

# RADIO STERILISATION

Pr N. YAGOUBI

Laboratoire Matériaux & Santé EA 401

Tour D2 1er étage

[najet.yagoubi@u-psud.fr](mailto:najet.yagoubi@u-psud.fr)

# Généralités

Stérilisation => BPF: Chapitre 5.1.1: « *Fabrication des médicaments stériles* »

Techniques de stérilisation => ≠ Mécanisme d'action => éliminer les microorganismes viables.

1. **Stérilisation par la chaleur sèche** => Destruction protéique / apport d'énergie.
  2. **Stérilisation par la chaleur humide** => Destruction et dénaturation protéique / hydrolyse
  3. **Stérilisation par les rayonnements** => Destruction / ionisation
  4. **Stérilisation par le gaz plasma** => Destruction / oxydation
  5. **Stérilisation par les gaz** => Destruction / alkylation
  6. **Stérilisation par l'acide peracétique** => Destruction / oxydation
- Stérilisation par filtration** => élimination physique des micro-organismes  
= **Préparation aseptique** => Stérilisation impossible mais nécessité d'avoir un produit stérile = fabrication aseptique

=> Vérifier l'adéquation **Méthode de stérilisation / Produit à stériliser**

# Radio stérilisation

- **Stérilisation**: Procédé physique
- **Action**: Exposition directe de la matière
- **Source**: Rayons électromagnétiques

# Nature des Rayonnements



**Rayonnements électromagnétiques**  
**Éléments radioactifs**  
**Rayons  $\gamma$**

**Rayonnements corpusculaires électroniques**  
**Électrons accélérés**  
**Rayons  $\beta$**



Non ionisants	Ionisants			
$\lambda > 0.1\mu\text{m}$ Ondes radio; électriques; UV; Visible; IR; $\mu$ ondes	<b>Électromagnétiques</b> $\lambda < 0.1\mu\text{m}$ $f \gg$ Photons X et $\gamma$	Particules		
		Non chargées	Chargées	
		Neutron	Légères Électrons	Lourdes Ions $\alpha$

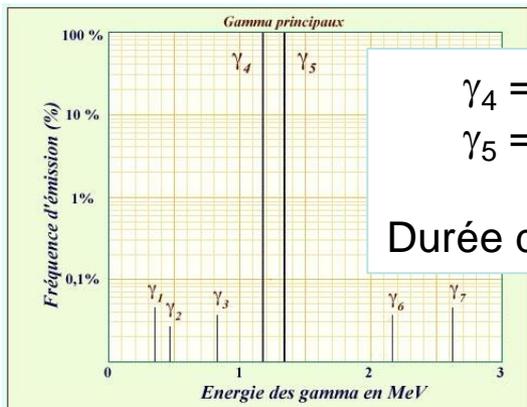
# Propriétés Physiques des Rayons $\gamma$

Longueur d'onde:  $10^{-10}$   $10^{-14}$  m  
Rayons X - **Rayons  $\gamma$**  - Rayons cosmiques

- 2 moyens d'obtention:

## - **Cobalt 60** ( ${}_{60}\text{Co}$ )

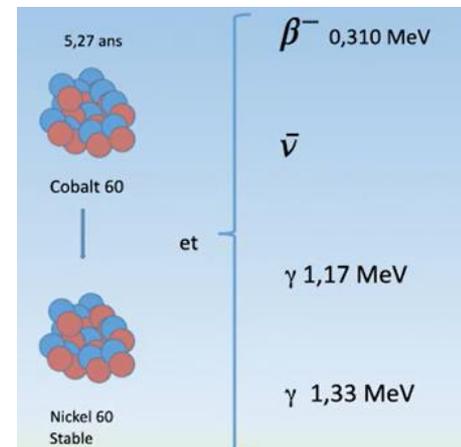
- irradiation neutronique du  ${}_{59}\text{Co}$  (réacteur)
- Il émet 2 niveaux d'énergie de fréquence >>



$$\gamma_4 = 1.17 \text{ MeV}$$

$$\gamma_5 = 1.33 \text{ MeV}$$

Durée de vie = 5.27 ans



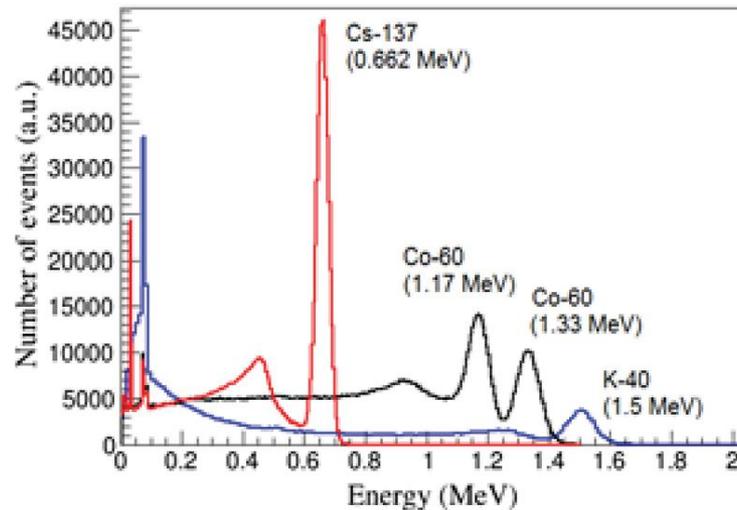
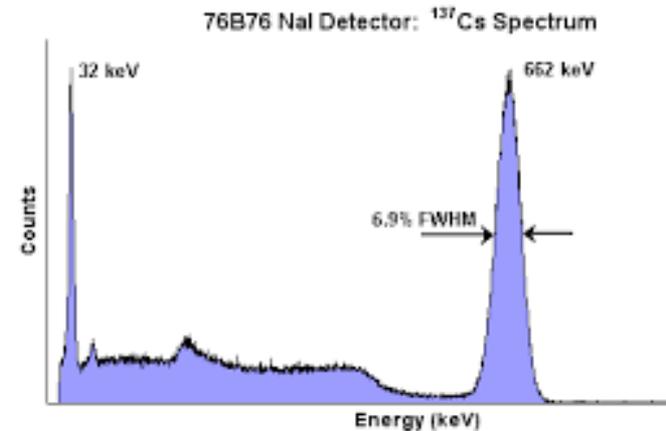
- Césium 137 ( $_{137}\text{Cs}$ )

➤ fission de l'uranium



Il émet 1 niveau d'énergie: 0.66 MeV

Durée de vie = 30 ans



# Interaction Rayonnements / Matière

- Rayons  $\gamma$  = Energie  $\gg$  **Ionisation**

Action: / transfert d'énergie à la matière

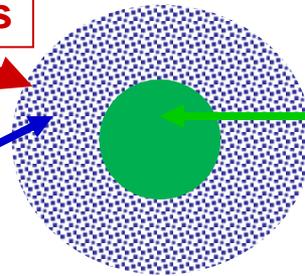
## Mode d'action

Excitation

Rayonnements  $\gamma$

Photons

$\Rightarrow$  Interaction avec le nuage électronique

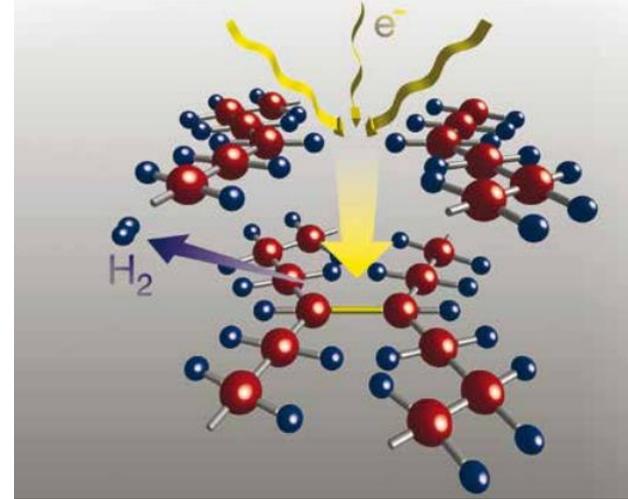


Noyau  
Pas d'interaction avec le noyau

**ELECTRONS**

Rayons  $\gamma$  = Source d'énergie permettant d'arracher un e-

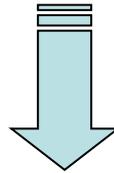
Formation d'ions Ionisation



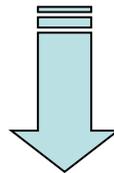
# Rayonnements ionisants => Apport d'énergie

Energie des rayons  $\gamma$  ( $\approx$  MeV)  $\gg$  Energie de cohésion

Energie de cohésion des liaisons covalentes = 1 – 10 eV  
=> 30 eV Maximum



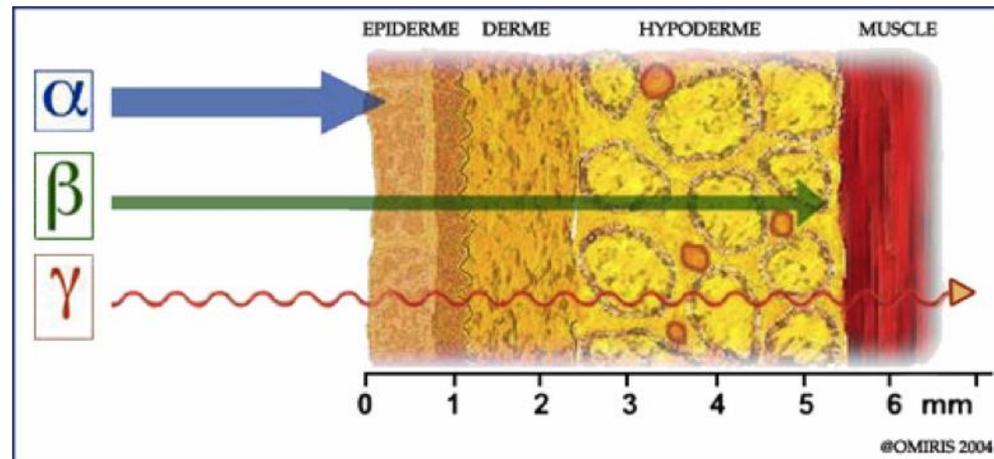
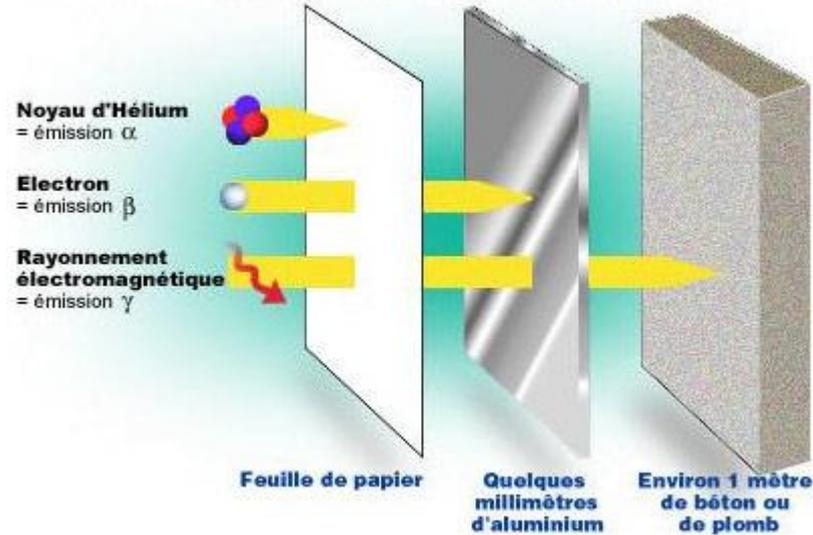
Rayons  $\gamma$  => rupture des liaisons covalentes  
Energie  $\gg$  => détruire les interactions Electrons/Noyau



**Pas de radioactivité induite**

# Pouvoir de pénétration des Rayon $\gamma$

## Le pouvoir de pénétration des différents rayonnements



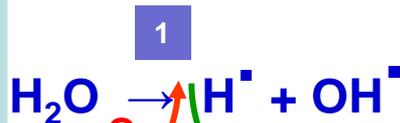
# Mécanismes d'action / Microorganismes

Procédé de Radio stérilisation => Air

1. EFFET INDIRECT

Radiolyse de l'eau

Radicaux libres



Radicaux libres:  
durée de vie brève

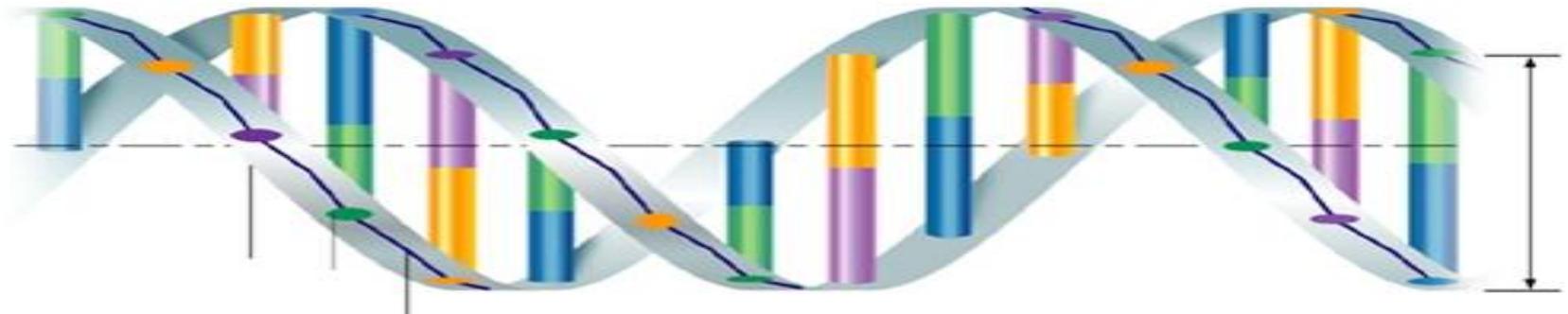


Radical peroxyde:  
durée de vie brève



2. EFFET DIRECT

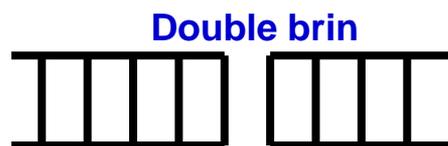
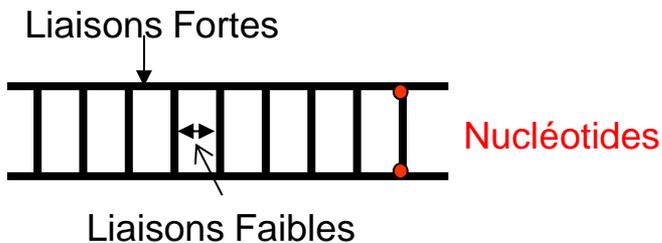
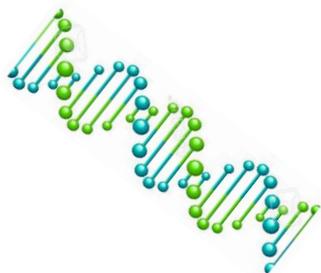
Destruction de l'ADN



# Schéma de la mutation de l'ADN par irradiation

Rayons gamma

Lésions moléculaires (protéines, ADN, lipides)



Rupture

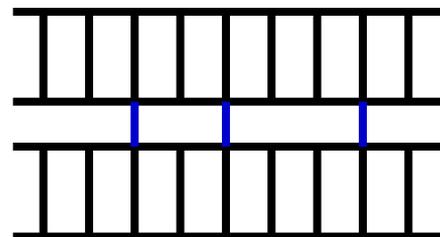


Dommages des bases



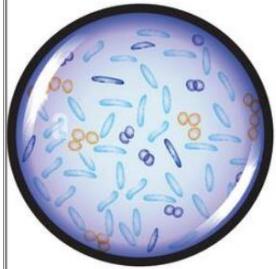
Rayons gamma

Pontages

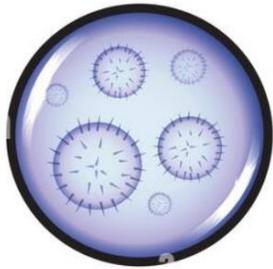


# Action sur les Micro organismes

Radio-stérilisation => Mort



Bactérie



Virus



Champignons



Levures



Moisissures

- Éjection des électrons périphériques → radicaux libres
- Combinaisons des molécules excitées entre elles
- Rupture des liaisons hydrogènes (Macromolécules protéiques)
- Formation des ponts disulfures / altération des bases des acides nucléiques

# Sensibilité des microorganismes

La sensibilité dépend:

- Nature du germe (espèce, souche)

***Bactéries > Levures > Virus***

- Milieu radio stérilisé



# Fiabilité du procédé de stérilisation

- Etat stérile: produit exempt de germes capables de se multiplier
- Produit stérile => probabilité de retrouver des germes survivants est  $< 10^{-6} = 1 \text{ chance} / 1 \text{ million}$  de retrouver une unité non stérile dans un lot de fabrication

# Doses adoptées pour la radio stérilisation

**Dose absorbée** = Quantité d'énergie apportée au produit (**kGy**)

**Dose stérilisante** = Dose nécessaire pour assurer la stérilité du milieu avec un coefficient de sécurité = autoclavage (méthode de référence)

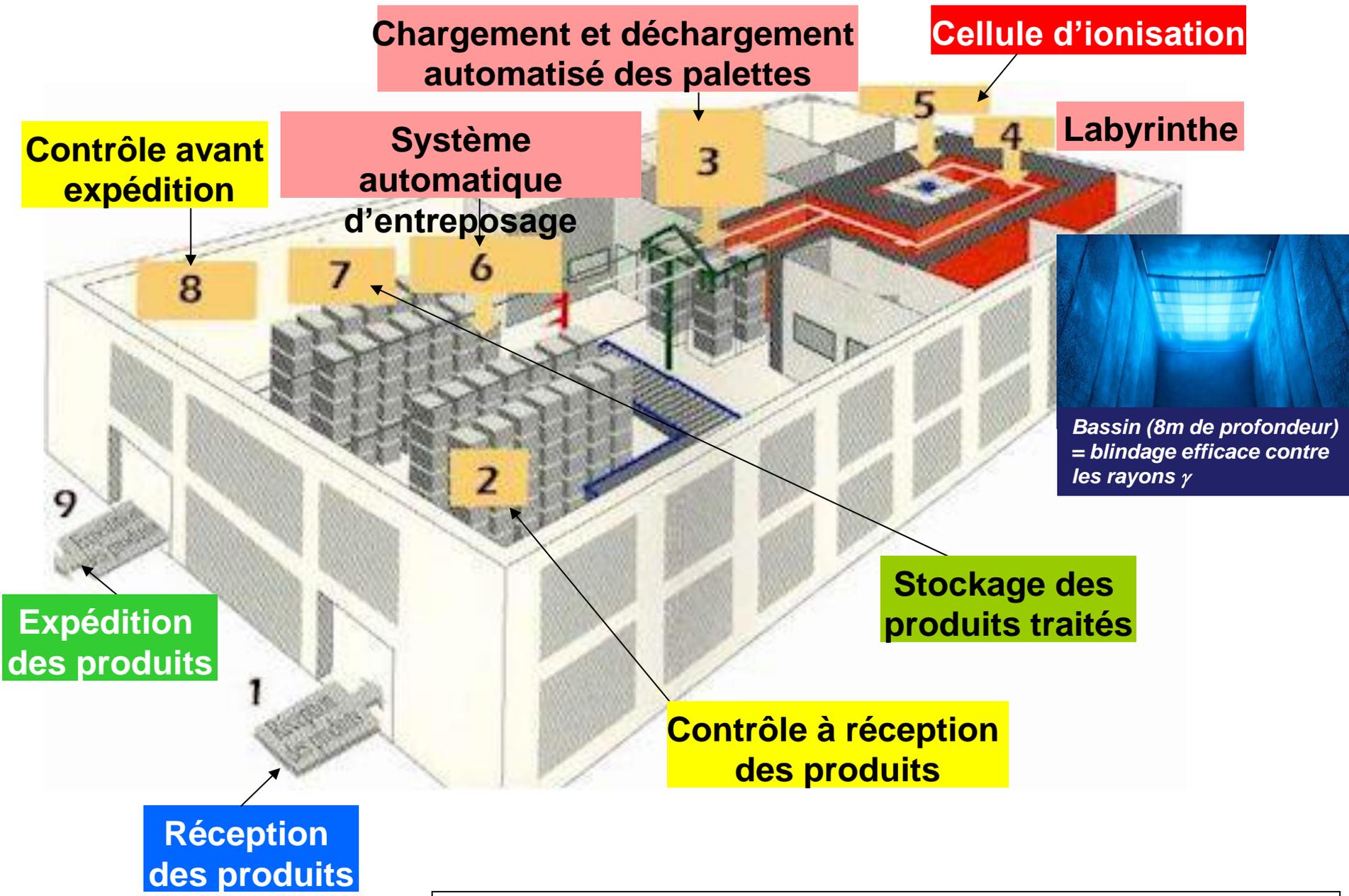
**Dose recommandée** = 25 kGy: Pharmacopée européenne, USP

**La dose réglementaire dépend de:**

- **Débit de dose:** Dose apportée au système par unité de temps
  - **Energie:** Pouvoir de pénétration

# Effets en fonction de la dose absorbée

- 0.04 – 0.10 kGy → Inhibition de la germination des bulbes et tubercules
- 0.03 - 0.20 kGy → Stérilisation des insectes
- 1.00 - 3.00 kGy → Mort des insectes
- 1.00 – 4.00 kGy → élimination totale des germes pathogènes non sporulés
- 1.00 – 6.00 kGy → pasteurisation = réduction de la charge microbienne du produit sans son altération
- **15.0 – 50.0 kGy → stérilisation**
- 60.0 kGy → Inhibition de l'activité enzymatique



**Chargement et déchargement automatisé des palettes**

**Cellule d'ionisation**

**Contrôle avant expédition**

**Système automatique d'entreposage**

**Labyrinthe**

*Bassin (8m de profondeur) = blindage efficace contre les rayons  $\gamma$*

**Stockage des produits traités**

**Expédition des produits**

**Contrôle à réception des produits**

**Réception des produits**

**Installation industrielle de radio stérilisation**

# Contrôles de la radio stérilisation

## 1. Installations

### 1. Fonctionnement

**Activité constante de la source** => *remplacement du Cobalt*

### 2. Absence de radiations dans l'environnement

- **Dosimètre:** *porté en permanence par le personnel*
- **Vérification mensuelle du dosimètre**
- **Balises sonores et lumineuses:** *seuil de détection = 5 Gy*

## 2. Produits traités

### 2.1. Efficacité du traitement

#### 2.1.1 Indicateurs de passage

Pastille radio sensibles  $\Rightarrow$  changement de couleur (jaune ou rouge) = indication qualitative

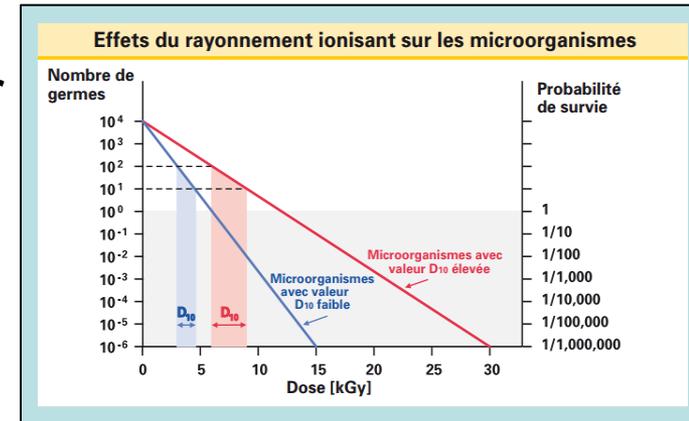
#### 2.1.2. Dose reçue

Dosimétrie

## 2.2. Contrôle microbiologique

### 1. Déterminer de la contamination initiale

- Qualitative: germes doivent appartenir à des espèces radio sensibles
- Quantitative: dénombrement des germes



### 2. Evaluer l'efficacité de la stérilisation

Utilisation d'indicateurs = produits volontairement contaminés / spores bactériennes desséchées de radio sensibilité connue

## Variétés préconisées / Pharmacopée européenne

- Spores de Bacillus Pumilus
  - Spores de Bacillus Cereus
  - Bacillus Sphaericus: résistance >> ⇒ Doses >>
- } ⇒ **Doses usuelles**

### 3. Contrôle de stérilité

Test Pharmacopée

# Modifications des propriétés physico-chimiques

## □ FORMATION DE GAZ

Par élimination d'atomes ou de groupes d'atomes, souvent au niveau des ramifications

## □ INSATURATION

Principalement dues à la formation de gaz

## □ COLORATION

Principalement dues à la formation de doubles-liaisons conjuguées

# CONSEQUENCES

## Modification de la stabilité et de l'innocuité des produits

Dégradation et formation molécules mobiles = toxiques potentiels (impuretés)  
Modification des propriétés organoleptiques

# REMARQUES

Modifications très faibles à 25 kGy

# Avantages et Inconvénients

## Avantages

- Température faible constante
  - Pression constante
  - Pas de mise en quarantaine
- Pas d'utilisation de gaz toxiques ou corrosifs
- Stérilisation en lot (nombre  $\gg$  cartons de 100 l)
  - Rapide: 2 à 6 heures (cycle = 12 heures)
  - Une excellente qualité microbiologique
- Une bonne réponse aux exigences sanitaires,

## Inconvénients

Installations lourdes

Mise à l'écart de la source (piscine)

# Conclusion

## Domaines d'Application

- Agro alimentaire
  - Chimie
- Matériel Médico-chirurgical
  - Pharmaceutique
    - Cosmétique