sont enveloppés dans une double épaisseur de film en polyester ou en polyéthylène résistant aux rayonnements et dans du papier kraft quadrillé à usage médical. Les paquets sont ensuite enveloppés dans une troisième couche de film en polyéthylène et scellés à la chaleur, avant d'être finalement stérilisés aux rayons gamma. Ils sont tous marqués d'une étiquette, qui indique tous les détails concernant le donneur et les opérations auxquelles les os ont été soumis.

L'ensemble de la gestion et du fonctionnement d'une banque de tissus est soumis à des impératifs de qualité qui s'étendent aux procédés de fabrication. Le traitement réduit les propriétés antigéniques et améliore la prise de la greffe après la transplantation. Le nettoyage et la lyophilisation, suivis d'une irradiation gamma, font aussi partie du traitement d'autres tissus.

Les projets entrepris dans le cadre de l'Accord régional de coopération pour l'Asie et le Pacifique de l'AIEA privilégient maintenant l'application de systèmes de qualité totale et l'octroi de la formation associée pour aider toutes les banques de tissus à avoir accès aux meilleures pratiques et à toutes les informations concernant les procédures de traitement les plus efficaces. On recourt également à la formation par correspondance. Quand les systèmes seront uniformisés, il devrait être possible de valider chaque banque de tissus et d'échanger des greffons de tissus stériles dans toute la région.

En ce qui concerne les os, la radiostérilisation est sans aucun doute de nos jours une méthode de choix, ne serait-ce que parce que les rayonnements pénètrent complètement les os les plus compacts. Par ailleurs, on a récemment fait état d'intoxications par des allo-greffons d'os lyophilisés et stérilisés au moyen d'oxyde d'éthylène. Dans le cadre du radiotraitement, la lyophilisation réduit la teneur en eau à moins de 5%, ce qui diminue les effets secondaires dus aux radicaux libres dérivés de l'eau. Les tissus les plus stables sous

rayonnements sont ceux qui ont la plus haute teneur en collagène. Le glucosaminoglycane est le composant du tissu conjonctif qui résiste le moins aux rayonnements. Des doses d'irradiation excessives pouvant influencer le comportement mécanique des tissus, il est important de bien les choisir. (Un compte rendu complet sur cette question figure dans le document IAEA-TECDOC-454 (1986), intitulé *Technical and Economic Comparisons of Irradiation and Conventional Methods*.) Un programme de recherche coordonnée de l'Agence a permis d'établir les conditions optimales permettant de réduire au minimum les dommages aux tissus soumis aux rayonnements.

Utilisation chirurgicale

Quand un os est perdu à la suite d'une maladie ou d'un traumatisme, il doit être remplacé pour que le membre puisse fonctionner. Il existe des prothèses ingénieuses en métal ou en polymères synthétiques pour soutenir les structures mécaniques du corps. Une fois en place, elles doivent rester dans le corps pendant toute la vie. Par contre, quand un os allogreffé radiostérilisé remplace un os manquant, il sert d'échafaudage biocompatible. Si des critères adéquats sont appliqués, l'os du patient, souvent en quelques semaines, repousse et intègre l'allogreffe. La nouvelle structure est donc en fait le propre os du patient. L'os mort s'est régénéré, ce qui explique le slogan de la Bethesda Tissue Bank des Etats-Unis: *Et Mortua Vita* (le mort vit). De nos jours, les connaissances dont on dispose sur le rôle de la BMP, sur un apport de la propre moelle du patient pendant la transplantation et sur une bonne fixation chirurgicale peuvent largement contribuer à la repousse de l'os par ostéoconduction et ostéo-induction.

Petites allogreffes. Le programme de l'AIEA ne porte pas encore sur la production et sur l'utilisation d'allogreffes compactes destinés à remplacer des parties de membres entiers, dans les cas où la seule autre option possible est l'amputation. En orthopédie, on emploie avec succès une variété de petites allogreffes, notamment dans les cas suivants:

- Pour combler une cavité après l'enlèvement d'un kyste ou d'une tumeur bénigne. L'os greffé prend rapidement et favorise la guérison et le remodelage;
- Pour soutenir le squelette. C'est le cas des fractures affectant des facettes articulaires pour lesquelles le greffon joue le rôle d'échafaudage ostéoconducteur;
- Pour accroître la surface de l'autogreffe nécessaire à la «soudure biologique» comme c'est le cas pour la fusion des vertèbres après traitement d'une scoliose;
- Après une arthroplastie de la hanche pour remplacer une prothèse en métal dont l'implantation a provoqué une usure des os et donc faussé

le jeu de la hanche et du genou. Cet emploi se répandra rapidement notamment parmi les jeunes patients dont les exigences sont plus élevées;

- Dans un grand nombre d'actes chirurgicaux de la face pour combler des cavités ou pallier des pertes d'os dues à des traumatismes et à des tumeurs des mandibules.

Les allogreffes ont de nombreux avantages par rapport aux autogreffes. Ils peuvent être stockés et sont disponibles en grande quantité et sous diverses formes et tailles. Dans les pays en développement, les chirurgiens n'ont plus à prélever d'autogreffes sur les patients, opération qui prolonge la durée de l'acte chirurgical, requiert des mains expertes, des produits anesthésiques et du sang et peut éventuellement provoquer une nouvelle infection.

Les tissus membraneux

Les plaies ouvertes provoquées par des brûlures ou par des ulcérations sont des sources d'infection et de perte de liquide. Les désordres métaboliques qui en résultent peuvent s'avérer mortels. Dans ces cas, il faut donc transformer dans les meilleurs délais une plaie ouverte et éventuellement contaminée en une plaie fermée et propre. Un fragment de peau ou d'amnios radiostérilisé et lyophilisé peut servir de pansement de sauvetage. Dans le cas de l'amnios, les propriétés angiogènes de la membrane traitée qui ont nourri le fœtus dans la matrice peuvent également contribuer, quand il est utilisé comme pansement, à faciliter la granulation des tissus et la repousse de la peau.

Le programme de l'AIEA a beaucoup mis l'accent sur la fabrication de pansements à base d'amnios radiostérilisé et lyophilisé, car dans les pays musulmans il n'est pas possible de prélever des tissus sur les cadavres. Le traitement des brûlures par ce moyen réduit considérablement la douleur et est extrêmement rentable si on le compare aux prix des produits commercialisés. C'est ainsi qu'au Pakistan on fabrique des pansements à base d'amnios pour moins d'une roupie les 6 cm², alors qu'un fragment de peau ou un pansement sur le marché coûte 80 roupies.

Dans le domaine des allogreffes, les chirurgiens ont donc fait le tour de la question. Après avoir placé en elles une confiance induite, ils ont connu la déception et apprécient maintenant leur valeur de manière réaliste. Les allogreffes radiostérilisées font maintenant partie de la panoplie de tout chirurgien orthopédiste moderne. L'utilisation de fragments de peau et d'amnios allogreffés peut considérablement faciliter le traitement des brûlures et réduire la dépendance des pays en développement par rapport aux produits synthétiques commerciaux onéreux.

Toutefois, comparé au Créateur, le chimiste n'est encore qu'un novice dans la fabrication des tissus.