Université de Lille UFR3S-Pharmacie
Année Universitaire 2025/2026

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 6 février 2026
Par M^me^ PROFFIT Marie

L'INTÉGRITÉ DES ISOLATEURS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : PROBLÉMATIQUES ET SOLUTIONS FACE AUX GANTS D'ISOLATEUR PERCÉS

Membres du jury :

Présidente :
SIEPMANN Florence (Professeur de pharmacotechnie industrielle, UFR3S - Département de Pharmacie, Université de Lille)

Directrice de thèse :
SIEPMANN Florence (Professeur de pharmacotechnie industrielle, UFR3S - Département de Pharmacie, Université de Lille)

Membres extérieurs :
DI MARCO Cathy (Spécialiste Sénior Performance Qualité Formulation, GSK, Saint-Amand-les-Eaux)
THOMAZEAU Marion (Pharmacienne titulaire, Pharmacie du centre CHAILLET-THOMAZEAU, Saint-Saulve)

Université de Lille

Président	Régis BORDET
Premier Vice-président	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-présidente Formation	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-président Recherche	Olivier COLOT
Vice-président Ressources Humaine	Jean-Philippe TRICOIT
Directrice Générale des Services	Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen	Dominique LACROIX
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité	Hervé HUBERT
Vice-Doyenne Recherche	Karine FAURE
Vice-Doyen Finances et Patrimoine	Emmanuelle LIPKA
Vice-Doyen International	Vincent DERAMECOURT
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires	Sébastien D'HARANCY
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie	Caroline LANIER
Vice-Doyen Territoire-Partenariats	Thomas MORGENROTH
Vice-Doyen Santé numérique et Communication	Vincent SOBANSKI
Vice-Doyenne Vie de Campus	Anne-Laure BARBOTIN
Vice-Doyen étudiant	Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen	Pascal ODOU
Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement	Anne GARAT
Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels	Emmanuelle LIPKA
Responsable de l'Administration et du Pilotage	Cyrille PORTA
Représentant étudiant	Honoré GUISE
Chargé de mission 1er cycle	Philippe GERVOIS
Chargée de mission 2eme cycle	Héloïse HENRY
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche	Nicolas WILLAND
Chargé de mission Relations Internationales	Christophe FURMAN
Chargée de Mission Qualité	Marie-Françoise ODOU
Chargé de mission dossier HCERES	Réjane LESTRELIN

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI -BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI -BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87

Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86

M.	PELLETIER	Franck	Droit et Économie pharmaceutique	86
M.	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M.	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	

Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M.	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M.	LATRON -FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

UFR3S-Pharmacie - 3, rue du Professeur Laguesse - 59000 Lille
T. +33 (0)3 20 96 40 40 - https://pharmacie.univ-lille.fr

Remerciements

À Florence Siepmann,

Merci pour la qualité de vos enseignements et pour votre engagement auprès des étudiants.

Merci de me faire l'honneur de participer à ma thèse.

À Cathy Di Marco,

Merci de m'avoir accompagnée pendant ma dernière année d'études en alternance chez GSK.

Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce dernier travail.

Merci pour ta collaboration et nos échanges qui m'ont bien aidé lors de mes premières missions au sein de l'industrie pharmaceutique.

Merci d'avoir toujours pris le temps pour moi, de m'avoir fait profiter de tes connaissances, avec bienveillance et bonne humeur.

Merci également à l'ensemble de l'équipe Formulation pour l'année passée avec eux.

À Marion Thomazeau,

J'ai beau ne pas avoir choisi la filière Officine, mon parcours de pharmacienne a débuté avec toi. J'ai fait un premier stage d'observation au collège dans ta pharmacie, puis durant mes études, les stages pratiques, en complément de mon travail en tant qu'étudiante/aide en officine. Le pilulier n'avait plus aucun secret pour moi après nos 4 ans passés ensemble !

Merci à toi et à l'ensemble de l'équipe de la pharmacie avec qui j'ai pu collaborer, Cécile, Caroline, Léa, Solveig, Léane et Damien.

À Franck Arethuse,

En complément de mon jury, j'ai pu bénéficier de votre soutien. Nous avons collaboré lors de mon alternance et j'ai repris contact avec vous lors de la rédaction de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir apporté votre expertise sur les gants d'isolateur.

Merci pour ce partage et pour votre générosité.

À mes parents,

Merci pour votre soutien constant. Votre présence est toujours d'un grand réconfort.
Merci pour votre confiance et votre amour.

À mes frères,

Louis, mon coloc pendant les années folles étudiantes. Malgré quelques bousculades de vivre ensemble, on partage de très bons souvenirs du 15 rue du Faisan.
Amaury, tu découvres la vie étudiante quand je termine la mienne. Depuis quelques mois, je te découvre plus ouvert et épanoui et c'est un réel plaisir de te voir comme ça.
Wongui, tu as accompli tant de choses après les épreuves traversées, quelle persévérance.

À ma famille, grand-mères, tantes et oncles, cousines et cousins,

Merci pour les moments inoubliables partagés depuis toutes ces années.
Une pensée particulière pour mes grand-pères. Il y en a un qui doit bien rire de voir son unique petite-fille pharmacienne..

À Romane,

Depuis notre rencontre en toute petite section, puis Roubaix, Nice et Annecy, c'est toujours un plaisir de se retrouver malgré la distance.
Tu es tellement forte. J'ai toujours admiré ta combativité.

À Denis, Delphine, François et Antoine,

C'est toujours un plaisir de vous retrouver et de passer du temps avec vous.
Merci pour votre bonne humeur et vos blagues (parfois douteuses).

À mes amis du lycée,

Le sacré « groupe où il y a tout le monde »,

Aurélie, Juliette, Typhaine, Tristan, Hugo, Aïcha, Salomé, Mathis, Maëlle et Grace,

On fête nos 10 ans d'amitié cette année. Je n'aurai jamais imaginé me trouver un groupe d'amis aussi soudés. Depuis les couloirs du lycée, nous avons partagé tant de choses, des rires et malheurs, mais aussi des belles aventures.

Merci pour votre soutien et votre compréhension.

Félicitations pour vos parcours respectifs, soyez fiers de vous !

À Anne et Cyrille,

Merci pour votre accueil chaleureux digne d'un 5 étoiles pendant les périodes concours en première année.

À la smala,

Une belle brochette de pharmaciens,

Flavien, Garance, André, Benjamin, Valériane, Thomas, Lucile, Augustine, Camille, Pierre et Émilie,

Merci à la faculté et aux Pharmafia de vous avoir mis sur mon chemin.

Merci pour la détente et la légèreté des moments passés ensemble pendant des études pas toujours faciles.

On a bien changé depuis le début de la 2ème année jusqu'à nos premiers postes. La Citadelle et le Décalé s'en souviennent bien !

Bravo pour vos projets et ceux à venir, voyages d'études et stages, acquisitions de pharmacie, postes ici et ailleurs.

C'est un honneur d'être entourée de consœurs et confrères comme vous.

À Pierre

Merci pour ta patience et ton soutien pendant les longues journées et soirées de travail sur cette thèse.

Merci pour ton humour, ta tendresse et ton écoute.

Maintenant que j'ai bien plus de temps, place à de futures aventures. Hâte de les partager avec toi.

Enfin, merci aux bibliothèques et cafés qui m'ont accueillie durant ces derniers mois.

Table des matières

Introduction..... 25

Partie 1 : Préparation et fabrication aseptique..... 28
1. La production en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)..... 28
1.1. Définition d'une ZAC..... 28
1.2. Les quatre classes de ZAC..... 29
1.3. Classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée..... 30
1.3.1. Nombre maximal de particules par m3 d'air..... 30
1.3.2. Nombre maximal de micro-organismes..... 31
2. Le recours à l'isotechnie : les technologies barrières..... 31
2.1. Restricted Access Barrier Systems (RABS)..... 32
2.1.1. Historique..... 33
2.1.2. Caractéristiques des RABS..... 33
2.1.3. Types de RABS..... 34
2.2. Isolateurs..... 34
2.2.1. Historique..... 35
2.2.2. Caractéristiques des isolateurs..... 36
2.2.3. Types d'isolateurs..... 36
2.2.3.1. Isolateur ouvert..... 36
2.2.3.2. Isolateur clos..... 37
2.3. Comparaison entre RABS et isolateur..... 37

Partie 2 : L'isolateur en industrie pharmaceutique..... 40
1. Réglementation..... 40
1.1. Bonnes Pratiques de Fabrication..... 40
1.2. Normes..... 43
1.2.1. Norme NF M62-200..... 43
1.2.2. Norme ISO 14644..... 43
1.2.3. Norme ISO 10648..... 44
1.2.4. Norme ISO 13408..... 44
1.3. Autres documents techniques supports..... 45
1.3.1. Rapports techniques de la Parenteral Drug Association..... 45
1.3.2. Recommandation du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme..... 45
1.3.3. Guide de l'Association des Salles Propres et Environnements Contrôlés..... 46
1.3.4. Guide de l'International Society for Pharmaceutical Engineering..... 46
2. Fonctionnement d'un isolateur..... 46
2.1. Confinement..... 48
2.1.1. Définition des classes des enceintes..... 48
2.1.2. Types d'enveloppe de l'enceinte..... 49
2.2. Manipulations..... 50
2.3. Système de traitement de l'air..... 50
2.3.1. Filtration de l'air..... 51
2.3.2. Diffusion de l'air..... 52
2.3.3. Gradient de pression..... 53

2.3.4. Taux de brassage....54
2.4. Décontamination....54
2.4.1. Agents de décontamination....56
2.4.1.1. Le formaldéhyde....56
2.4.1.2. L'acide peracétique....57
2.4.1.3. Le peroxyde d'hydrogène....57
2.4.2. Exemple de décontamination au peroxyde d'hydrogène....58
2.5. Transfert de matières....59
2.5.1. Transfert continu....59
2.5.2. Transfert discontinu....60
2.5.2.1. Sas à matériaux....61
2.5.2.2. Rapid Transfer Ports....61
2.5.2.2.1. Système BIOSAFE®....62
2.5.2.2.2. Système DPTE®....62
2.5.2.3. Connexions liquides aseptiques....63

Partie 3 : Les gants d'isolateur....63
1. Types de gants pour isolateurs....64
1.1. Gants « une pièce »....64
1.2. Gants « gant-manchette »....65
2. Réglementation....65
2.1. Législation....65
2.1.1. Législation en Europe....65
2.1.2. Législation aux États-Unis....66
2.2. Normes....66
2.2.1. Norme ISO 21420....66
2.2.2. Norme ISO 374....67
2.2.3. Norme EN 421....68
3. Matériaux des gants....68
3.1. Néoprène....69
3.2. Butyl....69
3.3. Polyéthylène chlorosulfoné....69
3.4. Caoutchouc éthylène-propylène-diène....70
4. Épaisseur des gants....70
5. Fabrication des gants....71
5.1. Processus de fabrication....71
5.2. Contrôle qualité des gants....72

Partie 4 : Intégrité d'un isolateur....74
1. Distinguer intégrité et étanchéité....74
1.1. Définitions des termes à partir du dictionnaire....74
1.1.1. Intégrité....74
1.1.2. Etanchéité....74
1.2. Usage dans les Bonnes Pratiques de Fabrication....75
1.2.1. Usage dans les Bonnes Pratiques de Fabrication françaises....75
1.2.2. Usage dans les Good Manufacturing Practice européennes....76
1.2.3. Usage dans les current Good Manufacturing Practice des Etats-Unis....77

1.3. Interprétation et position personnelle....78
2. Méthodes de contrôle d'intégrité des gants....79
2.1. Test de débit....79
2.2. Test de chute de pression....80
2.3. Test de pénétration de l'eau....82
2.4. Test de pénétration des particules....82
2.5. Test de diffusion....83
2.6. Inspection visuelle....84
2.7. Comparaison des caractéristiques des méthodes de contrôle....85

Partie 5 : Problématiques face aux gants d'isolateur percés : causes et conséquences....88
1. Causes potentielles d'un gant percé....88
1.1. Causes chimiques et/ou thermiques....89
1.2. Causes liées à l'usure....89
1.3. Causes liées aux manipulations humaines....90
1.3.1. Manipulations lors du montage du gant....91
1.3.2. Manipulations lors d'une production sous isolateur....91
1.3.3. Manipulations lors de la préparation de l'isolateur....91
1.4. Défauts de fabrication du gant....93
2. Conséquences d'un gant percé....94
2.1. Conséquences sur le produit....94
2.1.1. Contamination particulaire....94
2.1.2. Contamination microbiologique....96
2.1.2.1. Bactéries....97
2.1.2.2. Virus....99
2.1.2.3. Champignons....99
2.1.2.3.1. Moisissures....100
2.1.2.3.2. Levures....100
2.1.3. Contamination chimique....101
2.1.4. Contamination croisé....101
2.2. Conséquences sur le personnel....102
2.2.1. Risques chimiques....102
2.2.2. Risques liés à la radioactivité....103
2.2.3. Risques cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques....103
2.2.4. Classification Occupational Exposure Band....104
2.3. Conséquences sur l'entreprise....105

Partie 6 : Évaluation de l'impact d'un gant percé....107
1. Évaluation de l'impact sur le produit....107
1.1. Stratégie de maîtrise de la contamination ou Contamination Control Strategy..108
1.1.1. Surveillance de l'environnement - particules totales....110
1.1.2. Surveillance de l'environnement et du personnel - particules viables....111
1.1.2.1. Contrôle de l'air....112
1.1.2.1.1. Contrôle actif de l'air....112
1.1.2.1.2. Contrôle passif de l'air....113
1.1.2.2. Contrôle des surfaces....113

1.1.3. Température, humidité relative et autres caractéristiques spécifiques..... 114
1.1.4. Simulation du procédé aseptique ou Aseptic Process Simulation.....114
1.2. Contrôle de la qualité du produit fabriqué..... 115
1.2.1. Contrôles analytiques..... 115
1.2.2. Contrôles microbiologiques..... 115
1.2.2.1. Comptage des endotoxines..... 115
1.2.2.2. Essai de stérilité..... 116
1.3. Évaluation de l'impact selon la taille du défaut.....117
2. Évaluation de l'impact sur le personnel..... 120
2.1. Protection du personnel face aux risques liés à la radioactivité.....120
2.1.1. Dosimétrie individuelle..... 122
2.1.1.1. Dosimétrie passive..... 122
2.1.1.2. Dosimétrie active.....122
2.1.2. Dosimétrie d'ambiance.....123
2.2. Protection du personnel face aux risques cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques..... 123

Partie 7 : Solutions face aux gants d'isolateur percés : stratégies correctives et préventives.....123
1. Choix et qualité des gants.....124
2. Innovations sur les connexions « gant-manchette ».....125
2.1. Bague pour Système de Transfert Interchangeable Consommable..... 125
2.2. Bague de connexion sécurisée.....126
2.3. Système DPTE®-Glove..... 126
3. Amélioration de l'inspection visuelle des gants.....127
3.1. Détermination de la fréquence d'inspection visuelle des gants..... 127
3.2. Formation du personnel à l'inspection visuelle des gants.....128
3.3. Analyse de tendances et retours d'expérience..... 129
4. Amélioration du matériel nécessaire aux manipulations lors d'une production..... 129
5. Amélioration des érecteurs de gant..... 129
5.1. Design des érecteurs de gant..... 129
5.2. Méthodologies lors des manipulations des érecteurs de gant..... 132
5.3. Mise en place d'une maintenance des érecteurs de gant.....133
6. Amélioration des équipements et du design de l'isolateur.....133
7. Bonnes pratiques lors des manipulations..... 134
7.1. Bonnes pratiques lors de l'introduction de la main dans un gant.....134
7.2. Bonnes pratiques lors du retrait de la main dans un gant.....134

Conclusion..... 136

Bibliographie.....137

Abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

APS : Aseptic Process Simulation ou simulation du procédé aseptique

ARN : Acide RiboNucléique

AT : Aseptic Transfert

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CCS : Contamination Control Strategy ou stratégie de maîtrise de la contamination

(c)GMP : (current) Good Manufacturing Practice

CMR : Cancérogène, Mutagène et Reprotoxique

CSM : polyéthylène chlorosulfoné

DPTE : Double Porte pour Transfert Étanche

FDA : Food and Drug Administration

EPA : Efficient Particulate Air

EPDM : caoutchouc éthylène-propylène-diène

EPI : Equipement de Protection Individuelle

EU GMP : Eudralex Good Manufacturing Practice

FDS : Fiche de Données de Sécurité

H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène

HEPA : High Efficiency Particulate Air

HVAC : Heating, Ventilation and Air Conditioning

ISO : International Organization for Standardization ou organisation internationale de normalisation

LAL : Lysat d'Amœbocytes de Limule

LPS : LipoPolySaccharide

OEB : Occupational Exposure Band

PDA : Parenteral Drug Association

PIC/S : Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

RABS : Restricted Access Barrier System ou système barrière à accès restreint

STIC : Système de Transfert Interchangeable Consommable

ULPA : Ultra Low Penetration Air

VHP : Vaporized Hydrogen Peroxide ou peroxyde d'hydrogène vaporisé

ZAC : Zone à Atmosphère Contrôlée

Tableaux

Tableau 1 : Exemples d'opérations associées aux classes pour la préparation et la production aseptique
Tableau 2 : Concentrations maximales autorisées de particules totales pour la classification des salles propres
Tableau 3 : Limites de contamination microbiologique au cours de la qualification des salles propres
Tableau 4 : Étude comparative entre RABS ouvert et isolateur
Tableau 5 : Classes d'étanchéité des enceintes de confinement décrites dans les normes NF M62-200 et ISO 10648-2 selon le taux de fuite horaire mesuré
Tableau 6 : Caractéristiques de l'enveloppe d'un isolateur
Tableau 7 : Classification des filtres à très haute efficacité
Tableau 8 : Tailles et dimensions des gants selon la norme ISO 21420
Tableau 9 : Dextérité des gants selon la norme ISO 21420
Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques des méthodes d'essai d'intégrité des gants
Tableau 11 : Comportements des particules selon leur taille
Tableau 12 : Classification Occupational Exposure Band
Tableau 13 : Concentrations maximales autorisées de particules totales pour la surveillance des salles propres
Tableau 14 : Limites maximales d'action pour la contamination par des particules viables
Tableau 15 : Suspensions bactériennes sélectionnées pour les contaminations des gants lors des essais de simulation microbiologique
Tableau 16 : Résumé des essais de simulation microbiologique selon les charges bactériennes et les positions des défauts sur les gants percés
Tableau 17 : Limites annuelles d'exposition aux rayonnements ionisants pour le personnel
Tableau 18 : Méthodologies d'insertion et de retrait pour des érecteurs de gant pouvant être verrouillés en position courte ou longue

Figures

Figure 1 : Restricted Access Barrier System (RABS)
Figure 2 : Les différents types de RABS
Figure 3 : Isolateur
Figure 4 : Fonctions d'un isolateur
Figure 5 : Hémi-scaphandre
Figure 6 : Flux laminaire
Figure 7 : Représentation d'une surface d'un isolateur portant des particules avant et après décontamination de surface
Figure 8 : Cycle de bio-décontamination au peroxyde d'hydrogène vaporisé
Figure 9 : Tunnel en surpression
Figure 10 : Sas à matériaux
Figure 11 : Système BIOSAFE®
Figure 12 : Système DPTE®
Figure 13 : Principe de fonctionnement du système DPTE®
Figure 14 : Port connecteur de l'AT-Port
Figure 15 : Dispositif de connexion de l'AT
Figure 16 : Gant « une pièce »
Figure 17 : Gant « gant-manchette »
Figure 18 : Variabilités de mesure d'épaisseur sur un gant
Figure 19 : Processus de fabrication des gants
Figure 20 : Principe du test de débit
Figure 21 : Principe du test de chute de pression
Figures 22 et 23 : Testeurs de gant pour test de chute de pression
Figure 24 : Diagramme de pression à l'intérieur du gant de l'isolateur lors d'un test de chute de pression
Figure 25 : Principe du test de pénétration de l'eau
Figure 26 : Principe du test de pénétration des particules
Figure 27 : Principe du test de diffusion
Figure 28 : Taux de détection de fuite des méthodes d'essai d'intégrité des gants selon leur adéquation pour des tests de routine
Figure 29 : Exemples d'entailles sur un gant élastomère
Figure 30 : Emplacements les plus communs de défaut sur gants percés

Figure 31 : Éléments nécessaires au processus d'usure due aux frottements entre corps solides
Figure 32 : Schéma d'un érecteur de gant installé dans un gant d'isolateur
Figure 33 : Exemple de design d'un érecteur de gant
Figure 34 : Tailles et types de particules
Figure 35 : Représentation du nombre de particules émises par un individu par minute lors de différents mouvements
Figure 36 : Schéma de bactérie
Figure 37 : Coloration de GRAM sur des bactéries à GRAM négatif et des bactéries à GRAM positif
Figure 38 : Schéma de virus
Figure 39 : Moisissures observées au microscope
Figure 40 : Levures observées au microscope
Figure 41 : Compteurs de particules
Figure 42 : Biocollecteur
Figure 43 : Fonctionnement d'un biocollecteur
Figure 44 : Géloses de contact
Figure 45 : Lames de contact
Figure 46 : Écouvillon de prélèvement
Figure 47 : Dosimètre individuel
Figure 48 : Bague dosimétrique
Figure 49 : Bague pour Système de Transfert Interchangeable Consommable
Figure 50 : Bague de connexion sécurisée
Figure 51 : Système DPTE®-Glove
Figure 52 : Vue schématique du haut de l'isolateur des éléments présents dans la périphérie de l'érecteur de gant installé en position longue
Figure 53 : Vue schématique du haut de l'isolateur des éléments présents dans la périphérie de l'érecteur de gant installé en position courte
Figure 54 : Positions longue et courte de la barre de support du rond d'épaule de l'érecteur de gant en fonction de l'utilisation de la bague de blocage

Introduction

Selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique, un médicament à usage humain se définit comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou pouvant lui être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* »[(1)].

La forme pharmaceutique dudit médicament (autrement appelée la forme galénique) permet à la substance active d'atteindre l'organe visé de manière efficace à moindre risque. La forme pharmaceutique rassemble l'ensemble des paramètres qui sont donnés au médicament lors de sa fabrication. D'une part, il y a les paramètres liés au médicament, qui correspondent aux propriétés physico-chimiques de ses composants, leur nombre et disposition à se mélanger, ainsi que la disponibilité et compatibilité avec les matériaux d'emballage et la facilité de mise en œuvre de sa fabrication. D'autre part, il y a les paramètres liés au fonctionnement du corps humain qui sont associés au fait qu'un médicament représente une substance étrangère à l'organisme. Celui-ci doit donc résister aux mécanismes de défense et passer les barrières du corps humain. D'autres paramètres doivent être pris en compte dans le choix de la forme d'un médicament : l'adaptation à l'âge du patient, le coût, la disponibilité des composants et les conditions de conservation[(2)].

Ainsi, il existe un très grand nombre de formes pharmaceutiques : les formes orales, injectables, dermiques, inhalées, ou encore rectales.

Les formes pharmaceutiques stériles constituent une catégorie importante de produits pharmaceutiques dans le diagnostic de maladies, la thérapie et la nutrition. Certains agents pharmaceutiques, en particulier les peptides, les protéines et de nombreux agents chimiothérapeutiques, ne peuvent être administrés que par injection, car ils sont inactivés dans le tractus gastro-intestinal lorsqu'ils sont administrés par voie orale.

La croissance que connaissent les médicaments par voie parentérale s'explique principalement par l'avènement de la biotechnologie, dont les produits sont des biomolécules qui ne peuvent être facilement administrées par d'autres voies pour des raisons de biodisponibilité et de stabilité. Depuis que l'insuline humaine est devenue

le premier médicament biotechnologique approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 1982, plus d'une centaine de médicaments d'origine biotechnologique ont été approuvés et des centaines d'autres le seront dans les années à venir. La plupart des médicaments biotechnologiques sont administrés uniquement par voie parentérale. La science progresse vers une époque où certains de ces médicaments pourront ou seront probablement administrés par d'autres voies, principalement pulmonaire et peut-être même un jour par voie orale, mais la voie d'administration principale de ces médicaments restera l'injection[3].

Un médicament injectable évite donc les barrières et mécanismes de défense du corps humain. C'est pour cette raison que les produits stériles, notamment les médicaments injectables, doivent répondre à des critères supplémentaires par rapport aux autres médicaments. Leur fabrication est soumise à des exigences particulières afin de réduire les risques de contamination microbienne, particulaire ou par des pyrogènes.

La stérilité se définit par l'absence totale de micro-organismes viables, ou par une probabilité de présence inférieure à 10^{-6}. Cette exigence implique nécessairement que la fabrication de médicaments stériles respecte des normes de qualité strictes. C'est dans ce contexte que l'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) a été élaborée, afin d'adapter les exigences réglementaires spécifiques à la production de médicaments stériles.

L'industrie pharmaceutique bénéficie aujourd'hui de nouvelles technologies réduisant les interactions entre l'environnement et le produit. Alors qu'elles existent depuis quelques années, certaines solutions, comme les technologies barrières, sont désormais de plus en plus adoptées. L'isolateur en est un bon exemple.

Ces enceintes de confinement sont donc conçues pour empêcher la pénétration de substances de l'atmosphère extérieur vers l'atmosphère intérieur. Elles peuvent être également conçues dans le but d'empêcher la fuite des produits contenus dans l'atmosphère considérée vers l'atmosphère extérieure, ou les deux à la fois[4].

Lors de la production d'un vaccin, le but de l'isolateur est de protéger le produit d'une contamination extérieure. Au contraire, dans le cas de la chimie, les isolateurs permettent la protection de l'opérateur et de l'environnement extérieur contre les produits toxiques présents au sein des enceintes[5].

La combinaison des deux applications est faite dans les productions de produits injectables toxiques, comme dans les pharmacies hospitalières et autres

établissements qui préparent sur prescription des doses individuelles de solutions cytotoxiques. Les produits cytotoxiques servent lors d'une chimiothérapie. Il s'agit d'un traitement visant à détruire, contrôler ou inhiber la croissance des cellules tumorales. Les médicaments anticancéreux sont dangereux pour les personnes non-malades ainsi que pour l'environnement[6].
Également dans le cadre de la protection du personnel, les manipulations de médicaments radiopharmaceutiques sont encadrées par des règles de radioprotection telles que l'utilisation d'un isolateur. Ce sont des médicaments contenant un ou plusieurs radionucléides utilisés à des fins diagnostiques ou thérapeutiques[7].

Atteindre et maintenir la stérilité d'un produit est l'un des plus grands défis auquel est confrontée l'industrie du traitement aseptique car la production de médicaments stériles est susceptible d'être affectée par des risques de contamination. Il s'agit d'une réalité à laquelle les industriels peuvent être confrontés de manière occasionnelle au sein de leurs procédés de fabrication. En France, un certain nombre de rappels de lots en raison de la présence de particules dans les préparations parentérales ont été recensés. En 2016, par exemple, cela a été la cause de 10% de l'ensemble des rappels de lots de préparations parentérales, contre 17% en 2017 et 20% en 2018[8].

Le gant est le maillon faible de ces enceintes de confinement. Durant la production, les manipulations sont réalisées par les opérateurs à travers des gants ou des demi-scaphandres. Cependant, il est possible qu'un défaut ou trou ait lieu sur les gants de l'isolateur. Un tel évènement peut amener à une rupture de l'intégrité de l'isolateur et nuire à son principe même : travailler dans une enceinte physiquement fermée afin d'éviter toute contamination. C'est pour cela que la maîtrise de l'intégrité des gants est essentielle.

Cette thèse porte sur l'intégrité des isolateurs dans l'industrie pharmaceutique, et plus précisément les problématiques et solutions face aux gants d'isolateur percés. Nous allons voir ensemble des généralités concernant les isolateurs, puis nous nous concentrerons sur le sujet des gants percés. Nous étudierons cette problématique à travers les causes de ces incidents, ainsi que les conséquences associées, puis nous explorerons les solutions pouvant être apportées : des actions permettant de réduire leur occurrence.

Partie 1 : Préparation et fabrication aseptique

Un procédé aseptique correspond à la « *manipulation de produits, récipients et/ou dispositifs stériles dans un environnement propre dans lequel le traitement d'air, la gestion des matières et du personnel sont de nature à prévenir la contamination par les microorganismes, les pyrogènes ou les particules* »[9].
En effet, quand il n'est pas possible de stériliser le produit final mais nécessaire d'obtenir un produit stérile, il faut travailler en n'apportant aucun germe : c'est la préparation aseptique. L'asepsie correspond à une « *situation de maîtrise atteinte par l'utilisation d'une zone de classe A et la réalisation d'activités d'une manière qui empêche la contamination microbienne du produit stérile exposé* »[9].

1. La production en Zone à Atmosphère Contrôlée (ZAC)

La fabrication des produits stériles doit être effectuée dans des zones à atmosphère contrôlée (ZAC). Les ZAC sont classées selon les qualités requises pour leur environnement.

1.1. Définition d'une ZAC

Une ZAC, ou zone propre, constitue une « *zone avec des normes de propreté particulaire et microbiologique définies présentant généralement un certain nombre de salles propres contiguës* »[9]. Par conséquent, une salle propre est, quant à elle, une « *salle conçue, entretenue et contrôlée pour prévenir la contamination particulaire ou microbienne des produits. Une telle salle est assignée et répond de manière reproductible à un niveau approprié de propreté de l'air* »[9].
C'est un « *espace défini dans lequel la concentration en nombre des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et classée, qui est construit et utilisé de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention de particules à l'intérieur de la pièce* », et dans lequel d'autres paramètres physiques pertinents, par exemple la température, l'humidité et la pression sont maîtrisés[10].

Ces salles représentent un environnement d'un niveau de propreté connu et maîtrisé en termes de types et nombre de contaminants, constitué :

- D'une enceinte ou enveloppe spécifique permettant de délimiter l'espace ;
- D'un système de traitement de l'air (filtration, maintien de la pression, maîtrise de la température et de l'humidité) ;
- De procédures d'entrée/sortie pour les personnes, les matières et le matériel[11].

1.2. Les quatre classes de ZAC

Pour la fabrication des produits stériles, il existe quatre classes de zones propres. Les classes utilisées dans le domaine pharmaceutique sont les classes A (la plus critique), B, C et D. Le tableau suivant fournit des exemples d'opérations qui doivent être réalisées dans les différentes classes dans le cas de préparation et production aseptique.

Classe A	- Assemblage aseptique de l'équipement de répartition ; - Connexions effectuées dans des conditions aseptiques en aval du filtre final stérilisant ; - Préparation et mélange aseptiques ; - Réapprovisionnement en produits vracs stériles - Retrait et refroidissement d'articles non protégés des stérilisateurs ; - Transport et mise en place des articles de conditionnement primaire stériles sans emballage dans la ligne de répartition aseptique ; - Répartition aseptique, scellage des récipients, fermeture des flacons, transfert de flacons ouverts ou partiellement bouchés ; - Chargement du lyophilisateur.
Classe B	- Environnement immédiat de la classe A (lorsque les opérations ne sont pas réalisées dans un isolateur) ; - Transport ou mise en place d'équipements, de composants et d'éléments auxiliaires destinés à être introduits dans la classe A.
Classe C	- Préparation de solutions destinées à être filtrées, y compris l'échantillonnage et la pesée.
Classe D	- Nettoyage d'équipements ; - Manipulation de composants et équipements après nettoyage ; - Montage, sous un flux d'air filtré, de composants, équipements et accessoires nettoyés avant la stérilisation.

Tableau 1 : Exemples d'opérations associées aux classes pour la préparation et la production aseptique[9]

1.3. Classification des zones et des dispositifs d'atmosphère contrôlée

Les différentes classes correspondent à des degrés de propreté de l'air différents. La classification de la propreté de l'air des salles propres et environnements maîtrisés apparentés porte sur la qualité particulaire de l'air ambiant, c'est-à-dire les concentrations de particules en suspension dans l'air. Ces dernières sont particulièrement importantes car elles peuvent être le support de contaminations microbiennes[10].

Ainsi, dans le cadre de la qualification de ces salles, la classe d'une ZAC est déterminée selon deux critères :

- Le nombre maximal de particules de taille de 0,5 et 5 µm par m^3 d'air ;
- Le nombre maximal de micro-organismes.

1.3.1. Nombre maximal de particules par m^3 d'air

La classification d'une salle propre ou d'un équipement ventilé par de l'air propre s'effectue par une méthode d'évaluation du niveau de propreté de l'air par rapport à une spécification, en mesurant la concentration totale de particules. Pour cette classification, il convient de mesurer le nombre total des particules de taille égale ou supérieure à 0,5 et 5 µm. Cette mesure doit être effectuée à la fois « au repos » et « en activité » lors d'opérations simulées, conformément aux limites définies dans le tableau suivant[9].

Classe	Nombre maximal autorisé de particules ≥ 0,5 µm/m^3		Nombre maximal autorisé de particules ≥ 5 µm/m^3	
	Au repos	En activité	Au repos	En activité
A	3 520	3 520	Non spécifié	Non spécifié
B	3 520	352 000	Non spécifié	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non prédéfini	29 300	Non prédéfini

Tableau 2 : Concentrations maximales autorisées de particules totales pour la classification des salles propres[9]

L'état « au repos » correspond à l'état dans lequel les locaux sont opérationnels, avec les principaux équipements de production en place, mais à l'arrêt et sans la présence du personnel. Tandis que l'état « en activité » correspond à l'état dans lequel l'installation des salles propres est complète, le système de traitement d'air, les équipements fonctionnent selon le mode opératoire défini et en présence du nombre maximum prévu d'opérateurs simulant ou effectuant les opérations de fabrication de routine[9].

1.3.2. Nombre maximal de micro-organismes

Le niveau de contamination microbienne des salles propres doit aussi être déterminé dans le cadre de la qualification de la classe de ces salles. Les limites maximales de contamination microbienne sont indiquées dans le tableau suivant :

Classe	Échantillon d'air (UFC/m^3)	Boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre (UFC/4 heures)	Géloses de contact de 55 mm de diamètre (UFC/plaque)
A	Absence de croissance		
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

Tableau 3 : Limites de contamination microbiologique au cours de la qualification des salles propres[9]

2. Le recours à l'isotechnie : les technologies barrières

Les interventions humaines représentent la source principale de contamination potentielle dans les procédés aseptiques. En effet, même en se déplaçant légèrement, un opérateur peut produire plus de 2,5 millions de particules de 0,3 µm ou plus par minute[12]. La réduction des interventions humaines est donc essentielle pour minimiser le risque de contamination lors des opérations de

production aseptique. Il est alors naturel de chercher à éliminer ce risque par l'isolement du produit.

C'est ainsi qu'entre les années 1980 et 1990, la production aseptique a évoluée par le recours à de nouvelles technologies, dîtes séparatives, également appelées technologies « barrières »[13].

Le terme « barrière » évoque une cloison physique qui offre une protection de la zone où sont réalisés les procédés aseptiques (généralement de classe A) en la séparant de l'environnement avoisinant. Les systèmes qui utilisent en partie ou en totalité les technologies barrières sont connus sous le nom de Restricted Access Barrier Systems (RABS) ou isolateurs[9].

2.1. Restricted Access Barrier Systems (RABS)

Un système barrière à accès restreint ou Restricted Access Barrier System (RABS) est un « *système qui fournit un environnement fermé, mais non entièrement hermétique, répondant à des conditions de qualité de l'air définies et utilisant une enceinte à paroi rigide et des gants intégrés pour séparer son espace interne de l'environnement des salles propres environnantes* »[9].

Figure 1 : Restricted Access Barrier System (RABS)[14]

2.1.1. Historique

La technologie est apparue au début des années 90, dans l'objectif de diminuer le risque de contamination sur des lignes de production existantes et non prévues pour un isolateur. C'est ainsi que Stewart Davenport a inventé le concept de RABS, à mi-chemin entre un isolateur et une zone de production conventionnelle[13].
À l'époque, ce fut compliqué de définir un RABS : les déclinaisons étaient nombreuses et la réglementation peu fournie à ce propos. Sur le conseil d'un membre de la FDA, Rick Friedman, un groupe de travail de l'ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) a été créé regroupant producteurs, agences réglementaires et fournisseurs d'équipement. Les discussions au sein de ce groupe ont permis l'obtention d'une première définition en 2005[13].

2.1.2. Caractéristiques des RABS

Il n'existe pas de modèle de conception unique de RABS. Cependant, ces systèmes partagent des caractéristiques fonctionnelles communes :

- Barrière physique avec flux d'air unidirectionnel. Cette barrière physique n'a cependant pas pour objectif l'obtention d'une étanchéité, ce qui constitue un point de différenciation avec les isolateurs.
- Environnement intérieur de classe A ;
- Environnement extérieur de classe B ;
- Décontamination avec agent sporicide possible, mais en même temps que la salle environnante ;
- Refoulement de l'air dans la salle ;
- Présence de gants, de demi-scaphandres ou d'un système automatisé pour permettre un accès à toutes les zones du RABS et ainsi limiter les ouvertures des portes pour de rares interventions ;
- Ouverture possible des portes en production sous conditions définies telles que la présence d'alarmes d'intervention, une documentation des ouvertures et la présence d'un flux d'air depuis l'enceinte vers l'environnement extérieur lorsque la porte est ouverte[15,16].
- Les pièces en contact avec le produit doivent être stérilisées et assemblées de manière aseptique[9,13,17,18].

2.1.3. Types de RABS

Deux types de RABS sont à distinguer : les RABS « actifs » et les RABS « passifs ».

Un RABS va être qualifié d'actif lorsqu'il comporte sa propre station de filtration et de traitement de l'air. Celle-ci sera donc distincte de celle de la zone environnante. Ils vont généralement comporter un flux débordant. Ce dernier est notamment utile lors des ouvertures des portes, afin d'éviter que les surfaces de classe A, tels que les gants, ne sortent du flux laminaire.

Un RABS passif va quant à lui dépendre du système de filtration de la salle environnante. Les cloisons du RABS seront donc scellées sur les filtres de filtration de l'air de la salle.

Parmi ces deux types de RABS, certains seront qualifiés de « closed RABS » ou RABS clos, ce qui signifie que le flux d'air ne sera pas éliminé en classe B mais récupéré et recyclé tel que représenté ci-dessous[18].

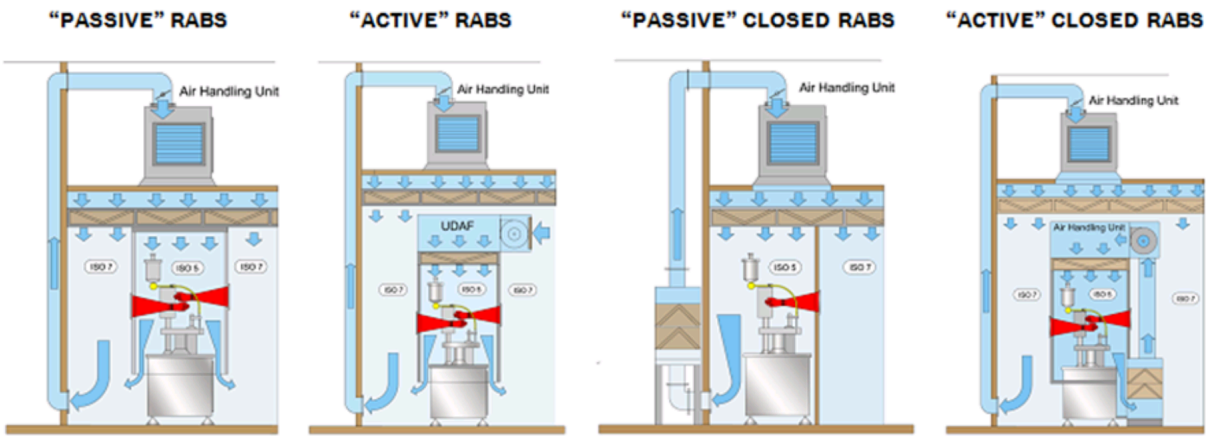


Figure 2 : Les différents types de RABS[12]

2.2. Isolateurs

Un isolateur est une « *enceinte pouvant faire l'objet d'une bio-décontamination interne reproductible, disposant d'une zone de travail satisfaisant aux conditions de classe A et qui assure l'isolement continu de l'environnement externe et ce, sans compromettre sa partie interne (par exemple, l'air des salles propres environnantes et le personnel)* »[9].

Figure 3 : Isolateur[19]

La fonction essentielle d'un isolateur est d'être « *la barrière absolue entre un monde intérieur et un monde extérieur* »[5].

2.2.1. Historique

Les premiers isolateurs seraient apparus aux États-Unis dans les années 1940 dans les laboratoires de l'Université de Notre-Dame, dans le cadre de l'élevage d'animaux de laboratoire sans germe, mais aussi dans des centres de recherche de l'industrie nucléaire[5,20].

Ces isolateurs étaient construits en acier inoxydable, munis de hublots et stérilisables à la vapeur. Dans les années 1950, pour des questions de facilité d'exploitation et d'économie, ils ont été remplacés par des isolateurs souples et stérilisables par voie chimique. Au début des années 1970, la société La Calhène a été pionnière de leur construction en Europe, pour des applications médicales et pharmaceutiques[20].

2.2.2. Caractéristiques des isolateurs

L'isolateur crée un espace de confinement aseptique maîtrisé dans lequel les étapes critiques du procédé se déroulent avec une sécurité maximale. Il constitue une barrière physique entre le produit et l'opérateur, et est utilisé pour protéger le produit, l'opérateur et l'environnement. En règle générale, il intègre un système automatique de décontamination avec un agent sporicide qui garantit la décontamination de toutes les surfaces internes ce qui renforce la maîtrise des risques de contamination.

Les caractéristiques de l'isolateur sont les suivantes :

- Barrière physique et étanche avec flux d'air unidirectionnel ;
- Centrale de traitement d'air dédiée permettant des conditions spécifiques pour la température et l'humidité ;
- Environnement intérieur de classe A ;
- Environnement extérieur de classe C ou D ;
- Décontamination automatique avec agent sporicide ;
- Surpression ou dépression dans la zone critique possible par rapport à l'environnement extérieur ;
- Ouverture interdite des portes durant la production[9,17].

2.2.3. Types d'isolateurs

Il existe deux grands types d'isolateurs : les isolateurs ouverts et les isolateurs clos.

2.2.3.1. Isolateur ouvert

Un isolateur ouvert est une « *enceinte conçue pour permettre l'entrée et/ou la sortie continue ou semi-continue de matières, composants ou produits pendant les opérations à travers une ou plusieurs ouvertures. Les ouvertures sont conçues (par exemple en utilisant une surpression continue) pour exclure l'entrée de contaminants externes dans l'isolateur* »[9].

Par définition, la conception des isolateurs ouverts doit garantir des conditions de classe A avec une protection par de l'air primaire dans la zone critique et un flux d'air unidirectionnel qui, au cours de la fabrication, balaye les produits exposés puis

s'évacue. L'environnement où se situent les isolateurs ouverts doit correspondre à une classe C au minimum[9].

2.2.3.2. Isolateur clos

Un isolateur clos est une « *enceinte qui exclut la contamination de l'intérieur de l'isolateur en effectuant le transfert de matières, composants ou produits par connexion aseptique à un équipement auxiliaire plutôt que par l'utilisation d'ouvertures donnant sur la zone environnante. Les enceintes restent hermétiquement fermées tout au long des opérations* »[9].

La conception des isolateurs fermés doit garantir des conditions de classe A avec une protection adéquate pour les produits exposés pendant le procédé.

Le flux d'air peut ne pas être entièrement unidirectionnel dans les isolateurs fermés où des opérations simples sont effectuées. Toutefois, tout flux d'air turbulent ne doit pas augmenter le risque de contamination du produit exposé. Lorsque des lignes de fabrication sont installées dans des isolateurs fermés, les conditions de classe A doivent être assurées avec une protection par de l'air primaire dans la zone critique et par un flux d'air unidirectionnel qui, au cours de la fabrication, balaye les produits exposés puis s'évacue. L'environnement où se situent les isolateurs fermés doit correspondre au minimum à une classe D[9].

2.3. Comparaison entre RABS et isolateur

Une évaluation des coûts totaux pour une répartition aseptique sous isolateur ou sous RABS ouvert a été réalisée en 2011 par Dominique Sierakowski et Philippe Jérôme. Le but de cette analyse est de proposer des éléments d'aide à la décision dans le choix d'installation de répartition aseptique[17].

D'une part, les coûts d'investissement pour une telle installation se composent d'éléments tels que la ligne de répartition, l'isolateur ou le RABS, les sas de transfert matériels et personnels ainsi que les autoclaves, les centrales de traitement d'air et les locaux. D'autre part, les coûts de fonctionnement intègrent les utilités (fluides et électricité), les consommables (textiles et matériels de nettoyage), le personnel (temps de change, nombre d'opérateurs et conditions de travail), la maintenance, ainsi que les aspects qualité (monitoring de l'environnement, analyse des résultats et déviations, simulation du procédé aseptique, qualification et validation).

Dans le cas de cette étude *Répartition aseptique sous isolateur ou open RABS ? Évaluation des coûts totaux : investissement et fonctionnement*, l'isolateur est la solution la plus rentable économiquement.

Chaque technologie présente ses propres avantages et inconvénients, ce qui rend difficile l'affirmation qu'une solution est supérieure à l'autre. Le tableau suivant propose une synthèse comparative, afin d'aider à déterminer les contextes les plus appropriés pour l'utilisation d'un isolateur ou d'un RABS ouvert.

	RABS ouvert	**Isolateur**
Points communs	- Opérations aseptiques - Séparation rigide entre la zone de production et l'opérateur - Flux d'air unidirectionnel - Utilisation de gants pour les manipulations	
Différences	Séparation non stricte	Confinement aseptique
	Intérieur : classe A Extérieur : classe B	Intérieur : classe A Extérieur : classe C ou D
	Décontamination avec agent sporicide possible mais en même temps que la salle	Décontamination unique de l'isolateur avec agent sporicide
	Facture énergétique importante	Facture énergétique réduite de 15 à 20% par rapport au RABS
	Opérateurs en tenue de classe B (plus coûteux et temps d'habillage plus long)	Opérateurs en tenue de classe C ou D (moins coûteux et temps d'habillage moins long)
	Niveau de surveillance particulaire plus élevé	Niveau de surveillance particulaire moindre
	Temps de formation d'un opérateur sur ligne (classe A ou B) d'environ 6 mois	Temps de formation d'un opérateur sur isolateur d'environ 2 mois
	Temps de qualification initiale de l'équipement faible	Temps de qualification initiale de l'équipement élevé (1 à 3 mois de plus)

Tableau 4 : Étude comparative entre RABS ouvert et isolateur[17,21]

Cette comparaison ne doit servir qu'à titre informatif. Lorsqu'un industriel envisage l'installation d'une telle technologie, des éléments supplémentaires doivent également être pris en compte :

- Le niveau de connaissance et de maîtrise des technologies envisagées. L'apprentissage et la prise en main d'un nouveau procédé sont souvent longs et coûteux, impliquant de nombreux services comme la production, la maintenance, la qualité, la stérilité ou encore les équipes techniques.
- Le délai nécessaire avant la première production de la ligne ;
- La flexibilité lors d'un changement de produit ;
- La possibilité d'organiser la production en mode campagne (pour l'isolateur) ;
- La pénibilité des tâches pour les opérateurs ;
- Le coût associé à la perte d'un lot ;
- Les besoins en formation du personnel ;
- Les exigences liées à la requalification de l'équipement[17,21].

Bien que différents sur plusieurs aspects, les RABS et les isolateurs poursuivent le même objectif principal : établir une barrière physique entre la zone d'intervention et l'environnement extérieur, afin d'assurer un environnement de classe A au sein de la zone critique.

Partie 2 : L'isolateur en industrie pharmaceutique

L'usage d'un isolateur est recommandé par les autorités de santé. Toutefois, pour garantir une réduction significative du risque de contamination, celui-ci doit être correctement conçu, utilisé et surveillé.

1. Réglementation

Les technologies barrières, en particulier les isolateurs, sont encadrées par divers documents de référence. Il s'agit notamment de normes, réglementations et recommandations, qui constituent la base pour comprendre leur conception, construction, qualification et utilisation.

1.1. Bonnes Pratiques de Fabrication

Les industries pharmaceutiques doivent répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) ou Good Manufacturing Practice (GMP).

La mise en place des BPF fait suite à la volonté de maîtriser la qualité des produits pharmaceutiques en raison de scandales sanitaires. En effet, au début du XX^{ème} siècle, les industries sont en plein essor mais ne sont pas encadrées par des autorités de régulation[22].

Depuis leurs mises en place, les autorités compétentes sont au cœur de la législation, l'évaluation et l'inspection de procédés, infrastructures, méthodes et demandes d'enregistrement des produits pharmaceutiques. Ces autorités ont créé un cadre législatif au travers de textes réglementaires pour que les opérations de production soient maîtrisées dans le but de fournir des produits garantissant qualité, efficacité et sécurité pour les patients[23].

Ainsi, les BPF établissent un ensemble de normes et de recommandations destinées à produire des produits de santé conformément aux exigences de qualité pharmaceutique. Il s'agit d'une traduction littérale des GMP européennes[24].

En effet, au niveau européen, c'est en 1991 que la Commission Européenne a établi ses propres principes et lignes directrices à travers le guide des Eudralex Good Manufacturing Practice (EU GMP) pour les médicaments à usage humain et vétérinaire. Son but consiste à harmoniser la législation en Europe où chaque pays possède ses propres règles. Ce guide s'inspire fortement de son homologue américain. Il s'agit d'une référence législative opposable[23].

Au sein de ce guide, nous pouvons retrouver une annexe qui se concentre sur la production de médicaments stériles. Il s'agit du document de l'European Medicines Agency (EMA) : *EU GMP Annex 1 : Manufacture of Sterile Medicinal Products*[25].

L'homologue américain des EU GMP correspond aux Current Good Manufacturing Practice (cGMP) qui sont apparues aux États-Unis en 1963, rédigées par la FDA[22]. Le « current » de l'acronyme cGMP souligne aux industries pharmaceutiques qu'elles doivent rester à jour dans leur façon de se conformer aux règlements[23].

Les domaines couverts par les cGMP sont similaires à ceux des BPF/GMP malgré quelques différences. Les sujets sont les suivants :

- Système d'assurance qualité et gestion des risques ;
- Personnel qualifié et formé ;
- Environnement de production et équipements conformes ;
- Maîtrise des matières premières et des produits finis ;
- Documentation et traçabilité ;
- Tests et contrôles qualité ;
- Gestion des déviations et actions correctives/préventives ;
- Procédures de rappel et gestion des réclamations[24].

Les guides des cGMP écrits par la FDA portent sur des sujets plus précis qui doivent être plus particulièrement suivis par les industriels[22]. En effet, comme exemple lié à cette thèse, il y a le guide *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing*. Dans ce document, une annexe est dédiée aux recommandations concernant les isolateurs, *Appendix 1 : Aseptic processing isolators*. Elle donne des indications sur la maintenance, le design, la décontamination de l'isolateur ou encore le personnel et la surveillance environnementale[26].

Les BPF françaises ont été mises en place en 1978. Elles encadrent le cycle de vie du produit : de sa conception à sa distribution, au travers des sujets suivants :

- Système de gestion de la qualité ;
- Personnel qualifié et formé ;
- Locaux et équipements adaptés ;
- Maîtrise des matières premières et des produits finis ;
- Documentation et traçabilité ;
- Contrôle en cours de production ;
- Gestion des déviations et des risques ;
- Procédures de nettoyage et d'hygiène ;
- Gestion des réclamations et rappels de produits ;
- Audit et amélioration continue[24].

Ce texte n'est pas figé dans le temps, la dernière édition date de mai 2024. Suite à ces mises à jour, les industriels doivent donc se tenir informés de toute évolution et doivent adapter leurs activités pour répondre aux exigences. En effet, le titulaire et l'exploitant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ont l'obligation légale de respecter le guide des BPF afin d'être certifiés par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) pour produire et commercialiser un médicament en France[23].

Dans le cadre de cette thèse, c'est l'Annexe 1 qui nous intéresse le plus : *Fabrication des médicaments stériles*. L'objectif de cette annexe est de fournir un guide pour la fabrication des produits stériles. Elle comporte une partie composée de recommandations en matière de conception et qualification des locaux, y compris l'utilisation des technologies barrières[9].

Visant à assurer la qualité des médicaments, les EU GMP et les cGMP poursuivent les mêmes objectifs. En fonction du marché cible, ce sont alors les entreprises pharmaceutiques qui doivent se conformer aux référentiels selon l'échelle de leur marché[24].

1.2. Normes

En lien avec ces réglementations obligatoires, il y a des textes supports pour l'industrie pharmaceutique, qui donnent également des recommandations sur la maîtrise des isolateurs. La norme NF M62-200 en fait partie, ainsi que les normes ISO avec notamment les normes ISO 14664, 10648 et 13408[27].

1.2.1. Norme NF M62-200

La norme NF M62-200 de décembre 1982 porte sur les enceintes de confinement et leur classification selon leur étanchéité. Elle s'applique aux enceintes ou ensembles d'enceintes utilisées pour des travaux sur :

- Produits radioactifs ;
- Produits toxiques ;
- Matières nécessitant une protection par rapport au milieu ambiant ;
- Matières nécessitant un milieu stérile[28].

1.2.2. Norme ISO 14644

La norme ISO 14644 - Salles propres et environnements maîtrisés apparentés se compose de plusieurs parties.

La première partie s'intitule *Classification de la propreté particulaire de l'air*. Elle spécifie les classes de propreté de l'air des salles propres, des zones propres et des dispositifs séparatifs en termes de concentration des particules en suspension dans l'air. Cette partie indique également la méthode de référence pour déterminer la concentration de particules dans l'air d'une taille supérieure ou égale aux tailles spécifiées aux points de prélèvement désignés : les compteurs de particules optiques aériens à diffraction[10].

La troisième partie *Méthodes d'essai* fournit des méthodes d'essai relatives au fonctionnement des salles propres et zones propres dans le but de satisfaire à la classification de propreté de l'air, aux autres attributs de propreté et aux conditions maîtrisées associées[29].

Ensuite, la quatrième partie *Conception, construction et mise en service* spécifie le processus de création d'une salle propre dont la principale considération en matière de propreté est la concentration particulaire de l'air[30].

La partie suivante porte le titre : *Exploitation*. Elle spécifie les exigences relatives à la mise en place d'un programme de maîtrise de l'exploitation ou OCP (Operations Control Programme) d'une salle propre respectant les niveaux de propreté définis. L'OCP comprend la gestion du personnel, l'entrée et la sortie du personnel et des matières, le nettoyage, la maintenance et la surveillance[31].

La partie 7 suit avec l'intitulé *Dispositifs séparatifs (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini-environnements)*. Cette partie spécifie les exigences minimales de conception, de construction, d'installation, d'essai et de réception des dispositifs séparatifs pour les aspects qui les différencient des salles propres[32].

Enfin, la partie 8 *Évaluation de la propreté chimique de l'air* établit les processus types d'évaluation permettant de déterminer les niveaux de gradation de la propreté chimique de l'air, en termes de concentrations aéroportées de substances chimiques spécifiques[33]. Cette partie est un complément important pour les industriels concernés par les polluants chimiques[27].

1.2.3. Norme ISO 10648

Nous allons voir les deux premières parties de la norme ISO 10648 - Enceintes de confinement.

La première partie *Principes de conception* s'applique aux enceintes destinées aux travaux sur produits radioactifs ou toxiques nécessitant un confinement pour la protection du personnel et de l'environnement, et sur produits sensibles nécessitant une atmosphère spéciale et/ou en milieu stérile[34].

Tandis que la deuxième partie *Classification selon leur étanchéité et méthodes de contrôles associées* permet de donner une classification des enceintes de confinement en fonction de leur étanchéité et spécifie les méthodes d'essai pour les contrôles de fabrication en usine, les contrôles de réception en laboratoire, les contrôles préalables à la mise en service ou encore les contrôles périodiques en cours d'exploitation[4].

1.2.4. Norme ISO 13408

La norme ISO 13408 - Traitement aseptique des produits de santé porte une partie 6 intitulée *Systèmes isolateurs*. Cette partie de la norme ISO 13408 spécifie les exigences et fournit les recommandations relatives à la spécification, la sélection, la qualification, la bio-décontamination, la validation, le fonctionnement et le contrôle

des systèmes isolateurs utilisés pour le traitement aseptique des produits de santé[35].

1.3. Autres documents techniques supports

1.3.1. Rapports techniques de la Parenteral Drug Association

Parmi les autres textes supports, il y a *Points to Consider for the Aseptic Processing of Sterile Pharmaceutical Products in Isolators* de la Parenteral Drug Association (PDA). Ce texte ne constitue ni une norme ni un guide réglementaire. Il vise à faciliter la conception, la validation et le fonctionnement des isolateurs pour le traitement aseptique en apportant un éclaircissement sur les mises à jour réglementaires et techniques à ce sujet[36].

De la même manière, le Technical Report n°34 *Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products* de la PDA aborde des exigences essentielles des isolateurs pour l'application de cette technologie dans l'industrie pharmaceutique. Ce texte couvre non seulement l'utilisation des isolateurs en tant que garantie de stérilité des produits, mais aussi en tant que confinement de matières dangereuses[37].

1.3.2. Recommandation du Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

En complément, il existe la recommandation *Isolators used for aseptic processing and sterility testing* du PIC/S. Le PIC/S ou Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme est un accord de coopération informel entre les autorités réglementaires compétentes en matière de BPF des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Il est ouvert à toute autorité disposant d'un système d'inspection comparable aux BPF. Le PIC/S regroupe actuellement 56 autorités[38].

Ce document a pour objectif de fournir des directives aux inspecteurs BPF à des fins de formation et de préparation aux inspections des isolateurs soumis à un processus sporicide utilisé pour le traitement aseptique et les tests de stérilité[39].

1.3.3. Guide de l'Association des Salles Propres et Environnements Contrôlés

Quant à elle, l'Association des Salles Propres et Environnements Contrôlés (ASPEC), association spécialisée dans la maîtrise de la contamination en salle propre, a publié un guide en 2015 qui aborde la qualification et la maintenance des isolateurs. Écrit par un groupe pluridisciplinaire composé de pharmaciens, industriels et fournisseurs, cet ouvrage propose une synthèse théorique et des fiches pratiques pour accompagner les utilisateurs dans leurs essais de qualification et opérations de maintenance[40].

1.3.4. Guide de l'International Society for Pharmaceutical Engineering

Enfin, l'International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE) a écrit le guide *Sterile Product Manufacturing Facilities* afin de fournir des orientations techniques et réglementaires à propos des installations de fabrication pharmaceutique stérile. Il contient une section dédiée aux technologies barrières[41].

2. Fonctionnement d'un isolateur

L'assurance de stérilité fournie par un isolateur est le résultat de la séparation physique du personnel, de l'élimination du risque d'introduction de contamination aéroportée et de systèmes qui empêchent l'introduction de matériaux non stériles dans l'isolateur. Ainsi, le maintien de l'asepsie au sein d'un isolateur se base sur cinq éléments principaux :

- Une barrière physique ;
- Une centrale de traitement d'air associée à des filtres et un flux d'air constant ;
- Un système de décontamination ;
- Des zones de transferts de matière ;
- Un système permettant la manipulation de l'opérateur, des gants par exemple[18].

Au sein de l'enceinte d'un isolateur, nous pouvons trouver également des accessoires. Ces éléments complètent l'équipement de l'isolateur : étagères de

stockage, barres d'accrochage avec crochets, prise pour l'alimentation électrique à l'intérieur de l'enceinte, balance électronique, bac réfrigérant et éclairage[42].

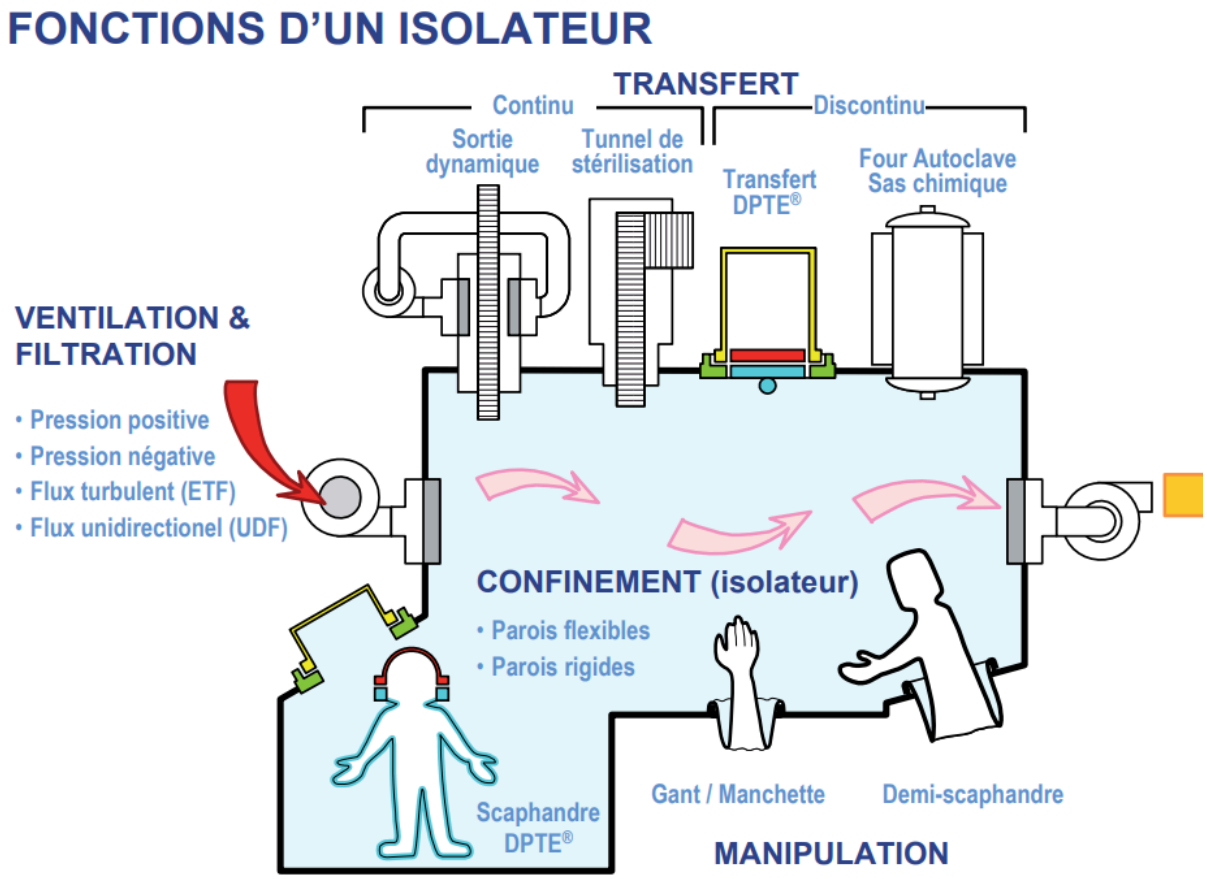


Figure 4 : Fonctions d'un isolateur[5]

Pour rappel, les principes de conception des enceintes de confinement sont décrits dans la norme ISO 10648-1. Cette norme fournit des renseignements sur l'utilisation et la conception des enceintes de confinement. Lorsque les dimensions standards ne conviennent pas, d'autres dimensions peuvent être choisies, mais l'enceinte de confinement doit être conforme aux principes de conception, montage et assemblage. Elle doit également être conforme aux normes de sécurité et aux réglementations locales en vigueur[34].

2.1. Confinement

2.1.1. Définition des classes des enceintes

Les classes d'enceintes de confinement se caractérisent par leur taux de fuite horaire.

Le taux de fuite horaire correspond au rapport du débit de fuite sur le volume de l'enceinte. En effet, ces enceintes ne peuvent être totalement hermétiques en réalité. Un niveau de taux de fuite horaire est ainsi déterminé selon le niveau de dangerosité des manipulations[43].

Le contrôle de la classification de l'enceinte de confinement s'effectue donc par la mesure du taux de fuite. Ce contrôle doit être effectué lors de la mise en service de l'équipement, mais également après chaque opération qui interrompt l'étanchéité[44].

Classe d'étanchéité selon la norme NF M62-200	**Classe d'étanchéité selon la norme ISO 10648-2**	**Taux de fuite horaire T_f**
Classe 1	Classe 1	$T_f \leq 5.10^{-4}\ h^{-1}$
Classe 2	Classe 2	$T_f < 2{,}5.10^{-3}\ h^{-1}$
Classe 2	Classe 3	$T_f < 10^{-2}\ h^{-1}$
Classe 3	Classe 4	$T_f < 10^{-1}\ h^{-1}$

Tableau 5 : Classes d'étanchéité des enceintes de confinement décrites dans les normes NF M62-200 et ISO 10648-2 selon le taux de fuite horaire mesuré[43,44]

Le choix de la classe d'étanchéité de l'enceinte dépend du procédé mis en œuvre et de l'évaluation des risques inhérents aux produits manipulés. L'évaluation doit prendre en compte le site de production, le bâtiment, le classement des zones de travail, la classe de radiotoxicité des substances manipulées, leur état physique et chimique et la nature des opérations effectuées[43].

2.1.2. Types d'enveloppe de l'enceinte

L'enveloppe de l'enceinte peut être conçue avec une paroi souple ou rigide[42]. Le tableau suivant récapitule les caractéristiques de ces deux types d'enveloppe.

	Enveloppe à paroi souple	**Enveloppe à paroi rigide**
Ergonomie	+++	++
Confort de manipulation	++	-
Propriétés optiques	-	++
Facilité nettoyage - Accessibilité	+++	-
Surpression	+++	+++
Dépression	-	+++
Etanchéité	+++	+
Soudures collages	+	?
Risques altération accidentelle	+++	-
Détection et réparation des fuites	++	-
Adaptation à tous les locaux	+++	-
Durée de vie	+	++

Tableau 6 : Caractéristiques de l'enveloppe d'un isolateur[42]

Plus spécifiquement, dans le cadre de la production de médicaments radiopharmaceutiques, des enceintes blindées également appelées « Hot cell » peuvent être utilisées. Il s'agit de postes de travail blindés destinés à la fabrication et à la manipulation de matières radioactives. Composées de parois bien plus épaisses, les enceintes blindées ne sont pas obligatoirement conçues comme des isolateurs[9]. Des protections radiologiques supplémentaires peuvent être mises en place concernant les murs, portes, toits et sols de la zone[45].

2.2. Manipulations

Les manipulations se font par l'intermédiaire de manchettes équipées de gants ou par l'intermédiaire de hémi-scaphandres. La position de ces éléments permet d'accéder parfaitement au volume de travail nécessaire aux manipulations[42].

Figure 5 : Hémi-scaphandre[46]

Les fréquences de remplacements des gants doivent être établies selon des procédures écrites garantissant que les pièces seront changées avant qu'elles ne se dégradent. Ces fréquences sont définies selon une analyse de risque prenant en compte la présence d'éléments pouvant endommager les gants et la fréquence d'utilisation du gant par exemple.

2.3. Système de traitement de l'air

L'air représente une source de contamination potentielle. Afin de préserver la qualité de l'air et d'éviter la contamination extérieure apportée par de l'air neuf, l'isolateur est équipé d'un système de traitement d'air

Ce système peut prendre le nom de HVAC : Heating, Ventilation, and Air Conditioning. Les principaux composants du système HVAC comprennent la centrale de traitement d'air, des conduits et des systèmes de régulation[12].

La centrale de traitement d'air correspond à une unité physique de traitement de l'air. C'est un équipement spécifique du système HVAC. Elle alimente l'isolateur en air traité selon des exigences. Nous retrouvons dans la norme ISO 14644-4 la définition

d'une centrale de traitement d'air : « *une unité ou équipement comprenant un ventilateur, un système de filtration, de chauffage, de refroidissement, d'humidification ou de déshumidification et de mélange d'air neuf et d'air recyclé, qui alimente une salle ou une installation en air traité* »[30].

Les maintiens de l'humidité et de la température sont importants car ces paramètres peuvent affecter la qualité du produit et le confort de l'opérateur, mais également favoriser la diffusion et la croissance de micro-organismes. Ces paramètres sont pris en charge par l'HVAC.

Le traitement de l'air en salle propre est suivi sous quatre points :

- La filtration de l'air ;
- Le taux de brassage ;
- La diffusion de l'air ;
- Les cascades de pression[27].

2.3.1. Filtration de l'air

La filtration est indispensable à toute zone propre car la propreté de l'air injecté est essentielle pour limiter la contamination. Celle-ci est possible grâce à l'utilisation de pré-filtres et de filtres.

Les pré-filtres représentent une première barrière pour conserver un réseau sain et prolonger les performances des équipements. Ils protègent par rétention des particules de plus grands diamètres afin d'éviter le colmatage.

Les filtres suivants permettent de fournir un air décontaminé qui permettra, avec des taux de brassage suffisants et un flux adéquat, de garantir la classe de propreté de la salle propre[47]. Ces filtres sont appelés filtres à « très » haute efficacité. La classification européenne actuelle de ces filtres selon la norme NF EN 1822-1 définit trois catégories de filtres à air :

- Les filtres à haute efficacité (EPA) ;
- Les filtres à très haute efficacité (HEPA) ;
- Les filtres à très faible pénétration (ULPA).

La norme définit la capacité d'un filtre à éliminer les particules de l'air, selon la taille des particules et la quantité éliminée[48,49].

Groupe	Classe	Valeur globale		Valeur locale	
		Efficacité (%)	Pénétration (%)	Efficacité (%)	Pénétration (%)
EPA	E10	≥ 85	≤ 15	-	-
	E11	≥ 95	≤ 5	-	-
	E12	≥ 99.5	≤ 0.5	-	-
HEPA	H13	≥ 99,95	≤ 0,05	≥ 99,75	≤ 0,25
	H14	≥ 99,995	≤ 0,005	≥ 99,975	≤ 0,025
ULPA	U15	≥ 99,9995	≤ 0,0005	≥ 99,9975	≤ 0,0025
	U16	≥ 99,99995	≤ 0,00005	≥ 99,99975	≤ 0,00025
	U17	≥ 99,999995	≤ 0,000005	≥ 99,9999	≤ 0,0001

Tableau 7 : Classification des filtres à très haute efficacité[50]

Le contrôle des particules, poussières et micro-organismes débute donc via ces filtres. Par exemple, il y a les filtres suivants :

- Filtre HEPA H14 qui est capable de filtrer au moins 99,95% des particules de taille comprise entre 0,1 et 0,3 µm.
- Filtre ULPA U15 qui est capable de filtrer au moins 99,9995% des particules de 0,12 µm[51].

Dans le cadre de la manipulation de produits radioactifs, les conduites d'évacuation d'air seront conçues pour minimiser le risque de contamination de l'environnement par des particules et gaz radioactifs[9].

2.3.2. Diffusion de l'air

L'air est utilisé comme moyen de protection. Celui-ci peut-être qualifié d'air primaire, terme qui se réfère à « *l'air filtré qui n'a pas été interrompu (avec le risque d'une contamination avant d'atteindre la zone critique), avant d'entrer en contact avec le produit exposé ou les surfaces exposées qui seront en contact avec le produit* »[9].

En effet, la diffusion de l'air doit permettre de balayer la zone à protéger dans le but de substituer l'air « sale » par de l'air propre, et non de créer un mélange d'air

contaminé. C'est pour cela que l'air se diffuse dans l'isolateur sous un flux unidirectionnel, aussi appelé flux laminaire lorsqu'une production est en cours.

Un flux d'air unidirectionnel est un « *écoulement d'air se déplaçant dans une seule direction, d'une manière robuste et uniforme, et à une vitesse suffisante, pour enlever de manière reproductible les particules de la zone critique de production ou de test* »[9]. Les unités de flux d'air unidirectionnel doivent fournir une vitesse de flux d'air homogène comprise entre 0,36 et 0,54 m/s au poste de travail[9]. Le flux constitue un traitement visant à éliminer les particules. Les contaminants en suspension dans l'air sont entraînés selon une trajectoire rectiligne, en un temps très bref[52]. Le flux laminaire va permettre de maintenir les conditions particulaires par l'élimination continuelle des particules en suspension dans l'air. Il fait partie des exigences de la norme ISO 14644-4[30].

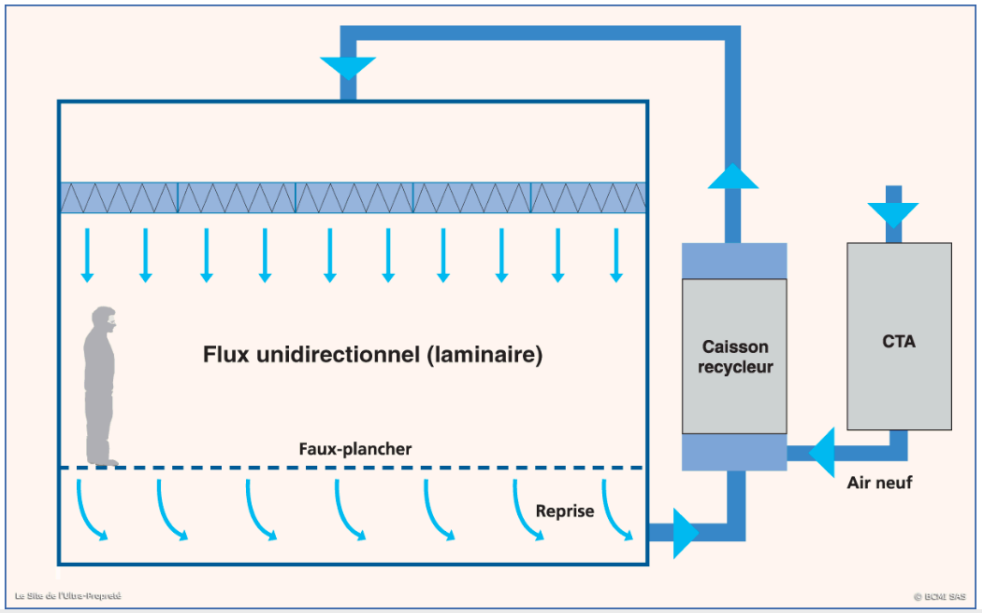


Figure 6 : Flux laminaire[11]

2.3.3. Gradient de pression

La séparation adéquate des zones de travail joue un rôle important dans la prévention des contaminations. Pour maintenir la qualité de l'air, il est important d'obtenir une circulation d'air appropriée depuis les zones de propreté plus élevée vers les zones adjacentes de propreté moins élevée. Il est fondamental que les salles bénéficiant d'un air plus propre aient un différentiel de pression positif important par rapport aux salles adjacentes ayant un air moins propre. Ces cascades

de pression doivent être définies clairement et surveillées en continu par des alarmes. Les écarts de pression entre pièces adjacentes de classes différentes doivent être de 10 à 15 pascals[9].

Toutefois, des zones spécifiques peuvent nécessiter une pression négative pour des raisons de confinement. Dans ce cas, les zones à pression négative doivent être entourées par une zone propre de pression positive de classe appropriée[9]. La pression négative interne garantit que toute fuite s'écoule vers l'intérieur plutôt que d'exposer potentiellement les opérateurs[53].

Par conséquent, le système de ventilation permet de placer l'isolateur en surpression ou en dépression selon les objectifs de protection fixés et la nature des produits manipulés : pression positive (protection du produit) ou pression négative (protection de l'opérateur)[42].

2.3.4. Taux de brassage

Le taux de brassage est le rapport entre le débit d'air soufflé et le volume de la zone considérée[27]. Il peut être cité sous le nom de taux de renouvellement horaire. Il correspond alors au nombre de fois où l'air d'une pièce est renouvelé par heure. Ainsi, plus ce taux sera élevé et plus le phénomène de dilution des contaminants sera rapide.

L'efficacité du brassage de l'air fait partie des exigences de la norme ISO 14644-4. Cela correspond au rapport entre le taux de récupération à un ou plusieurs emplacements d'une salle propre et le taux de récupération global de la salle suite à un événement de contamination[30].

2.4. Décontamination

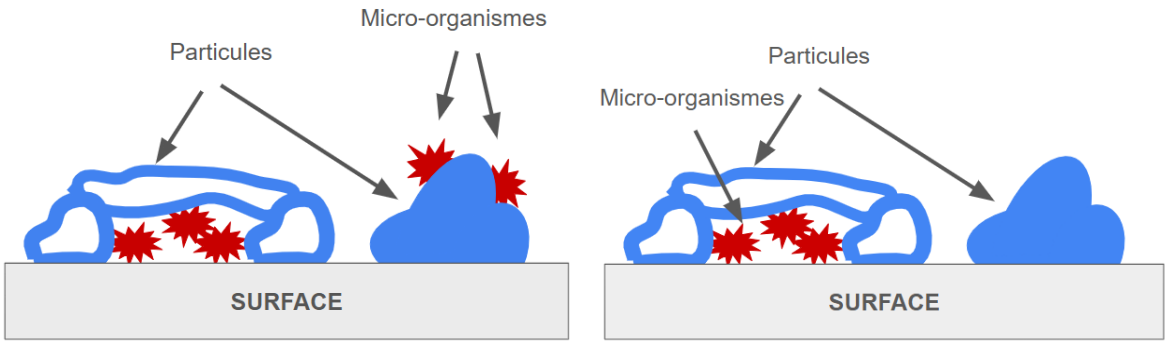
La décontamination est un « *processus global d'élimination ou de réduction de tout contaminant (chimiques, déchets, résidus ou micro-organismes) d'une zone, d'un objet ou d'une personne* »[9]. La méthode de décontamination utilisée doit être choisie et validée afin d'atteindre un niveau de propreté approprié à l'utilisation prévue de l'élément décontaminé. Celle-ci peut être qualifiée de bio-décontamination lorsque le processus élimine les micro-organismes viables par l'utilisation de sporicide chimique[9]. C'est le cas pour les isolateurs. Ce procédé doit être validé selon la norme ISO 13408-6[35].

Lors de la décontamination de l'isolateur, un nettoyage et une désinfection ont lieu afin de garantir son efficacité maximale.

D'une part, un nettoyage est un « *processus permettant d'éliminer la contamination, par exemple les résidus de produits* »[9]. D'autre part, une désinfection est un « *processus par lequel la réduction du nombre de micro-organismes est obtenue par l'action irréversible d'un produit sur leur structure ou leur métabolisme, à un niveau jugé approprié à un usage ou une finalité définie* »[9].

Sur un isolateur, seule une bio-décontamination de surface est possible, ainsi toutes les surfaces doivent être exposées à l'agent de décontamination. Ce sont le nettoyage et la désinfection qui conditionnent la qualité de cette exposition. En effet, ils permettent d'éliminer les éléments présents sur les surfaces.

Comme expliqué sur le schéma suivant, si des éléments restent sur les surfaces exposées de l'isolateur, alors les micro-organismes présents sous ces éléments ne seront pas éliminés et représentent un risque de contamination[54].



Avant décontamination de surface ***Après décontamination de surface***

Figure 7 : Représentation d'une surface d'un isolateur portant des particules avant et après une décontamination de surface

Sur ce schéma d'une surface d'un isolateur qui n'a pas été nettoyée ni désinfectée, des particules y sont encore présentes et elles portent des micro-organismes. Lors de la décontamination de surface, seuls les micro-organismes exposés à l'agent de décontamination vont être éliminés.

C'est pour cela que toutes les surfaces doivent être exposées pour être accessibles à l'agent de décontamination. Il ne doit pas y avoir de « surface cachée », c'est-à-dire une surface qui ne sera pas en contact avec l'agent, donc non décontaminée. Sur la figure, il y a une surface cachée sous les particules, c'est-à-

dire que les micro-organismes présents en dessous ne seront pas éliminés car non accessibles par le produit. Tandis que ceux présents sur les particules seront éliminés car ils peuvent être atteints par le produit.

Les opérations de nettoyage et désinfection de l'isolateur sont effectuées selon des procédures écrites, et doivent être exécutées avant de réaliser la décontamination. Les cycles de décontamination doivent être développés avec une marge de sécurité appropriée afin de garantir la fiabilité des processus[54].

2.4.1. Agents de décontamination

Concernant les produits employés, la plupart des produits liquides sont utilisés sous forme de spray ou de lingettes. Les liquides peuvent également être appliqués sur de plus grandes surfaces à l'aide de méthodes de brumisation. Cependant, le principal inconvénient des méthodes à base de liquides est de garantir une couverture adéquate de toutes les surfaces de contact pendant la durée souhaitée, en particulier pour les grandes surfaces. C'est particulièrement vrai pour les zones inaccessibles telles que les conduits et les systèmes de chauffage, de ventilation et de climatisation. C'est pourquoi les méthodes à base de gaz ou en phase vapeur ont été privilégiées[55].

Par conséquent, la décontamination de l'enceinte est réalisée par un procédé chimique à basse température. Il s'agit d'une décontamination de contact réalisée par un agent de décontamination sous forme gazeuse. C'est un procédé qui dépend de plusieurs paramètres : propriétés chimiques du produit, volume à stériliser, temps d'exposition, appareil de production des vapeurs, température, qualité de l'air comprimé et filtres HEPA utilisés[42].

2.4.1.1. Le formaldéhyde

Le formaldéhyde a été l'agent de décontamination le plus utilisé au XX^{ème} siècle. À l'époque, il était impératif de maintenir un taux d'humidité élevé et une température optimale pendant la décontamination. Cependant, le formaldéhyde et les résidus formés sont toxiques et cancérigènes, ce qui limite son utilisation. Comme d'autres aldéhydes, le formaldéhyde peut être relativement stable dans l'environnement et doit être neutralisé par l'ammoniac ou par adsorption sur du charbon actif avant d'être libéré[55].

En raison des préoccupations liées à la sécurité du formaldéhyde, les procédés à base d'agents oxydants sont devenus des alternatives populaires. Il s'agit notamment des systèmes gazeux à base d'ozone, d'acide peracétique, de dioxyde de chlore et de peroxyde d'hydrogène[55].

Deux types d'agents de décontamination sont le plus couramment utilisés :

- Les solutions contenant un mélange d'acide peracétique (de 1 à 5%) et de peroxyde d'hydrogène (de 8 à 22%) ;
- Les solutions de peroxyde d'hydrogène (de 30 à 60%, éventuellement à des concentrations plus faibles dans les nébulisations)[56,57].

2.4.1.2. L'acide peracétique

L'acide peracétique est un agent de décontamination au pouvoir oxydant fort, utilisé comme :

- Désinfectant et stérilisant (agent antimicrobien puissant, bactéricide, virucide, fongicide) dans l'industrie agroalimentaire et en milieu hospitalier ;
- Agent de blanchiment des fibres textiles et de la pâte à papier ;
- Initiateur de polymérisation et agent de réticulation dans l'industrie chimique[58].

Cet agent est commercialisé sous forme de mélange d'acide peracétique, d'acide acétique, de peroxyde d'hydrogène, de catalyseur, de stabilisant et d'eau[42].

2.4.1.3. Le peroxyde d'hydrogène

Le peroxyde d'hydrogène possède également un pouvoir oxydant fort. Le temps de destruction des spores est deux fois plus long que les temps obtenus avec des produits contenant de l'acide peracétique. Le peroxyde d'hydrogène possède en phase gazeuse, un pouvoir migrant élevé et diffuse à travers certaines matières plastiques. Il nécessite une phase de désorption augmentant la durée de stérilisation[42].

Cet agent a des effets bactéricides, virucides, fongicides et sporicides, ainsi qu'une action sur les bactériophages. Le peroxyde d'hydrogène agit par dénaturation des protéines grâce à son effet oxydant puissant. Néanmoins, il présente une certaine toxicité sur les cellules humaines[56]. Toutefois, ce dernier est largement préféré pour des questions de corrosion et un suivi de concentration plus aisé[18].

2.4.2. Exemple de décontamination au peroxyde d'hydrogène

Ce procédé par voie chimique est fonction de la concentration de peroxyde d'hydrogène vaporisé (VHP) présente dans l'enceinte de l'isolateur, puis condensée à la surface de la charge. L'humidité relative en début de cycle, la température, l'efficacité du brassage et l'homogénéité de distribution du décontaminant sont des paramètres qui influencent le cycle de bio-décontamination[56].

Durant la décontamination au VHP, l'air se diffuse sous un flux turbulent. À l'inverse du flux laminaire en cours de production, ce flux va permettre la diffusion et la répartition du VHP sur l'ensemble des surfaces à décontaminer.

À titre d'exemple, voici les étapes d'une bio-décontamination d'un isolateur au VHP :

1. Test de fuite de l'isolateur : l'étanchéité est vérifiée avant la décontamination de l'isolateur pour ne pas contaminer chimiquement le personnel et l'environnement. Le test d'étanchéité peut être réalisé selon trois méthodes suivant la norme ISO 10648-2 : la méthode à l'oxygène, la méthode par remontée en pression et la méthode à pression constante[4].
2. Phase de déshumidification : l'eau et le peroxyde d'hydrogène s'excluent mutuellement, ainsi l'humidité relative est un enjeu majeur pour la décontamination des isolateurs au VHP. Elle influe directement sur la concentration de VHP à atteindre[18].
3. Phase de conditionnement : elle est nécessaire à l'homogénéisation de la température et de l'humidité de l'air et des surfaces. L'objectif est d'être dans les conditions optimales avant l'injection de l'agent de décontamination.
4. Phase de décontamination : il s'agit de l'injection du peroxyde d'hydrogène sous forme gazeuse, puis de sa stabilisation. Il faut stabiliser le VHP pendant un temps donné, pour que l'isolateur subisse sa décontamination de surface.
5. Phase d'aération : cette dernière étape a pour but d'éliminer les résidus de peroxyde d'hydrogène. La concentration résiduelle en VHP affecte potentiellement les molécules actives des produits pharmaceutiques[56,57].

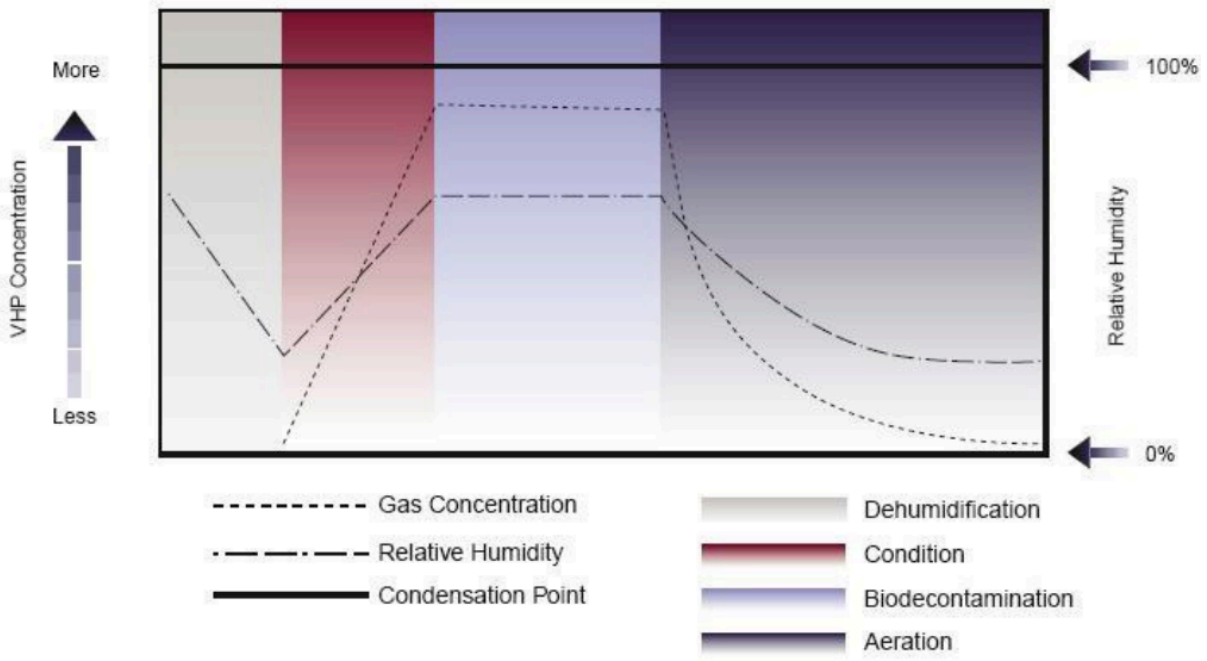


Figure 8 : Cycle de bio-décontamination au peroxyde d'hydrogène vaporisé[54]

Une fois l'isolateur décontaminé, plus aucune intervention humaine directe n'est possible : les portes restent closes.

2.5. Transfert de matières

Après la décontamination, le transfert de matières doit s'effectuer sans rompre l'intégrité de l'isolateur. Afin de satisfaire à ces exigences, plusieurs types de technologies de transfert peuvent être utilisés. Ces techniques de transfert vont être différentes selon le type d'isolateur adopté : ouvert ou clos.

2.5.1. Transfert continu

Les transferts dits continus correspondent majoritairement aux transferts d'unités de conditionnement pour des isolateurs de remplissage aseptique. Ils sont utilisés sur les lignes de répartition en flacons et en seringues par exemple.
Les ouvertures des isolateurs ouverts sont conçues pour exclure l'entrée de contaminants externes dans l'isolateur, par exemple en utilisant une surpression continue[9].

Concernant le transfert d'opérations sur ce type d'isolateur, une interface directe avec l'autoclave, le tunnel de dépyrogénisation ou le dispositif de transfert stérilisant est l'approche la plus sûre. Le mécanisme de transfert doit être capable de protéger l'intérieur contre toute contamination[54].

En effet, l'entrée des objets de conditionnement primaire dans un isolateur de remplissage est réalisable grâce à la présence d'un tunnel en surpression qui relie la machine à laver d'où proviennent les unités, jusqu'à l'isolateur de remplissage. Ce tunnel en surpression peut aussi être appelé « mouse hole » ou « trou de souris »[18]. Sur ce système, deux sondes de vitesse sont installées en entrée et en sortie du tunnel, afin de garantir la présence d'un flux d'air et d'une cascade de pression pour s'assurer qu'il n'y ait pas de risque de contamination aéroportée[42].

Figure 9 : Tunnel en surpression[18]

2.5.2. Transfert discontinu

En opposition aux isolateurs ouverts, les isolateurs clos ne comportent aucune interface directe avec la zone environnante[9]. Les transferts ne pourront donc pas se faire en continu. Ils seront effectués par l'intermédiaire de systèmes de communication avec l'extérieur qui servent à introduire des produits dans les enceintes, les faire sortir, ou les manipuler. Les systèmes suivants permettent la stérilisation et/ou l'entrée de produits ainsi que la sortie de préparations et de déchets sans rupture de la stérilité de l'enceinte principale[42].

2.5.2.1. Sas à matériaux

Des sas à matériaux indépendants permettent un transfert rapide des matériaux dans l'environnement stérile sans interrompre la production[59]. Avant de passer par ces sas, les surfaces du matériel doivent être nettoyées et désinfectées. Ensuite, au sein de ces sas, une décontamination de surface entièrement automatisée garantit un transfert sûr du matériel à l'intérieur de l'isolateur, par exemple une bio-décontamination au VHP. Une sélection de différents assemblages avec étagères, systèmes mobiles et crochets de suspension permet d'y mettre tout type de matériaux souhaités à l'intérieur de l'isolateur.

Figure 10 : Sas à matériaux[59]

2.5.2.2. Rapid Transfer Ports

Les systèmes de Rapid Transfer Ports (RTP) permettent le transfert aseptique de petits matériaux à l'intérieur et à l'extérieur de l'isolateur[59].

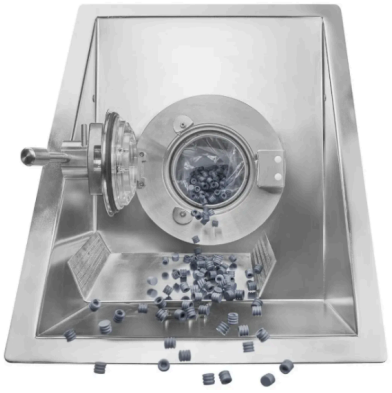


Figure 11 : Système BIOSAFE®[60]

Figure 12 : Système DPTE®[61]

2.5.2.2.1. Système BIOSAFE®

Le système BIOSAFE® se compose d'une partie fixe (porte femelle en acier inoxydable montée sur la paroi de l'isolateur) et d'une partie mobile (conteneur à usage unique stérile muni d'une porte mâle, prolongé par une gaine en polyéthylène renfermant les produits à entrer dans l'isolateur). La jonction des deux portes forme une double porte étanche permettant la communication des deux espaces stériles. La double porte ne peut être ouverte que si un conteneur y est correctement connecté. Grâce à ce système de fermeture inviolable de la porte du conteneur, il n'y a plus de risque de contamination[42]. La gamme des portes BIOSAFE® se compose de portes de transfert pour les poudres ou les bouchons grâce à des poches munies de la partie mobile du système[60].

2.5.2.2.2. Système DPTE®

Le système DPTE® ou *Double Porte pour Transfert Étanche* repose sur l'interaction entre deux unités distinctes (alpha et bêta), chacune équipée de pattes de verrouillage et de joints opposés. La partie alpha est montée sur la paroi de l'enceinte de confinement tandis que la partie bêta est sur le conteneur de transfert.
Son principe fonctionnel est le suivant : lors de la connexion par rotation de 60°, les deux parties se solidarisent entre elles en même temps que les portes se dissocient de leur support et se fixent ensemble, tandis que les joints continuent d'assurer l'étanchéité du nouvel assemblage[61].

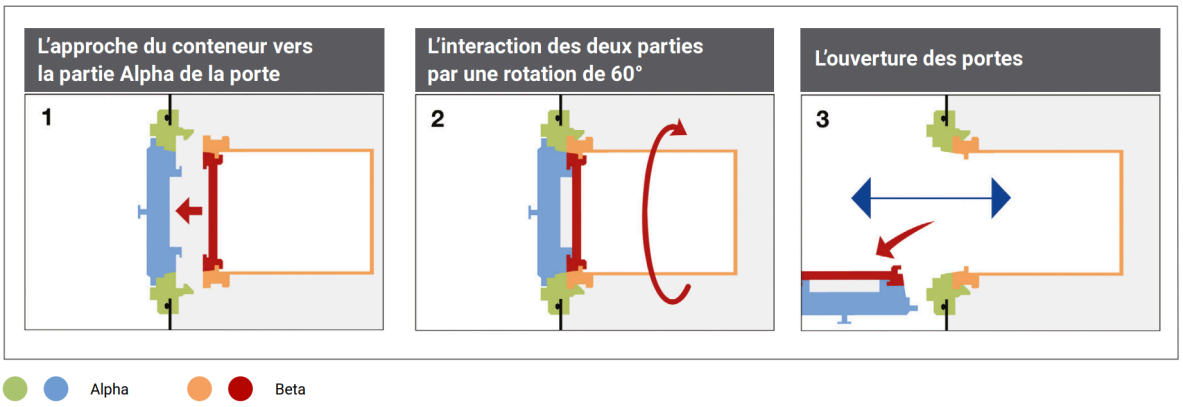


Figure 13 : Principe de fonctionnement du système DPTE®[61]

2.5.2.3. Connexions liquides aseptiques

Les connexions liquides aseptiques sont des systèmes de connexion qui garantissent un transfert aseptique de liquides directement dans l'isolateur, préservant ainsi la stérilité des ingrédients pendant les processus critiques[59].

Parmi ces systèmes, il y a le système AT-Port développé par Aseptic Technologies. Il s'agit d'un système de connexion aseptique alpha-bêta pour liquides, permettant un transfert sûr des liquides entre différentes zones de confinement, à travers une paroi (comme la paroi d'un isolateur), tout en préservant la stérilité du liquide.

Ce système comprend :

- Un port connecteur présent sur la paroi à traverser ;
- Des dispositifs de connexion jetables : AT-Connector et AT-Connect, présents sur des silastics eux-mêmes reliés à des cuves et autres types de contenants[62].

Figure 14 : Port connecteur de l'AT-Port[62]

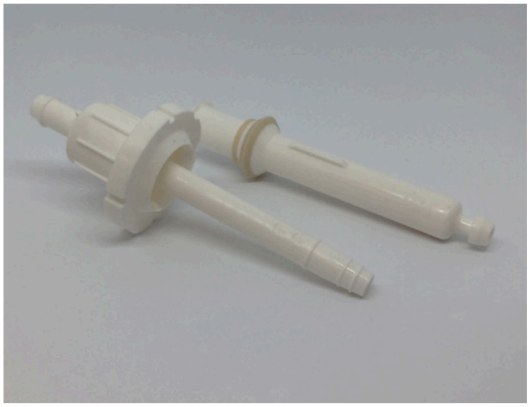


Figure 15 : Dispositif de connexion de l'AT-Port[62]

Partie 3 : Les gants d'isolateur

Comme présentées dans la partie précédente, les manipulations au sein d'un isolateur sont réalisées à l'aide de manchettes équipées de gants ou par l'intermédiaire d'hémi-scaphandre[42].

Ces systèmes permettent une ergonomie et une liberté de mouvement tout en maintenant une séparation avec l'environnement extérieur. Cependant, du fait de leur épaisseur et de leur flexibilité, la nature des gants peut entraîner un risque de déchirement ou de perçage.

1. Types de gants pour isolateurs

Les gants accrochés aux parois sont souvent ambidextres et montent jusqu'aux épaules, ce qui facilite les mouvements des opérateurs[63].

Il existe deux types de gants pour isolateurs et autres enceintes de confinement.

Figure 16 : Gant « une pièce »[64]

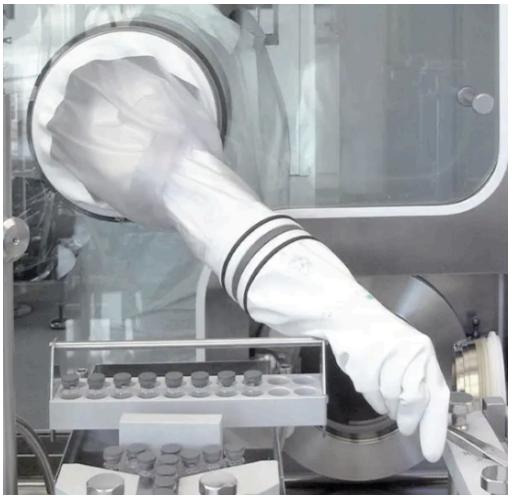


Figure 17 : Gant « gant-manchette »[65]

1.1. Gants « une pièce »

Les gants dits « une pièce » partent du rond d'épaule jusqu'au bout des doigts[66].

1.2. Gants « gant-manchette »

Les gants dits « gant-manchette » se composent d'une manchette partant du rond d'épaule jusqu'au rond de poignet, puis d'un gant partant de ce rond de poignet jusqu'au bout des doigts[66].

2. Réglementation

2.1. Législation

2.1.1. Législation en Europe

Les gants des isolateurs font partie des équipements de protection individuelle (EPI). Leur fabrication et leur utilisation sont donc sujets du règlement 2016/425 du Parlement Européen et du Conseil du 9 mars 2016 relatif aux EPI[67]. Ce règlement établit les exigences applicables à la conception et à la fabrication des EPI destinés à être mis sur le marché, en vue de garantir la protection de la santé et de la sécurité des utilisateurs ainsi que d'établir des règles relatives à la libre circulation des EPI.
Dans ce règlement, un EPI est définit comme :

a) « *Un équipement conçu et fabriqué pour être porté ou tenu par une personne en vue de la protéger contre un ou plusieurs risques pour sa santé ou sa sécurité* ;
b) *Un composant interchangeable pour un équipement visé au point* a) *qui est indispensable à la fonction de protection dudit équipement* ;
c) *Un système de connexion pour un équipement visé au point* a) *qui n'est ni tenu ni porté par une personne, qui est conçu pour relier ledit équipement à un dispositif externe ou à un point d'ancrage sûr, qui n'est pas conçu pour être fixé de manière permanente et qui ne nécessite pas d'opération de fixation avant utilisation* »[67].

Suite à ce règlement, des documents sont mis en place afin d'encadrer la fabrication et l'utilisation de ces équipements :

- L'attestation d'examen UE de Type : un document délivré par un organisme notifié européen sur la base d'une analyse de la documentation technique fournie par le fabricant, d'un prototype de l'EPI, de la réalisation des essais et

examens nécessaires. Ce document a une durée de validité de cinq ans maximum.

- La déclaration de conformité UE qui doit être fournie avec chaque EPI, lors de la mise sur le marché du produit ou de façon accessible sur un site internet[68].

2.1.2. Législation aux États-Unis

Aux États-Unis, la règle générale sur les EPI provient des normes de sécurité et de santé au travail : 29 CFR 1910.132 de l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Ce texte porte attention sur les points suivants :

- La conception : tous les EPI doivent être de conception et de fabrication sûres pour le travail à effectuer.
- L'évaluation des risques et la sélection des équipements ;
- La formation : l'employeur doit dispenser une formation à chaque employé tenu d'utiliser ces EPI[69].

2.2. Normes

2.2.1. Norme ISO 21420

La norme ISO 21420 - Gants de protection - Exigences générales et méthodes d'essai définit les exigences générales et les méthodes d'essai concernant la conception et la construction du gant (innocuité, confort et efficacité), ainsi que le marquage et les informations fournies par le fabricant applicables à tous les gants de protection. La norme s'applique également aux mitaines, maniques, protecteurs de bras et aux gants incorporés de manière permanente à des enceintes fermées[70].

Les tailles et dimensions des gants sont évoquées dans la partie *Confort et efficacité* de la norme ISO 21420[71].

Taille de la main	6	7	8	9	10	11
Tour de la main (mm)	152	178	203	229	254	279
Longueur de la main (mm)	160	171	182	192	204	215

Tableau 8 : Tailles et dimensions des gants selon la norme ISO 21420[71]

Dans cette même partie, la dextérité des gants est également évoquée. Celle-ci est mesurée par la possibilité de préhension d'une tige de diamètre variable[71].

Niveau de performance	1	2	3	4	5
Diamètre de la plus petite tige satisfaisant aux conditions de l'essai (mm)	11	9,5	8	6,5	5

Tableau 9 : Dextérité des gants selon la norme ISO 21420[71]

2.2.2. Norme ISO 374

La norme ISO 374 porte sur les gants de protection contre les produits chimiques dangereux et micro-organismes.

Sa partie 1 *Terminologie et exigences de performance pour les risques chimiques* spécifie les exigences relatives aux gants de protection servant à protéger l'utilisateur contre les produits chimiques dangereux et définit les termes à utiliser. Les exigences en matière de résistance portent sur :

- La pénétration des gants, qui correspond au « *passage d'un produit chimique au travers de matériaux, de coutures, de trous et d'autres imperfections présentes dans le matériau au niveau non moléculaire* ».
- La dégradation des gants, c'est-à-dire la « *transformation avec détérioration d'une ou de plusieurs propriétés du matériau d'un gant de protection, suite au contact d'un produit chimique* ».
- La perméation des gants, qui représente le « *processus par lequel un produit chimique migre à travers le matériau à l'échelle moléculaire* »[72].

La partie 2 de cette norme porte sur la détermination de la résistance à la pénétration. Elle y spécifie une méthode d'essai concernant la pénétration de produits chimiques et/ou micro-organismes dangereux. Ces essais portent sur des étanchéités à l'air ou à l'eau[73].

En complément, la partie 4 de la norme ISO 374 porte sur la détermination de la résistance à la dégradation par des produits chimiques. Elle spécifie la méthode d'essai dans le cadre d'une dégradation par contact continu avec des produits chimiques dangereux[74].

Enfin, la partie 5 *Terminologie et exigences de performance pour les risques par les micro-organismes* spécifie les exigences et les méthodes d'essai pour les gants de protection destinés à protéger l'utilisateur contre les micro-organismes[75].

2.2.3. Norme EN 421

La norme EN 421 porte sur les gants de protection contre les rayonnements ionisants et la contamination radioactive. Elle fait partie d'une série de normes européennes établies dans le cadre de la réglementation sur les EPI.
Ce document spécifie les exigences et méthodes d'essai relatives à ce type de gants, et s'applique aux gants et manchettes destinés à être fixés sur des enceintes de confinement[76].

3. Matériaux des gants

Les gants constituent l'interface la plus sensible de l'isolateur car un gant défectueux représente une voie de contamination. Les systèmes de gants peuvent être sujets à des perforations et des fuites. Ainsi, les matériaux utilisés doivent démontrer une résistance mécanique et chimique appropriée[9].
Le choix de matériau est important car les gants doivent répondre à certaines spécifications. Ils doivent être :

- Stable contre le peroxyde d'hydrogène, l'agent de décontamination fortement oxydant ;
- Stable contre la désinfection et les produits de nettoyage ;
- Potentiellement élastique pour l'étirement en cas de courte portée ;
- Robuste contre la perforation par des objets tranchants ;
- Avec une faible déchirabilité en cas de petites fuites ;
- Ergonomique pour une manipulation précise avec souplesse et dextérité ;
- De longue durée de vie[57].

De plus, selon les BPF, les matériaux utilisés dans les salles propres, comme les gants d'isolateur, doivent être choisis afin de réduire la libération de particules et de permettre l'utilisation répétée d'agents de nettoyage, de désinfectants et de sporicides[9].

Les principaux matériaux utilisés pour les gants des isolateurs sont des matériaux synthétiques. Le néoprène et le polyéthylène chlorosulfoné (CSM) sont les plus courants, en voici quelques exemples[57].

3.1. Néoprène

Le néoprène fut développé comme produit de remplacement du caoutchouc naturel, c'est alors le premier caoutchouc synthétique. Il est ininflammable et incombustible[77]. Ce matériau offre une bonne résistance chimique contre la plupart des acides, alcools, huiles, lubrifiants et hydrocarbures. Il est doté d'une forte protection physique contre les abrasions et une bonne protection contre les coupures et les perforations grâce à ses propriétés mécaniques[78]. En complément de sa souplesse et de sa dextérité, il présente une bonne résistance à l'ozone et aux rayons ultra-violets[64].
C'est pour ces raisons que le néoprène peut être utilisé dans le cadre de la production de produits cytotoxiques[64].

3.2. Butyl

Le butyl est un élastomère synthétique résultant de la copolymérisation de l'isobuthylène et d'isoprène[79]. Les gants faits à partir de ce matériau sont hautement résistants à une large gamme de toxines et de produits chimiques[78,80]. Le butyl offre une grande flexibilité et une bonne adhérence même à basse température[80]. De plus, il a une excellente imperméabilité aux liquides et gaz[64].

3.3. Polyéthylène chlorosulfoné

Le polyéthylène chlorosulfoné (CSM) est un matériau particulièrement adapté aux isolateurs désinfectés au VHP. En effet, ce sont des gants adaptés au travail avec des produits oxydants et des alcools[78]. Le CSM offre une résistance exceptionnelle à l'oxygène, au vieillissement à l'ozone, aux rayons ultra-violets, à la chaleur et aux produits chimiques[80]. Enfin, il a une très bonne tenue à la stérilisation par rayons gamma et bêta[64].

3.4. Caoutchouc éthylène-propylène-diène

L'EPDM est un matériau composé de caoutchouc éthylène-propylène-diène[78]. Un gant à base d'EPDM offre à l'utilisateur un confort de port élevé et ainsi qu'une très bonne sensibilité tactile. Il est stérilisable à la vapeur. Des essais de stérilisation ont prouvé que le gant ne colle pas et le résultat n'a aucun effet négatif sur la perméabilité[80]. En effet, il a une excellente tenue face aux produits chimiques et agents stérilisants chimiques[64].

4. Épaisseur des gants

Le choix de l'épaisseur des gants dépend du choix de matériau et de son processus de fabrication, mais également du type de manipulations réalisées sous l'isolateur. En effet, si les opérations réalisées sont purement manuelles grâce au personnel de production et doivent être effectuées avec précision, il est préférable d'avoir des gants d'épaisseur plus faible pour améliorer la dextérité. Cependant, si les opérations se font entièrement par des automates et que les gants sont rarement utilisés, alors le choix peut se porter vers une plus grande épaisseur.

Malgré le choix d'une certaine spécification d'épaisseur, le processus de fabrication des gants reste délicat, ainsi les épaisseurs réelles du gant vont dépendre de l'emplacement choisi lors de la mesure.

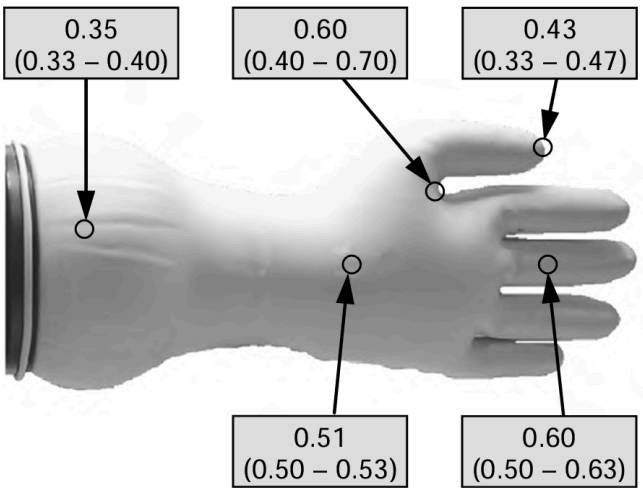


Figure 18 : Variabilités de mesure d'épaisseur sur un gant[81,82]

Comme présenté sur cette figure d'un gant portant une spécification de 0,4 mm d'épaisseur, la paume et les doigts du gant sont plus épais alors que l'extrémité des doigts et le bulbe à l'extrémité de la manche sont plus fins. La partie la plus variable correspond aux plis entre les doigts. Ces différences proviennent du processus de fabrication du gant.

5. Fabrication des gants

5.1. Processus de fabrication

Le processus de fabrication des gants s'opère par trempage sur des moules en porcelaine. Il est composé des étapes suivantes[80] :

1. Préparation du bain de trempage : lors de cette étape, la cuve de trempage est remplie d'un mélange de granulés et de solvant. La solution de trempage est mélangée jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.
2. Trempage : les moules de trempage sont fournis avec la taille de main et largeur de manchette requis, avec ou sans profil de préhension. Il existe deux types de trempage : en émulsion ou en dissolution.

   D'une part, le procédé de trempage en émulsion consiste à tremper le moule dans un coagulant puis une seule fois dans une émulsion du matériau souhaité. Ce procédé est utilisé pour le caoutchouc naturel et le néoprène. Plus la trempe est longue, plus la paroi est épaisse[83].

   D'autre part, le procédé de trempage en dissolution consiste à tremper à plusieurs reprises le moule dans le matériau souhaité ; du multi-trempage. Ce procédé est utilisé pour le CSM, le butyl et l'EPDM[84].
3. Séchage : après chaque trempage, les moules sèchent sous un flux d'air. Les étapes de trempage et séchage sont répétées jusqu'à l'épaisseur de gant souhaitée.
4. Création du bourrelet : les gants secs tiennent sur les moules, de sorte que les extrémités des manchettes puissent être enroulées manuellement ou à la machine. Cela permet de créer le bourrelet.
5. Vulcanisation : les gants sont vulcanisés dans une autoclave pour les durcir et éliminer complètement le solvant. Ce processus de polymérisation se déroule dans des conditions de durée, de température et de pression définies.
6. Démoulage : les gants sont ensuite enduits de talc et retirés des moules[80].

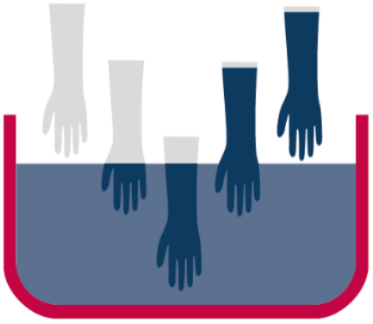
		
Préparation du bain de trempage	**Trempage**	**Séchage**
Création du bourrelet	**Vulcanisation**	**Démoulage**

Figure 19 : Processus de fabrication des gants[80]

5.2. Contrôle qualité des gants

Tout le processus de fabrication des gants est surveillé, ainsi que les matières premières et les moules utilisés. Les propriétés des gants sont également contrôlées (résistance, rupture, allongement, perforation et déchirure).

Le contrôle final du gant se compose des étapes suivantes :

- Contrôle de la longueur ;
- Contrôle du bourrelet ;
- Contrôle de l'épaisseur mesurée en plusieurs points ;
- Contrôle visuel complet : doigts, entre-doigts, main, manchette, sur l'arête du gant et près du bourrelet ;

- Contrôle de l'intégrité (par exemple lors d'un contrôle d'étanchéité à l'air en surpression selon la norme EN 421) ;
- Marquage du produit fini pour permettre la traçabilité complète du gant[85].

Partie 4 : Intégrité d'un isolateur

La présence d'un défaut ou d'un trou sur un gant d'isolateur est l'une des sources principales potentielles de contamination car ces évènements peuvent compromettre le maintien de la classe A au sein de l'isolateur.
Par conséquent, le contrôle d'intégrité des gants est une étape indispensable au cours du procédé de fabrication afin de garantir la qualité et l'asepsie du produit fini, et donc la sécurité du patient.
Avant d'aborder le sujet des contrôles d'intégrité, nous allons discerner ensemble les termes « intégrité » et « étanchéité », et étudier leurs applications dans l'industrie pharmaceutique.

1. Distinguer intégrité et étanchéité

1.1. Définitions des termes à partir du dictionnaire

Avant de les replacer dans leur contexte professionnel, nous allons distinguer ces deux termes techniques à partir des définitions retrouvées dans le dictionnaire.

1.1.1. Intégrité

Premièrement, d'après le dictionnaire Le Robert, l'intégrité est « *l'état d'une chose qui demeure intacte, entière* »[(86)].
Dans le dictionnaire Larousse, l'intégrité a deux définitions :

- « *L'état de quelque chose qui a toutes ses parties, qui n'a subi aucune diminution, aucun retranchement* » ;
- « *L'état de quelque chose qui a conservé sans altération ses qualités, son état originels* »[(87)].

1.1.2. Etanchéité

D'une part, le dictionnaire Le Robert décrit l'étanchéité comme ce qui caractérise ce qui est étanche, c'est-à-dire « *qui ne laisse pas passer les fluides, ne fuit pas* »[(88)].

Tandis que dans le dictionnaire Larousse, l'étanchéité est la qualité de ce qui est étanche. Étanche a par la suite deux définitions :

- « *Qui ne laisse passer les liquides, les gaz, les poussières, l'humidité* » ;
- « *Qui ne laisse rien passer, hermétique* »[89].

1.2. Usage dans les Bonnes Pratiques de Fabrication

L'objectif de cette partie est de voir les applications de ces termes dans les BPF, pour comprendre le sens opérationnel des deux notions.

1.2.1. Usage dans les Bonnes Pratiques de Fabrication françaises

Au cœur même des BPF, les termes ne sont pas définis dans le glossaire et semblent se confondre au sein du texte. Voici quelques exemples :

- « *Le produit ne doit être exposé à aucun moment à l'environnement (par exemple, données justificatives des* ***contrôles d'étanchéité*** *et de vérification de la pression de* ***l'équipement****)* » ;
- « *L'utilisation de plusieurs isolateurs fermés dans la même salle au même moment est acceptable, sous réserve que des mesures d'atténuation appropriées soient prises pour éviter toute contamination croisée ou des confusions de matériels, notamment* [...] *des contrôles réguliers de* ***l'intégrité de ces isolateurs****.* » ;
- « *Cette validation* [des isolateurs] *doit tenir compte de tous les facteurs critiques que comporte cette technologie, notamment* [...] ***l'intégrité de l'isolateur****.* » ;
- « *L'équipement automatisé doit être utilisé uniquement dans des conditions qui garantissent un traitement aseptique (par exemple,* [...] *vérifications appropriées de* ***l'intégrité de l'équipement****, au moyen par exemple* ***d'un test de maintien de pression ou d'étanchéité****, etc.)*. » ;
- « *Les principales considérations lors de l'évaluation des risques pour la stratégie de contrôle de la contamination d'un isolateur doivent inclure :* [...], ***l'impact d'une perte potentielle de l'intégrité de la barrière et/ou des gants***, [...] » ;
- « *Les* ***gants*** *doivent être examinés visuellement à chaque utilisation, et des* ***tests d'intégrité*** *doivent être effectués à intervalles réguliers*. ».

La confusion se trouve particulièrement dans le paragraphe suivant : « *Pour les isolateurs, les* ***tests d'étanchéité du système de gants*** *doivent être effectués à l'aide d'une méthodologie adaptée au procédé et à la criticité. Généralement, les* ***tests d'intégrité des gants*** *doivent être effectués au minimum au début et à la fin de chaque lot ou campagne. Des* ***tests d'intégrité supplémentaires des gants*** *peuvent être nécessaires en fonction de la durée validée de la campagne. La surveillance de* ***l'intégrité des gants*** *doit comprendre une inspection visuelle à chaque utilisation ou suite à une manipulation susceptible d'affecter* ***l'intégrité du système****.* ».
Ainsi que dans cette phrase : « *Les tests* ***d'intégrité/d'étanchéité des systèmes d'isolateurs*** *doivent être effectués à intervalles définis*. »[(9)].

À travers ces citations des BPF, les deux termes semblent s'appliquer à la fois aux gants et aux isolateurs, mais l'application est toujours précisée. Si les gants ne sont plus intègres, alors l'isolateur ne l'est plus non plus car ils font partie de cet équipement.
En effet, l'équipement/isolateur doit à la fois être intègre et étanche. Pour démontrer son intégrité, l'équipement doit être étanche. Si nous reprenons les définitions du dictionnaire, si l'équipement ne laisse rien passer de façon hermétique (il est étanche), alors par déduction il a conservé sans altération son état originel (il est intègre).

1.2.2. Usage dans les Good Manufacturing Practice européennes

Si nous étudions maintenant les GMP européennes, nous nous devons de rappeler que celles-ci ont été rédigées dans le but d'harmoniser les réglementations des pays européens. Les BPF en sont une traduction littérale.
Dans l'Annexe 1 *Manufacture of Sterile Medicinal Products*, comme pour les BPF françaises, les termes « étanchéité » et « intégrité », ou plutôt « leak/leakage » et « integrity » ne sont pas définis dans le glossaire[(25)].

La première mention du terme « integrity » ne fait pas de distinction entre l'intégrité de l'isolateur et l'intégrité de ses gants : « *Key considerations when performing the risk assessment for the contamination control strategy of an isolator should include (but are not limited to) :* [...], *the impact of potential loss of* ***barrier/glove integrity****,* [...]. ».

Ensuite, de la même façon que les BPF, les gants et isolateurs subissent des essais d'étanchéité et d'intégrité :

- « *For isolators,* ***leak testing of the glove system*** *should be performed using a methodology demonstrated to be suitable for the task and criticality. The testing should be performed at defined intervals. Generally* ***glove integrity testing*** *should be performed at a minimum frequency of the beginning and end of each batch or campaign. Additional* ***glove integrity testing*** *may be necessary depending on the validated campaign length.* ***Glove integrity monitoring*** *should include a visual inspection associated with each use and following any manipulation that may affect the integrity of the system. For manual aseptic processing activities where single unit or small batch sizes are produced, the frequency of* ***integrity*** *verification may be based on other criteria, such as the beginning and end of each manufacturing session*. » ;
- « ***Integrity / leak testing of isolator systems*** *should be performed at defined intervals*. ».

Les essais réalisés sur les gants sont des contrôles visuels mais aussi des tests d'intégrité : « *Gloves should be visually examined with each use, and* ***integrity testing*** *should be performed at periodic intervals*. »[25].

1.2.3. Usage dans les current Good Manufacturing Practice des Etats-Unis

Dans le guide *Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing* des cGMP de la FDA, il n'y a pas de définition également.

Cependant, la citation suivante résume le fait qu'une fuite (perte d'étanchéité) constitue une rupture d'intégrité : « *However, a* ***leak*** *in certain components of the system can constitute a significant breach of* ***integrity****. The* ***integrity of gloves, half-suits, and seams*** *should receive daily attention and be addressed by a comprehensive preventative maintenance program.* ».

Une partie entière de ce guide porte sur l'intégrité des gants : « *A faulty glove or sleeve (gauntlet) assembly represents a route of contamination and a critical breach of* ***isolator integrity****. A preventative maintenance program should be established. The choice of durable glove materials, coupled with a well-justified replacement frequency, are key aspects of good manufacturing practice to be addressed. With every use, gloves should be visually evaluated for any macroscopic physical defect.* ***Physical integrity tests*** *should also be performed routinely. A breach in* ***glove***

integrity *can be of serious consequence. The monitoring and maintenance program should identify and eliminate any* ***glove lacking integrity*** *and minimize the possibility of placing a sterile product at risk.* ». Dans cette partie, il est bien écrit qu'un gant portant un défaut représente une perte d'intégrité de l'isolateur[26].

1.3. Interprétation et position personnelle

Dans cette partie, je vous partage ma distinction entre les termes « intégrité » et « étanchéité ».

De mon point de vue, l'étanchéité se réfère à la capacité d'un système à empêcher les fuites d'air ou de gaz à travers ses parois, joints, portes et gants. C'est une propriété physique mesurable, comme nous l'avons vu plus haut avec les essais d'étanchéité réalisés avant un cycle de bio-décontamination au VHP. L'étanchéité d'un isolateur contribue à son intégrité mais ne la résume pas.

Quant à elle, l'intégrité représente bien plus : un élément peut être étanche mais non intégre si un défaut y est visible. Par exemple, avec l'usure, le défaut présent sur un gant étanche à un instant t, peut conduire à un trou, donc une fuite et perte d'étanchéité quelques temps plus tard. L'intégrité désigne alors la capacité globale du système à maintenir une barrière physique et microbiologique entre l'environnement interne et l'environnement externe. Le système peut prendre la forme d'un isolateur, mais aussi d'un sas, filtre ou gant. L'intégrité garantit que le produit ne sera pas contaminé et que l'opérateur ne sera pas exposé à des substances potentiellement dangereuses.

Ainsi, concernant les essais pour garantir le confinement de l'enceinte, nous distinguerons les tests d'étanchéité réalisés sur l'isolateur en début de cycle de décontamination au VHP par exemple, des tests d'intégrité réalisés sur les gants à une fréquence définie.

Cependant, c'est la détermination de l'état d'intégrité d'un gant de l'isolateur qui est représentative de la capacité de confinement de l'isolateur lui-même pour la production réalisée et les productions suivantes. Ces déterminations sont réalisées lors des contrôles d'intégrité des gants.

Pour résumer, « *l'intégrité d'un isolateur [...] dépend de l'intégration parfaite de ses composants, de chaque élément jouant un rôle essentiel dans le maintien du*

confinement et la sécurité des opérations »[53]. Les gants sont des composants de l'isolateur.

2. Méthodes de contrôle d'intégrité des gants

Les méthodes de contrôle d'intégrité présentées par la suite se basent sur un article de recherche du Journal of Pharmaceutical Science and Technology de la PDA. Cet article porte le titre suivant : *How risky are pinholes in gloves ? A rational appeal for the integrity of gloves for isolators*. Il présente une synthèse des différents types de contrôles d'intégrité des gants pouvant être réalisés : test de débit, test de chute de pression, test de pénétration de l'eau, test de pénétration des particules, test de diffusion et inspection visuelle[81].

2.1. Test de débit

La première méthode présentée pour le contrôle d'intégrité des gants est le test de débit. Lors d'un test de débit, le gant est gonflé à une pression d'air comprise entre 600 Pa et 1800 Pa, puis maintenue à une valeur constante. Le débit de fuite à travers le gant est mesuré à l'aide d'un débitmètre pendant 5 à 60 minutes. Les valeurs de débit obtenues au-dessus d'une valeur limite définie sont considérées comme indiquant la présence d'un trou[81].

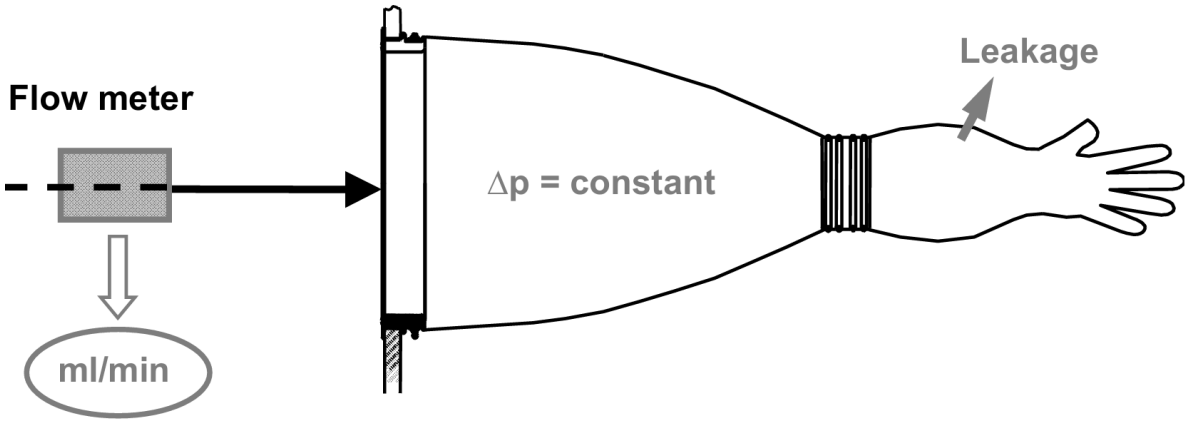


Figure 20 : Principe du test de débit[81]

Les principaux avantages de cette méthode sont qu'elle est non destructive et non contaminante, qu'elle peut être appliquée depuis l'extérieur de l'isolateur, qu'elle est facilement automatisable et qu'elle permet d'enregistrer un protocole de test. Plusieurs gants peuvent être testés en simultané sur l'isolateur[81].

Cette méthode présente toutefois certains inconvénients : de grandes différences dans les valeurs obtenues selon le type, le matériau et la taille des gants, et une sensibilité à l'historique d'accumulation de pression et aux changements de température. De plus, la position de la fuite n'est pas localisée[81].

2.2. Test de chute de pression

Quant à lui, le test de chute de pression repose pratiquement sur le même principe que le test de débit. Sa seule différence est qu'il consiste à surveiller la chute de pression comme indicateur d'une fuite dans le gant, au lieu du débit[81].

Une certaine pression d'air est utilisée pour gonfler le gant, mais celle-ci n'est pas maintenue à une valeur constante. Une fois la pression cible obtenue à l'intérieur du gant, la chute de pression au sein de celui-ci est calculée durant une période définie. Les valeurs de chute de pression obtenues au-dessus d'une valeur limite définie sont considérées comme indiquant un trou dans le gant[21].

Les avantages et les inconvénients sont les mêmes que pour le test de débit[81].

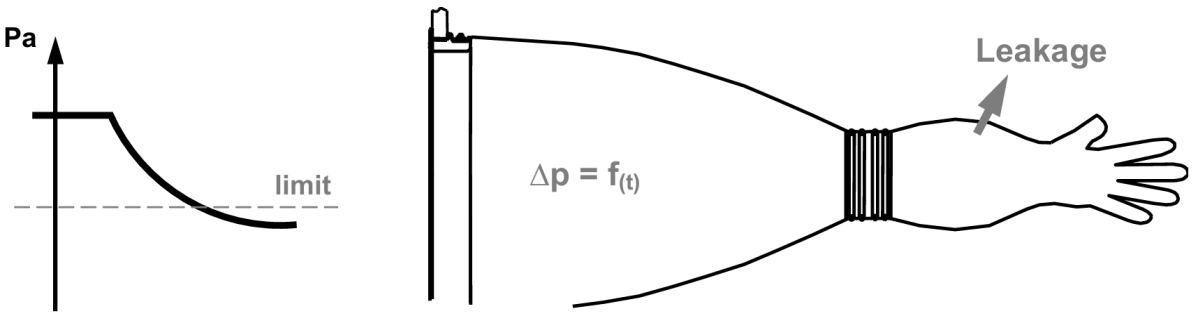


Figure 21 : Principe du test de chute de pression[81]

Ces essais peuvent être réalisés à l'aide de testeur de gant. Ainsi, le testeur de gant permet de :

- Envoyer de l'air afin de faire gonfler le gant ;
- Calculer la pression au sein du gant grâce à des capteurs intégrés ;

- Assurer l'étanchéité au niveau du rond d'épaule par des joints pendant toute la durée du test.

Le testeur de gant est lié à un logiciel qui permet de contrôler les paramètres du programme et de suivre le déroulement des essais en cours[21].

Figures 22 et 23 : Testeurs de gant pour test de chute de pression[90,91]

Le test de chute de pression peut être représenté par le diagramme suivant, sur lequel la pression à l'intérieur du gant se dessine au fur et à mesure du test. Elle se sépare en trois phrases successives :

- t1 : Phase de gonflage du gant ;
- t2 : Phase de stabilisation du gant via un système de pulses ;
- t3 : Phase de mesure[21].

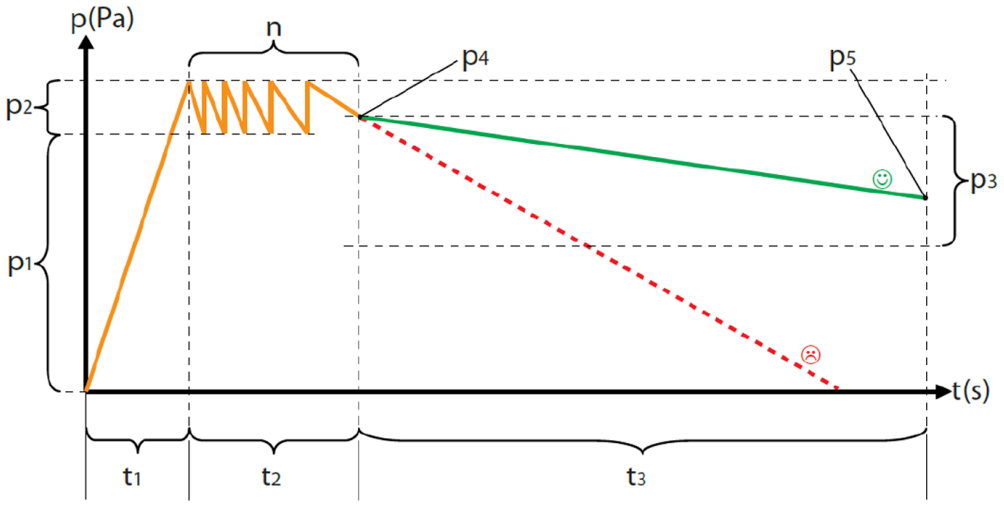


Figure 24 : Diagramme de pression à l'intérieur du gant de l'isolateur lors d'un test de chute de pression[21]

2.3. Test de pénétration de l'eau

Le test de pénétration de l'eau utilise la pression de l'eau pour faire gonfler le gant. En complément, l'inspection visuelle du gant permet de détecter les gouttes d'eau qui ont pénétré pour localiser une fuite[81].

Si la reproductibilité, la capacité de détection et la sensibilité de ce test sont bonnes et que la localisation d'un trou est tout à fait possible, l'adéquation à la pratique courante n'est pas garantie. En effet, le test ne peut être effectué qu'avec des gants suspendus, les volumes d'eau dépassent aisément un litre pour le gant (et plusieurs litres en incluant les manches) et la surface humide du gant peut favoriser la croissance et migration microbienne, et ainsi une contamination supplémentaire. Le test ne peut donc pas être appliqué lors d'une utilisation courante[81].

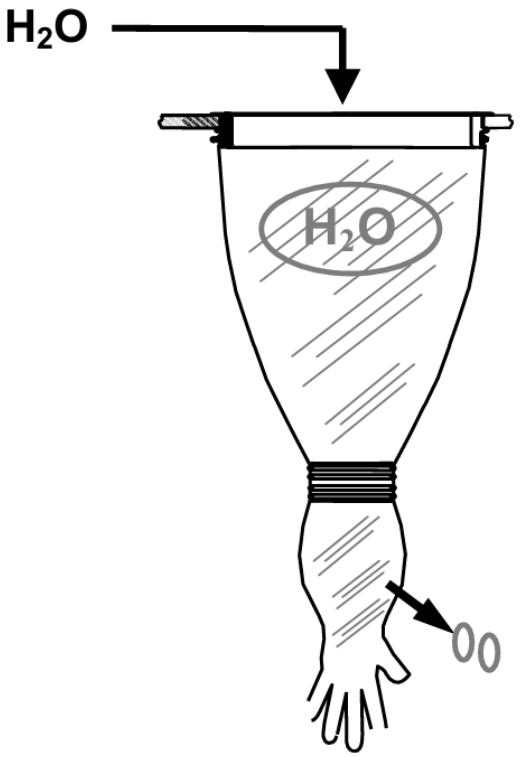


Figure 25 : Principe du test de pénétration de l'eau[81]

2.4. Test de pénétration des particules

Lors du test de pénétration des particules, une concentration élevée de particules en aérosol est appliquée sur un côté du gant. En balayant la surface

opposée avec une sonde de comptage de particules, les fuites peuvent être détectées par une augmentation du nombre de particules autour de ces zones[81].
La sensibilité et la capacité de détection de ce test sont inférieures à celles du test de pénétration de l'eau. Ce test présente également d'autres inconvénients, comme la contamination du gant par des particules, sa configuration complexe, un balayage fastidieux et non automatisé. Il ne convient pas à une utilisation courante[81].

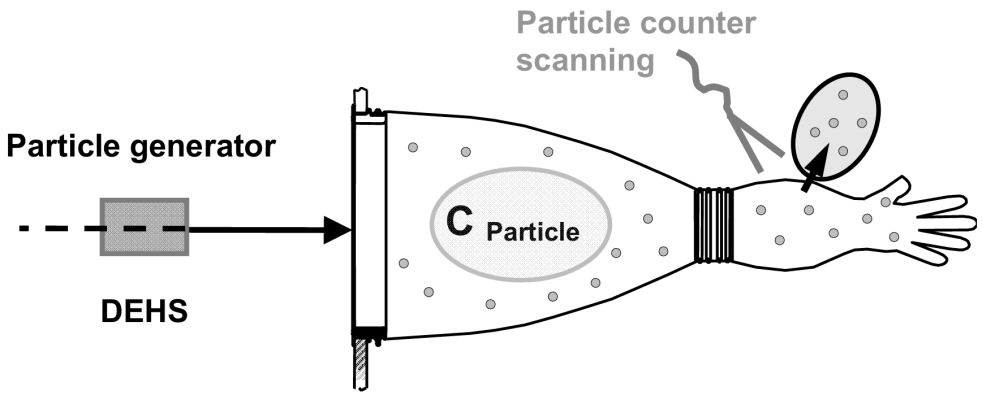


Figure 26 : Principe du test de pénétration des particules[81]

2.5. Test de diffusion

Les tests de diffusion sont réalisés avec différents types de produits chimiques, notamment l'hélium, l'ammoniac et l'acide peracétique. Le principe est le même que pour le test de débit, à la différence que les fuites sont détectées par des sondes indicatrices chimiques spécifiques au lieu d'une surveillance du débit[81].

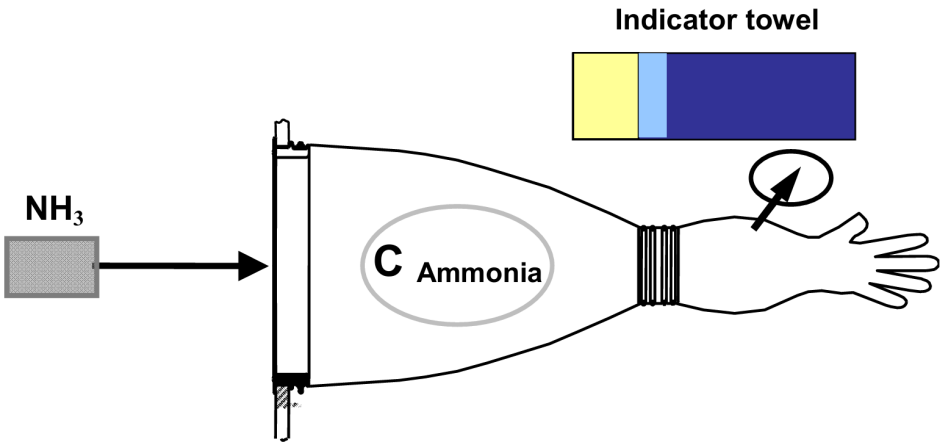


Figure 27 : Principe du test de diffusion[81]

Bien que l'hélium soit un produit « propre » et non contaminant et que le balayage puisse être effectué à l'aide d'une sonde électronique, la sensibilité et la praticabilité sont assez médiocres, et des signaux parasites peuvent interférer. L'acide peracétique et l'ammoniac donnent de meilleurs résultats, mais ils contaminent les gants, ont une odeur très forte et nécessitent des lingettes indicatrices de pH spéciales pour essuyer les gants afin de détecter les fuites. La localisation positive des fuites est bonne et rapide, mais la méthode n'est pas adaptée aux tests de routine en cours de production[81].

2.6. Inspection visuelle

Contrairement aux méthodes présentées, l'inspection visuelle ne nécessite pas d'équipement spécifique, mais c'est une procédure qui prend beaucoup de temps.

L'évaluation de cette méthode a montré qu'un personnel non formé ne détecte qu'environ un tiers des fuites. En revanche, les opérateurs formés ont pu identifier 99% des fuites. Ce résultat est aussi bon que celui obtenu avec le test de pénétration d'eau, mais sans ses inconvénients. Les facteurs qui influent sur le taux de détection sont particulièrement la bonne visibilité, le matériau et les propriétés de surface des gants, ainsi que leur couleur et les compétences du personnel[81].

Pour cette méthode, il est nécessaire d'accéder aux gants depuis l'espace de travail. Ainsi, l'inspection ne peut être effectuée qu'au niveau de l'isolateur lorsqu'il est ouvert. L'un des principaux avantages de l'inspection visuelle est que les trous au bout des doigts sont plus faciles à détecter qu'avec un équipement de test de débit automatisé[81].

Ce contrôle a notamment pour objectif de détecter des trous, déchirures, coupures et autres détériorations. Il permet de détecter tous points de fragilisation du gant (pliure, pincement), pour effectuer ensuite son remplacement préventif[21].

Tous les contrôles doivent être suivis selon la documentation appropriée.

2.7. Comparaison des caractéristiques des méthodes de contrôle

Les essais de l'étude *How risky are pinholes in gloves ? A rational appeal for the integrity of gloves for isolators* ont tous été réalisés avec des gants d'un seul type de matériau (CSM) et d'une taille unique (taille n°8) provenant d'un seul fabricant. Les conclusions de ces essais sont donc limitées et ne peuvent être généralisées à d'autres matériaux et d'autres fabricants. C'est pour cette raison que les résultats ne sont donnés qu'à titre indicatif[81].

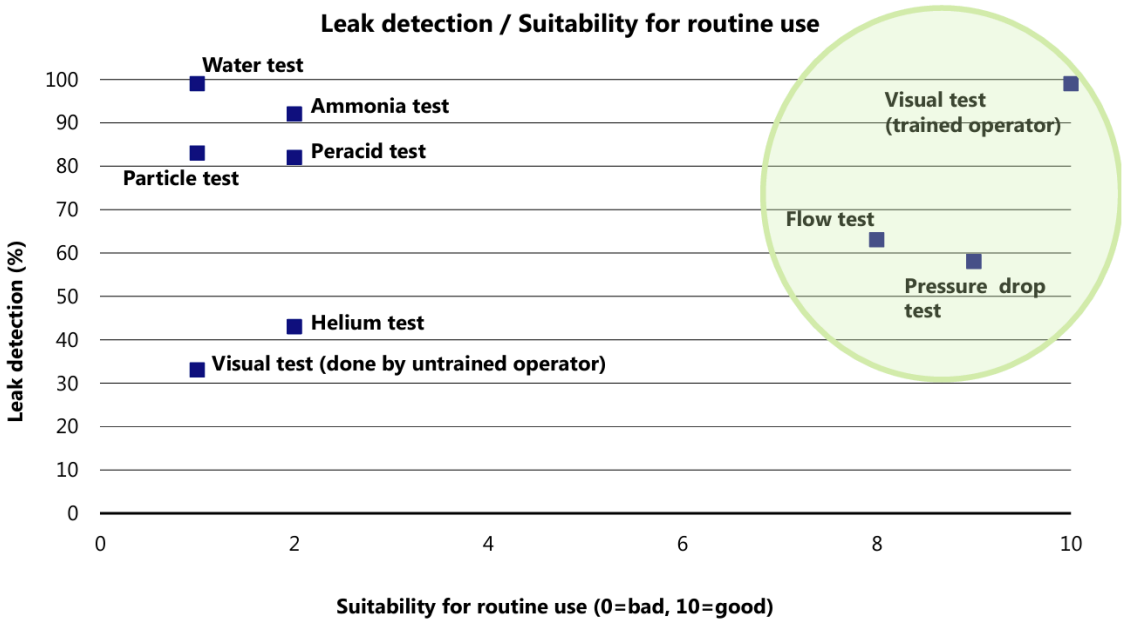


Figure 28 : Taux de détection de fuite des méthodes d'essai d'intégrité des gants selon leur adéquation pour des tests de routine[92]

D'après cette figure représentant, pour chaque méthode présentée, le taux de détection de fuite selon l'adéquation pour des tests de routine, les recommandations portent sur l'inspection visuelle par des opérateurs formés, le test de débit et le test de chute de pression[92].

Ainsi, les six méthodes présentées ont été étudiées et comparées selon les critères suivants :

- La capacité à détecter de manière fiable les micro-perforations ;
- La détection quantitative (soit proportionnelle à la taille de la fuite) ou qualitative (simplement « oui » ou « non ») à la présence d'une fuite ;

- La détection sélective (localisation et identification) ou cumulative (présence d'une fuite de façon générale) de la position d'une fuite ;
- L'adéquation de la méthode pour une utilisation courante[81].

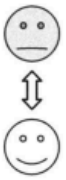
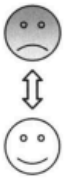
Method	Detection Rate	Qualitative Quantitative	Selective or Cumulative	Suitability for Routine	Specific Features or Limitations
Flow Test (1.)	33–92% depending test pressure applied	Quantitative	Cumulative 100%		• dependency from test parameters • no detection of F 0.4 pinholes • acceptance limit quantified/set • can be automated • multiple glove testing possible • suitable during production (neg. dP)
Pressure Drop Test (2.)	33–83% depending test pressure applied	Quantitative	Cumulative 100%		• dependency from test parameters • no detection of F 0.4 pinholes • acceptance limit quantified/set • can be automated • multiple glove testing possible
Water Breakthrough Test (3.)	99%	Qualitative	Selective 100%		• no detection of F 0.4 pinholes • only possible in vertical direction • water removal difficult, wet glove • not suitable during production
Particle Penetration Test (4.)	83%	Qualitative	81% Selective 19% Cumulative		• no detection of F 0.4 pinholes • weak detection rate at all fingertips • complex test preparation • time-consuming scanning • dirty glove after testing
Diffusional Test Ammonia (5.)	92%	Qualitative	15% Selective 85% Cumulative		• weak detection at F 0.4 and F 0.6 • needs preparation for indicator towels • time-consuming scanning • fast test results • strong smelling • not suitable during production
Diffusional Test Peracetic Acid (5.)	82%	Qualitative	Selective 100%		• same as above for ammonia
Diffusional Test Helium (5.)	43%	Qualitative	7% Selective 93% Cumulative		• no detection of fingertip pinhole • weak detection rate • bad reproducibility • complex test preparation • helium "noise" interferences • not suitable during production
Visual Inspection (6.)	33% Untrained, 99% Trained	Qualitative	Selective 100%		• training program required • depending on individual operator • time-consuming • good visibility and direct access required • almost not suitable during process

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques des méthodes d'essai d'intégrité des gants[81]

La conclusion de cette étude porte principalement sur la recommandation d'effectuer des tests de routine visuels dans le cadre du travail sur l'isolateur. La sensibilité et la fiabilité de ces tests sont fortement corrélées à la ténacité de l'opérateur lors du contrôle. Il est donc impératif de former et de maintenir cette compétence au sein des équipes de production[81].

Pour les isolateurs, ces tests doivent être effectués à l'aide d'une méthodologie adaptée au procédé et à la criticité, généralement au minimum au début et à la fin de chaque lot ou campagne. Des tests d'intégrité supplémentaires des gants peuvent être nécessaires en fonction de la durée validée de la campagne. La surveillance de l'intégrité des gants doit comprendre une inspection visuelle à chaque utilisation ou suite à une manipulation susceptible d'affecter l'intégrité du système[9].

Concernant les RABS, les gants doivent être examinés visuellement à chaque utilisation, et des tests d'intégrité doivent être effectués à intervalles réguliers[9].

Ainsi, plusieurs méthodologies de contrôle peuvent être élaborées selon le montage du gant, ses caractéristiques, la fréquence des tests et le procédé de fabrication concerné.

Partie 5 : Problématiques face aux gants d'isolateur percés : causes et conséquences

Les entailles sur un gant élastomère sont variées car celles-ci peuvent être toutes d'origine différente. Une entaille dans un gant est généralement provoquée par un choc, une coupure ou un arrachement de matière[93].

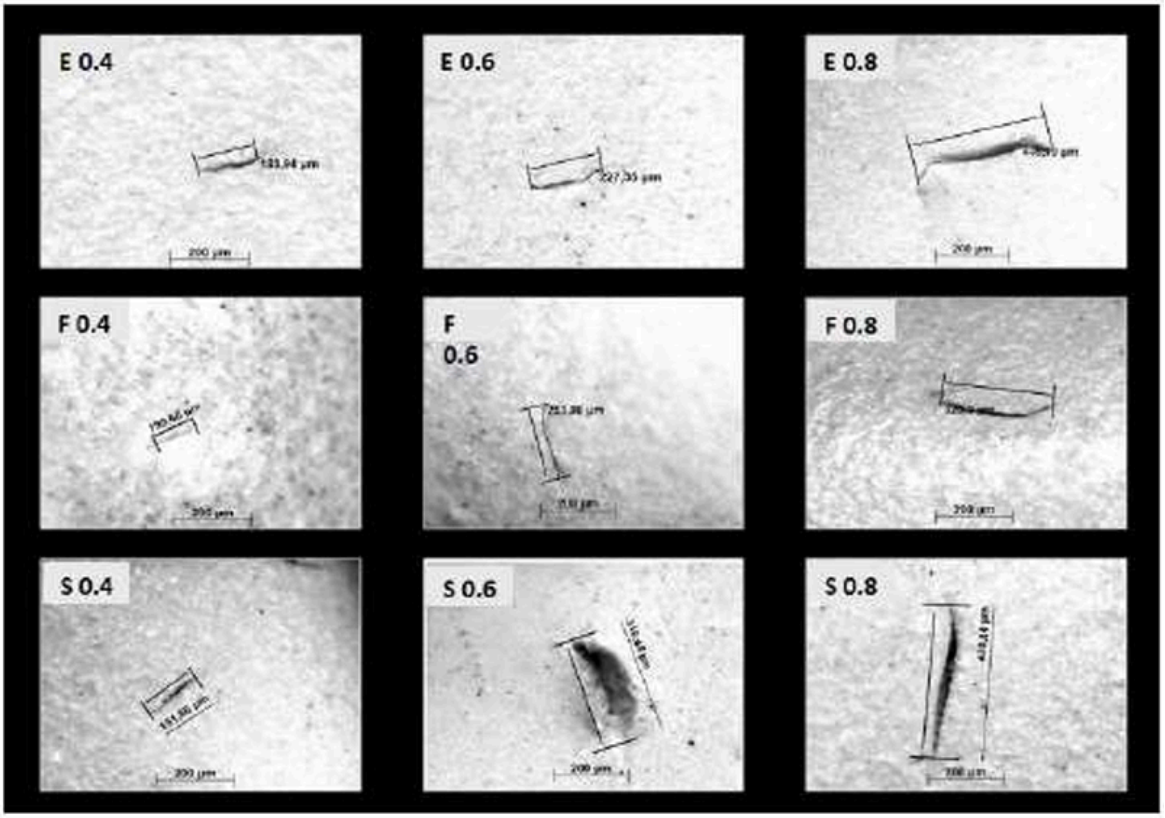


Figure 29 : Exemples d'entailles sur un gant élastomère[81]

1. Causes potentielles d'un gant percé

Nous allons étudier les causes potentielles et évènements à l'origine d'un gant d'isolateur percé.

Les localisations des défauts sont variables car ils peuvent avoir lieu sur l'entièreté de la surface du gant. Les localisations les plus fréquentes sont l'extrémité des doigts, le bulbe à l'extremité de la manche et les plis entre les doigts[81].

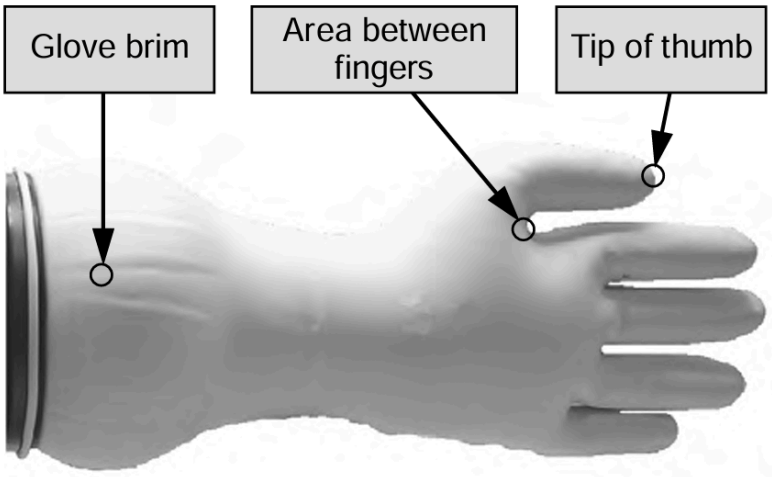


Figure 30 : Emplacements les plus communs de défaut sur gants percés[81]

1.1. Causes chimiques et/ou thermiques

Un défaut peut apparaître sur un gant pour des causes chimiques et/ou thermiques selon le cadre de son utilisation. Cependant, il s'agit d'une cause peu fréquente car dans le cas d'un gant d'un isolateur en industrie pharmaceutique, le choix du matériau du gant a été déterminé de façon méthodique avant son installation, et ce en fonction des températures et des produits chimiques utilisés.
Toutefois, même si le matériau est conçu pour résister, celui-ci s'use au fur et à mesure des manipulations.

1.2. Causes liées à l'usure

Comme tout matériel, les gants subissent une usure au fil de leurs manipulations. L'usure se définit comme « *un processus caractérisé par une attaque mécanique, en première ligne par un frottement conduisant à une perte progressive de matière en surface d'un corps solide par séparation de petites particules* ». C'est donc un changement de forme non voulue de la surface[94].
Deux catégories principales d'usure sont à distinguer : l'usure due aux frottements entre corps solides et l'usure due aux impacts et aux fluides (érosion)[94]. Concernant les gants d'isolateur, il s'agit de l'usure due aux frottements entre corps solides.

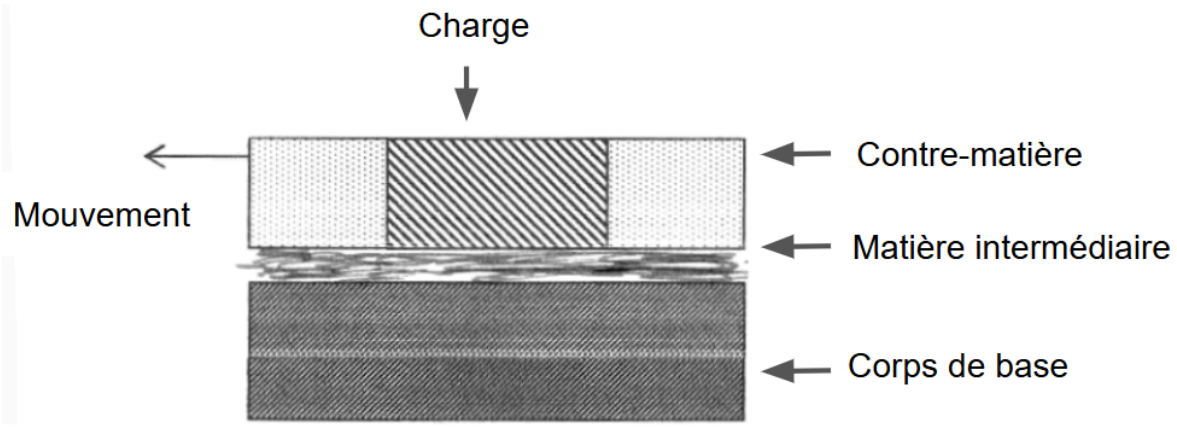


Figure 31 : Éléments nécessaires au processus d'usure due aux frottements entre corps solides[94]

Le phénomène d'usure due aux frottements entre corps solides a lieu lorsque ces cinq éléments agissent les uns avec les autres :

- Le corps de base ;
- La contre-matière ;
- La matière intermédiaire qui peut être solide, liquide ou gazeuse (air) ;
- La charge. Elle peut être constante, oscillante ou par chocs. Elle peut également être uniforme ou non.
- Le mouvement : par glissement, roulement ou frottement[94].

L'objectif principal des essais d'usure en laboratoire est de déterminer la quantité d'usure, pour ensuite obtenir des indications sur le changement de forme et de masse du corps ayant subi le phénomène. Des valeurs caractéristiques peuvent alors être déterminées, comme la durée de vie de l'objet par exemple[94]. Ces essais d'usure conduits chez les fournisseurs peuvent participer à la définition de la fréquence de remplacement des gants.

1.3. Causes liées aux manipulations humaines

Les gants de l'isolateur sont le support des manipulations opérationnelles. Par conséquent, ces manipulations peuvent être les causes de gant percé.

1.3.1. Manipulations lors du montage du gant

Lors du montage du gant sur l'enceinte, les fixations ne sont pas toujours optimisées et peuvent présenter les problématiques suivantes : une force requise dans les doigts pouvant entraîner des troubles musculo-squelettiques chez l'opérateur et un risque de micro-coupures du gant au niveau du rond de gant[95].

En moyenne, seuls 5% des opérateurs sont habilités à changer les gants sur les méthodes de montage classiques[95]. Dans ces cas, ces problématiques sont donc concentrées sur un nombre réduit de personnes qui peuvent être amenées à monter plusieurs gants à la suite sur un même isolateur, ce qui augmente le risque de mauvaises manipulations.

De plus, selon le système de fixation utilisé, un gant qui n'est pas monté correctement ne peut pas être changé lors d'une production sans entraîner un risque de perte de confinement. Selon le système de montage de gant utilisé, celui-ci peut présenter un risque de délogeage lors des manipulations[95].

1.3.2. Manipulations lors d'une production sous isolateur

Lors des manipulations pendant une production sous isolateur, la perte d'intégrité d'un gant peut être liée aux causes suivantes :

- L'utilisation d'un objet coupant lors des manipulations. Cet objet peut être une paire de ciseaux, une pince ou encore des aiguilles.
- La présence d'un objet saillant dans l'enceinte de l'isolateur. En effet, il est possible de retrouver des paniers en inox par exemple. Le grillage de ces paniers peut présenter des aspérités.
- Le design de l'enceinte de l'isolateur, notamment des carters, supports, bâtis, trémies ou autres pièces avec arêtes tranchantes.

1.3.3. Manipulations lors de la préparation de l'isolateur

Avant toute production, l'isolateur doit être nettoyé et décontaminé. Selon l'ouverture des portes de l'isolateur (vers le haut ou sur le côté), les gants sont alors maintenus ou suspendus de différentes façons. Les opérateurs peuvent donc passer à proximité et risquer de les abîmer.

Par la suite, comme décrit dans la partie 2 *L'isolateur en industrie pharmaceutique*, lors de la biodécontamination de celui-ci, l'ensemble des surfaces de l'équipement doivent être touchées par l'agent de décontamination, y compris les gants. Pour cela, les gants doivent être étendus avec les doigts séparés pour assurer le contact de toutes les surfaces avec le produit utilisé[9].

Pour ce faire, des systèmes appelés « érecteurs de gant » sont utilisés. Les érecteurs de gant se positionnent à l'intérieur des gants pendant toute la durée du cycle de décontamination, permettant ainsi d'étirer les gants, de ne pas créer de replis et d'éliminer toute surface cachée. Cela garantit que la surface des gants soit totalement décontaminée.

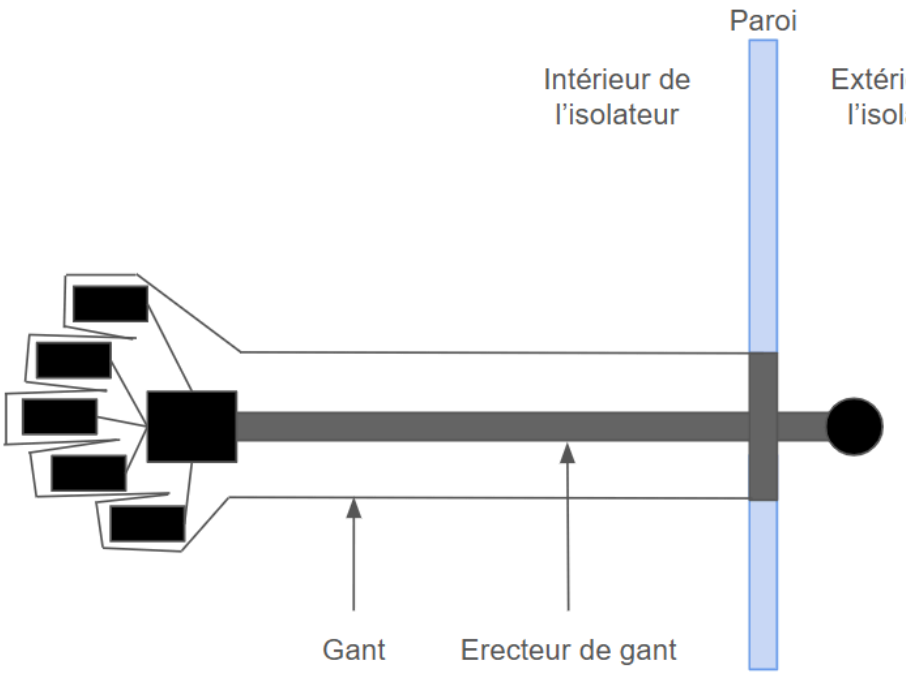


Figure 32 : Schéma d'un érecteur de gant installé dans un gant d'isolateur

Sur l'exemple d'érecteur représenté dans ce schéma, le support prend la forme d'une main télescopique à insérer dans le gant. L'érecteur est constitué d'une tige en inox avec une reproduction en plastique d'une main à une extrémité. Les doigts de cette main se déploient lorsque la boule noire présente à l'autre extrémité est enfoncée dans la tige. L'érecteur est maintenu au rond d'épaule du gant par un système d'accroche. Lorsqu'il est installé, l'érecteur doit être positionné entre les éléments présents à l'intérieur de l'isolateur sans les toucher, afin d'éviter la création de surfaces cachées.

Les designs des érecteurs de gant sont différents selon les systèmes d'accroche des gants aux parois des isolateurs et selon les fournisseurs.

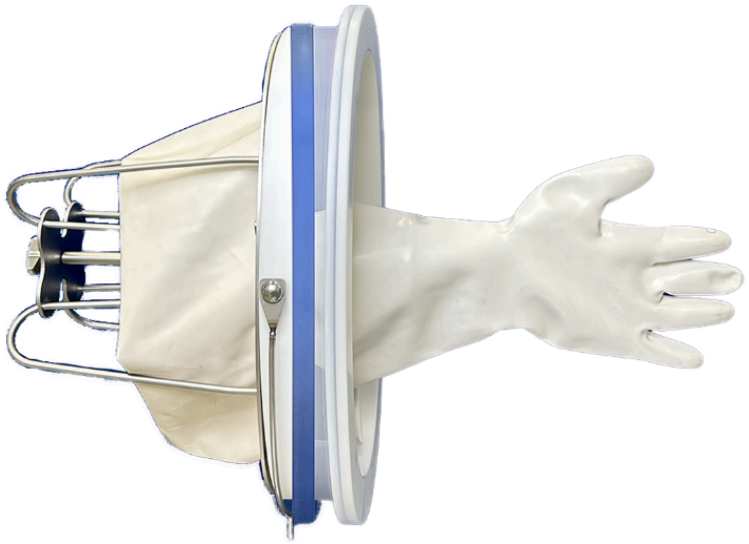


Figure 33 : Exemple de désign d'un érecteur de gant[96]

L'insertion et le retrait des érecteurs doivent être réalisés avec attention et prudence. En effet, de nombreux éléments peuvent être présents dans l'enceinte des isolateurs : trémies, pompes, tiges, supports et bâtis. Lors des manipulations des érecteurs, un choc entre ces éléments et l'érecteur portant le gant peut conduire à un défaut ou une fragilisation du gant, puis à un trou. Ce type de choc est appelé choc « dur contre dur ».
La manipulation des érecteurs est une tâche délicate, même si réalisée en routine par les opérateurs.

1.4. Défauts de fabrication du gant

Malgré le suivi du contrôle qualité des gants lors de leur fabrication, certains gants d'isolateur percés peuvent être dus à des défauts chez les fournisseurs.

2. Conséquences d'un gant percé

Les conséquences d'un gant percé sur un isolateur de production en industrie pharmaceutique peuvent être variées. Celles-ci sont liées à la notion de contamination.

Selon les BPF, une contamination est « *l'introduction non désirée d'impuretés de nature microbiologique (quantité et type de micro-organismes), pyrogènes ou de particules inertes étrangères dans ou sur une matière première, un produit intermédiaire, une substance active ou un produit médicamenteux pendant la production, l'échantillonnage, le conditionnement ou le reconditionnement, le stockage ou le transport, susceptibles d'avoir une incidence négative sur la qualité du produit* »[9]. Elle peut être alors qualifiée de contamination particulaire, microbiologique, chimique ou de contamination croisée.

Ces contaminations peuvent altérer la qualité et l'efficacité du produit (réduction ou inactivation de l'activité thérapeutique), mais aussi avoir des répercussions sur la santé du patient qui sera traité par le médicament produit. En effet, l'injection de micro-organismes tels que des bactéries pathogènes peut entraîner des effets néfastes sur la santé des patients, pouvant aller, dans certains cas, jusqu'au décès.

Cependant, une contamination peut également avoir des conséquences sur les opérateurs de production qui manipulent à travers les gants des isolateurs.

2.1. Conséquences sur le produit

2.1.1. Contamination particulaire

Les contaminants particulaires sont des particules ou amas de particules de composition physico-chimique complexe et de forme variée. D'après la norme ISO 14644, une particule est un « *objet minuscule de matière quelconque qui possède un périmètre physique défini* »[10].

Par exemple, ce sont des peaux mortes, des poussières, des fibres, des particules métalliques ou de verre. La lutte contre les particules est particulièrement complexe, car celles-ci sont majoritairement indétectables à l'œil nu. La figure suivante montre les contaminants types par taille.

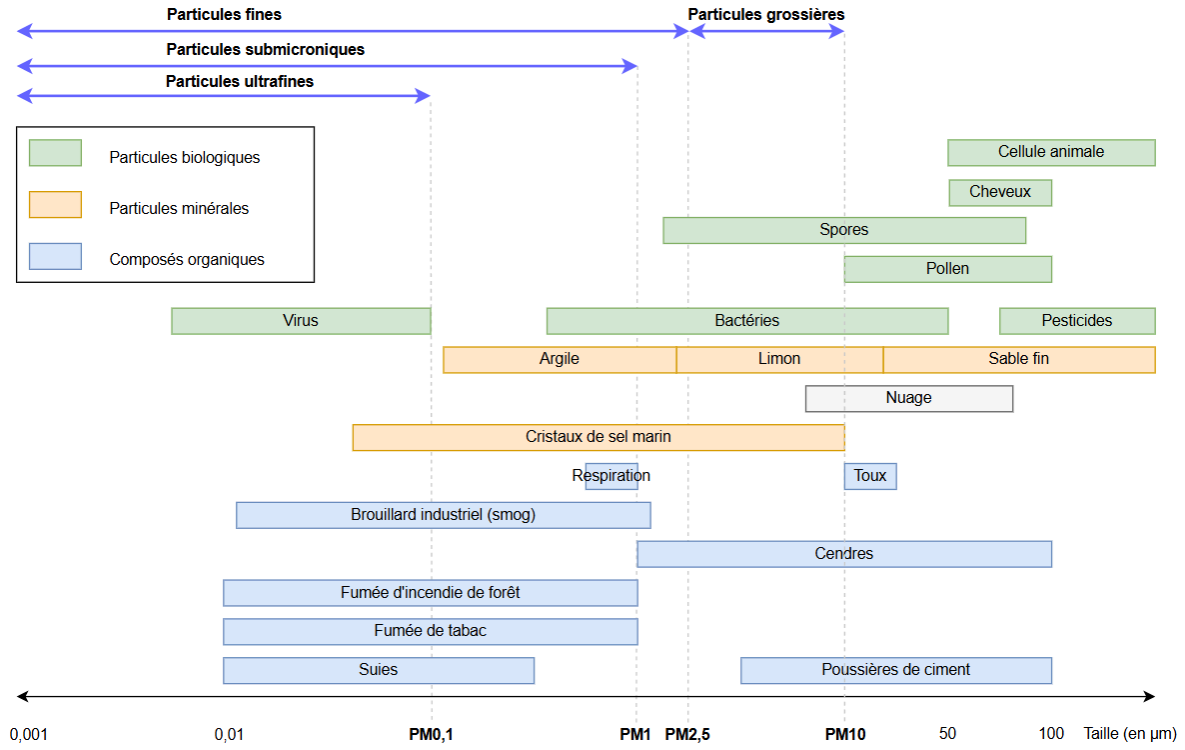


Figure 34 : Tailles et types de particules[97]

De plus, ces particules de taille différente ont un comportement variable dans l'air. Plus la particule est grande, plus elle sédimente rapidement.

Taille de particule	Comportement dans l'air
> 50 µm	Sédimentation rapide
Entre 1 et 50 µm	Particules maintenues en suspension dans l'air, sauf dans un flux laminaire
Entre 0,1 et 1 µm	En suspension dans l'air
< 0,1 µm	Particules se comportant comme des molécules gazeuses (mouvement brownien)

Tableau 11 : Comportements des particules selon leur taille[98]

L'Homme est la principale source de contamination. En effet, un être humain rejette entre 100 000 et 30 000 000 particules d'une taille supérieure à 0,3 µm par minute en fonction de son activité. Par exemple, un homme en marche libère environ 40 000 particules de 0,5 µm par seconde[18].

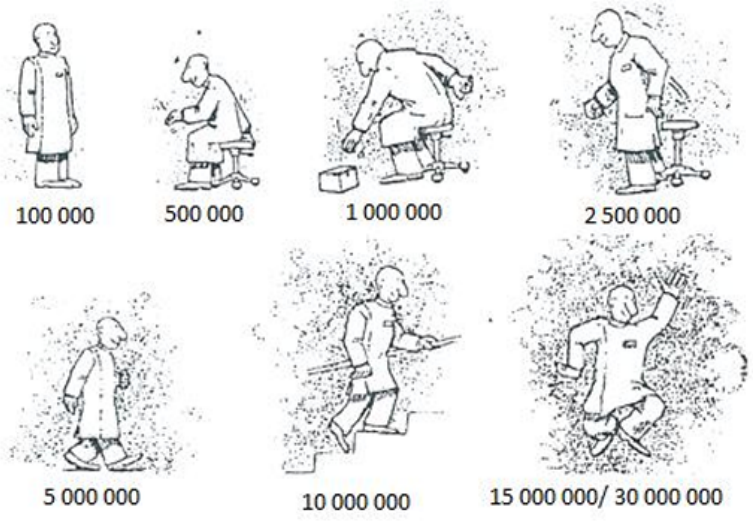


Figure 35 : Représentation du nombre de particules émises par un individu par minute lors de différents mouvements[18]

Les particules non viables peuvent servir de véhicules aux particules viables et ainsi entraîner une contamination microbiologique. Plus la particule est grande, plus la probabilité qu'elle transporte un micro-organisme est importante. En effet, les micro-organismes sont incapables de se déplacer seuls. Ils sont donc portés par les particules, d'où la nécessité de limiter le nombre de particules dans les ZAC.

2.1.2. Contamination microbiologique

La biocontamination correspond à la « *contamination d'une matière, d'un appareil, d'un individu, d'une surface, d'un liquide, d'un gaz ou de l'air par des particules viables* »[99]. Parmi les particules viables, nous retrouvons les bactéries, virus et champignons. Ainsi, la contamination microbiologique provient de ces organismes vivants qui se développent dans des conditions qui leur sont favorables, selon la température, l'humidité, le pH et la présence de nutriments.

Les micro-organismes sont naturellement présents partout : l'air, l'eau, les surfaces, ainsi qu'à l'intérieur et à la surface du corps humain. Chaque individu, même en parfaite santé, héberge des micro-organismes sur sa peau et dans son organisme. Même si la plupart des agents biologiques sont inoffensifs pour l'Homme, certains peuvent être à l'origine de maladies plus ou moins graves : infections, intoxications, allergies et parfois cancers[100,101].

Les répercussions d'une contamination microbiologique sur la santé sont variables. Celles-ci vont dépendre de l'agent biologique en cause, des conditions d'exposition et de certains facteurs individuels de l'hôte.

2.1.2.1. Bactéries

Les bactéries sont des êtres unicellulaires qui possèdent les éléments essentiels à la vie cellulaire. Leur taille varie de 1 à 10 µm donc elles ne sont visibles qu'aux microscopes optique et électronique[102].

La flore résidente correspond aux bactéries qui vivent sur et dans le corps de l'Homme et des animaux sans causer de préjudices : au niveau de la peau et dans les voies respiratoires, la bouche et le tube digestif, les voies génito-urinaires. Ces bactéries sont utiles et aident par exemple à la digestion des aliments.

D'autres bactéries sont associées à une maladie et sont alors appelées agents pathogènes. Elles peuvent provoquer des maladies en fabriquant des substances nocives (toxines) et en envahissant les tissus[103].

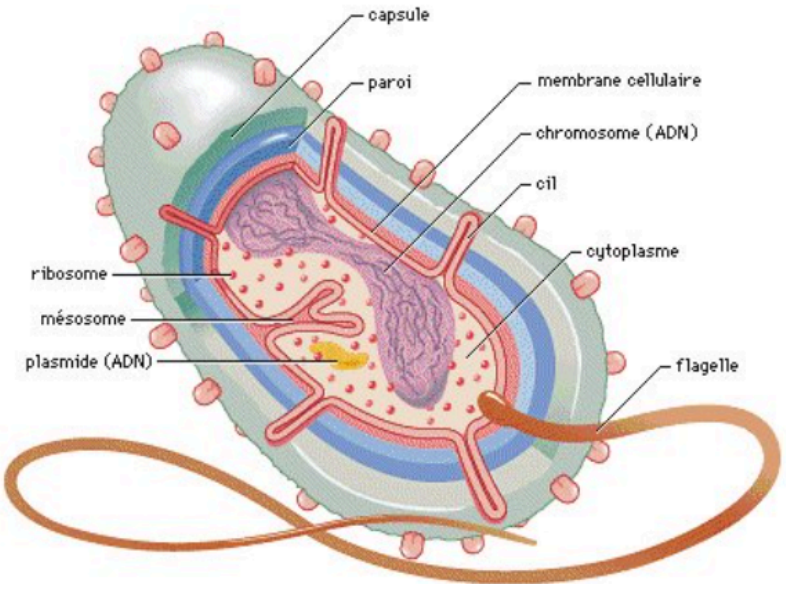


Figure 36 : Schéma de bactérie[104]

Afin d'identifier une bactérie, des techniques de coloration différentielle sont utilisées. Ces techniques confèrent des couleurs distinctes aux bactéries selon leurs structures bactériennes. En effet, les bactéries peuvent être réparties en deux familles selon leur type de paroi. La paroi permet d'assurer la protection physique de leur membrane sous-jacente[105].

La coloration de GRAM permet de distinguer deux groupements principaux de bactéries, répondant différemment à une même coloration, parce que leur paroi est de structure et de composition différentes.

Lors de cette coloration, le colorant cristal violet pénètre toutes les bactéries, se fixe dans le cytoplasme et le colore. Les bactéries à GRAM négatif se décolorent sous l'action des solvants organiques, à cause de leur paroi rendue poreuse. Les bactéries à GRAM positif gardent leur coloration initiale au cristal violet. Un second colorant rose est ensuite utilisé, les bactéries à GRAM négatif vont prendre sa coloration tandis que celles à GRAM positif restent en violet[105].

D'une part, les bactéries à GRAM positif (de couleur violette) ont une paroi d'une épaisseur de 20 à 80 nm. Elle est principalement composée de peptidoglycanes, disposés en une vingtaine de couches superposées. La paroi contient des protéines, elle est pauvre en lipides mais riche en constituants secondaires : les acides teïchoïques et les acides teïchuroniques[105].

D'autre part, les bactéries à GRAM négatif (de couleur rose) portent une paroi plus fine et plus complexe. Elle est composée de deux éléments : les peptidoglycanes et une membrane externe. Le peptidoglycane est présent en une seule couche de 1 à 5 nm d'épaisseur. La membrane externe le surmonte. Elle comporte deux feuillets et présente une composition complexe de protéines, de phospholipides et de lipopolysaccharides (LPS). Le LPS est composé de trois parties dont le lipide A. Le lipide A est responsable de la pathogénicité des bactéries GRAM négatif[105].

En effet, il s'agit d'une endotoxine bactérienne. Le LPS est pyrogène et peut provoquer chez l'Homme : fièvre, agrégation des globules rouges, choc septique et baisse de la pression artérielle[106]. C'est le lipide A qui permet la reconnaissance et la fixation de la bactérie à des cellules immunitaires, menant ainsi à l'activation de cascades de signalisation et la libération de cytokines pro-inflammatoires[107].

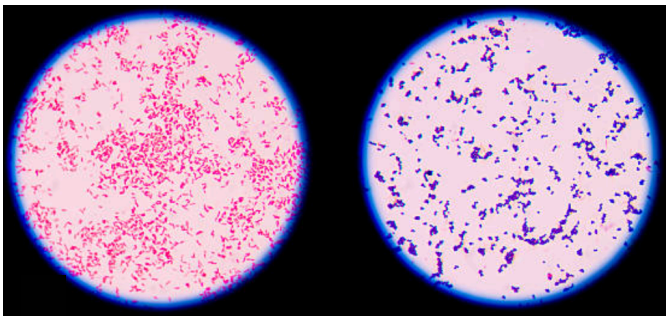


Figure 37 : Coloration de GRAM sur des bactéries à GRAM négatif (à gauche) et des bactéries à GRAM positif (à droite)[108]

2.1.2.2. Virus

Contrairement aux bactéries, les virus sont trop petits pour être vus au microscope optique. En effet, leur taille varie entre 18 nm et 250 x 350 nm[109].
Les virus sont des agents infectieux potentiellement pathogènes. Ils ne possèdent pas les éléments qui permettent leur multiplication autonome, comme les acides aminés, certaines enzymes ou les sources d'énergie. Ils ont alors besoin d'une cellule hôte pour se multiplier donc ils se multiplient obligatoirement en intracellulaire. A l'intérieur d'une cellule, le virus réalise son programme génétique : il détourne le métabolisme de l'hôte vers la synthèse de ses composants viraux[109].

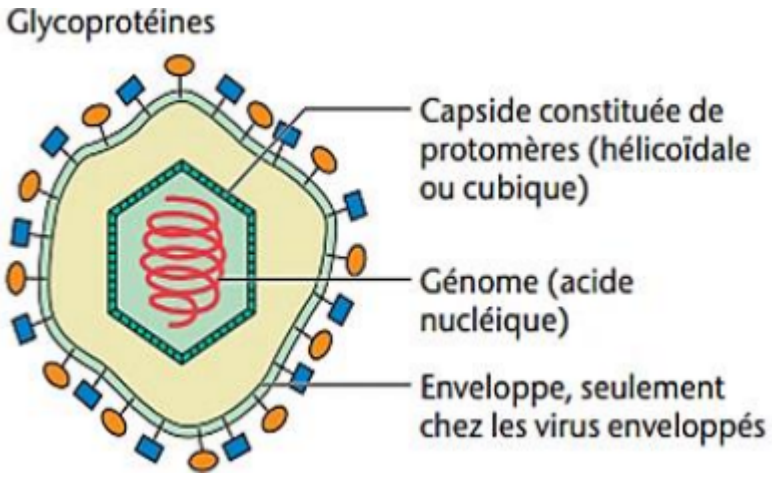


Figure 38 : Schéma de virus[109]

Les virus sont composés d'un acide nucléique (ADN ou ARN) formant le génome et d'une capside qui s'apparente à un manteau de protéines protectrices. Le génome et la capside forment la nucléocapside. Les virus peuvent porter une enveloppe. Ils sont donc enveloppés ou nus[109].

2.1.2.3. Champignons

Les moisissures et les levures sont des champignons microscopiques, appelés micromycètes. Ce sont des organismes eucaryotes pouvant être constitués de cellules isolées ou de filaments uniques, ou regroupés. Les champignons présentent une grande résistance aux conditions environnementales extrêmes[110].

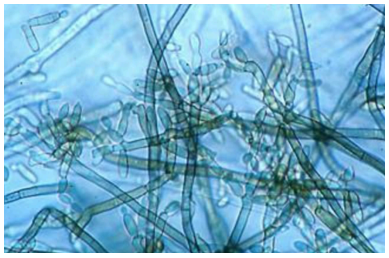


Figure 39 : Moisissures observées au microscope[111]

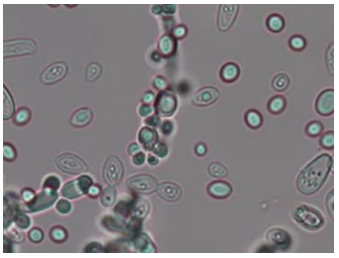


Figure 40 : Levures observées au microscope[112]

2.1.2.3.1. Moisissures

Les moisissures sont des champignons filamenteux qui se développent grâce à un réseau de filaments ramifiés, appelé thalle ou hyphes, à l'origine de spores dispersées dans l'air ou dans l'eau. Ce sont des champignons largement répandus dans l'environnement, notamment dans le sol, sur les plantes, dans l'air et dans l'eau. Chez l'être humain, la contamination se fait le plus souvent par inhalation de spores présentes dans l'air, ce qui explique que les atteintes pulmonaires soient les plus courantes[110]. La taille de leurs spores favorise la pénétration dans les voies respiratoires : 3 à 10 µm[111].

Certaines espèces de moisissures produisent des substances toxiques appelées mycotoxines. Ces moisissures toxinogènes peuvent se développer dans tous les types de climats, sur des supports solides ou liquides[110].

2.1.2.3.2. Levures

Les levures possèdent un thalle unicellulaire qui, chez certaines espèces, peut s'allonger pour former des pseudofilaments[110]. En général, la taille des levures est comprise entre 6 et 8 µm[113]. Ces micromycètes vivent le plus souvent à la surface ou à l'intérieur de la peau et des muqueuses humaines. Elles font partie de la flore digestive de l'Homme, aux côtés des bactéries. Certaines espèces se retrouvent également dans l'environnement, notamment dans le sol, l'eau douce, l'eau de mer, ainsi que dans certains aliments, en particulier les produits laitiers. Parmi elles, le genre *Candida* est celui le plus fréquemment isolé chez l'Homme[110].

En conclusion concernant la contamination microbiologique, une grande majorité des germes trouvés en ZAC sont d'origine humaine. L'Homme et la climatisation sont des vecteurs de dissémination. Ainsi, la surveillance de l'environnement en ZAC est essentielle.

2.1.3. Contamination chimique

D'après la norme ISO 14644 Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Partie 8 : Évaluation de la propreté chimique de l'air, la contamination chimique concerne « *les substances non particulaires susceptibles d'avoir un effet dommageable sur le produit, le procédé ou l'équipement* »[33]. Cette contamination est évaluée selon le niveau de propreté chimique de l'air. Ce niveau est représenté par un numéro de gradation indiquant la concentration maximale admissible d'une espèce chimique donnée, en grammes par m^3[33].

La contamination chimique peut être causée par différents contaminants chimiques tels que : les principes actifs, les excipients, les agents de nettoyage, leurs produits intermédiaires ou produits de dégradation. Les impuretés susceptibles d'être en contact avec le produit au cours de son cycle de vie peuvent être des contaminants chimiques[57].

Quel que soit son type, la contamination peut modifier les caractères organoleptiques (changement de couleur) et physico-chimiques (modification de l'efficacité) du médicament.

2.1.4. Contamination croisé

Selon les BPF, une contamination croisée est une « *contamination d'une matière ou d'un produit par une autre matière ou un autre produit* »[9].

Le risque de contamination croisée accidentelle dû à la libération incontrôlée de poussières, gaz, vapeurs, aérosols, matériel ou organismes génétiques issus de substances actives, ou d'autres matières premières ou de produits en cours de fabrication, ou encore de résidus présents sur les équipements ou les vêtements des opérateurs, doit être évalué. L'importance de ce risque varie en fonction de la nature du contaminant et de celle du produit contaminé[9].

Une contamination croisée peut survenir lorsque :

- Deux produits ont été fabriqués simultanément dans des zones voisines ;
- Deux produits ont été fabriqués successivement sur un même équipement ou dans la même zone.

Ainsi, le risque de contamination croisée peut être géré en séparant les productions dans l'espace ou dans le temps[57].

2.2. Conséquences sur le personnel

Outre la contamination du médicament, celle-ci peut atteindre le personnel manipulant sur les isolateurs. En effet, comme vu plus haut, les isolateurs peuvent être utilisés pour manipuler des produits toxiques. De plus, par exemple, le peroxyde d'hydrogène utilisé pour la décontamination des isolateurs présente une certaine toxicité sur les cellules humaines[56].

En fonction des produits manipulés, les risques peuvent être chimiques, radioactifs ou encore cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques. Le personnel doit être protégé, mais également formé à reconnaître les risques associés aux produits selon les pictogrammes apposés et à réagir en conséquence[114].

2.2.1. Risques chimiques

Les risques chimiques sont le résultat de l'exposition à un ou plusieurs produits chimiques dangereux ou à leur utilisation. Ils représentent la seconde cause de maladies professionnelles en France.

Ils peuvent être à l'origine :

- D'accidents : dégagements de gaz toxiques, incendies ou explosions ;
- De troubles divers comme des irritations et maux de tête, mais, dans certains cas, de maladies graves, notamment des cancers affectant le sang, le système nerveux, les poumons, le cœur, le foie, les reins ou la peau.

L'exposition à des produits chimiques dangereux peut avoir de lourdes conséquences pour les salariés, entraînant parfois de longs arrêts maladie et un risque de désinsertion professionnelle[115].

La principale source de contamination est le contact par la voie cutanée. La contamination peut également se faire par voie respiratoire, comme par inhalation de micro-gouttelettes ou poussières de produits. Par la suite, il est possible d'être

contaminé par voie digestive, en portant à la bouche ses propres mains ou des objets souillés[116].

2.2.2. Risques liés à la radioactivité

Les risques d'une exposition à la radioactivité dépendent de nombreux facteurs tels que la radiosensibilité de chaque individu, du type de rayonnement, de l'énergie des radiations et de demi-vie des isotopes radioactifs mis en cause[9,117].
Une exposition intense et/ou prolongée à la radioactivité peut présenter des risques pour l'organisme car elle peut entraîner une mutation des cellules liée aux lésions de l'ADN, jusqu'à leur destruction[117].
Les effets varient en fonction :

- De la dose à laquelle l'organisme est exposée et la durée d'exposition. L'exposition peut provoquer des effets immédiats (brûlures et nausées) ou des effets à long terme (cancers).
- Du type d'exposition : externe ou interne. Une irradiation externe localisée peut entraîner des brûlures cutanées ou toucher les organes situés juste en dessous de la peau, tandis qu'une contamination interne peut être mortelle si elle touche des organes vitaux.
- Du type de radionucléide. Selon leur solubilité, ils ne se répartissent pas de la même manière dans l'organisme exposé. Par exemple, le radium se fixe plutôt sur le squelette, alors que l'iode se fixe sur la glande thyroïde.
- De la radiosensibilité de chacun[117].

2.2.3. Risques cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques

De plus, certains médicaments, qui contiennent des agents chimiques cancérogènes, mutagènes et/ou toxiques pour la reproduction (CMR), peuvent exposer le personnel soignant à des risques supplémentaires pour leur santé. C'est le cas par exemple de médicaments utilisés pour le traitement des cancers ou de certaines maladies inflammatoires chroniques[118].
Les médicaments cytotoxiques sont utilisés dans les services d'oncologie pour la chimiothérapie des cancers, mais aussi dans des services de rhumatologie et de dermatologie. Ces traitements interfèrent avec la synthèse de l'ADN et le métabolisme de la cellule cancéreuse pour conduire à sa mort. Cependant, leur

mode d'action n'est pas sélectif, ils attaquent donc toutes les cellules, y compris celles qui sont saines[116].

Il existe trois types d'agents chimiques dits CMR :

- Agent cancérogène : agent chimique dangereux à l'état pur ou en mélange, ou procédé pouvant provoquer l'apparition d'un cancer ou en augmenter la fréquence ;
- Agent mutagène ou génotoxique : produit chimique qui induit des altérations de la structure ou du nombre de chromosomes des cellules. Les chromosomes sont les éléments du noyau de la cellule qui portent l'ADN.
- Agent toxique pour la reproduction ou reprotoxique : produit chimique pouvant altérer la fertilité de l'homme ou de la femme, ou altérer le développement de l'enfant à naître ou des générations suivantes[115].

Des réactions de type irritations et réactions allergiques peuvent être observées suite à une exposition à ces produits. De plus, des études portant sur la reprotoxicité montrent une augmentation des troubles de la fertilité, du risque d'avortement spontané ou de malformations fœtales chez les femmes professionnellement exposées de manière répétée. Une salariée enceinte ou allaitante doit prévenir ses responsables de sa condition[116].

2.2.4. Classification Occupational Exposure Band

La fabrication pharmaceutique a évolué suite à l'augmentation de la production d'ingrédients pharmaceutiques actifs très puissants. Ainsi, la classification Occupational Exposure Band (OEB) a été établie. Le système OEB est une méthode utilisée pour catégoriser les substances chimiques selon leur dangerosité potentielle et leur risque d'exposition. Ce système classe les substances en différentes bandes d'exposition basées sur des données génériques, en fonction de leur puissance et de leur toxicité. Les niveaux OEB varient de 1 à 5. Le niveau 1 correspond à des substances à faible risque, tandis que le niveau 5 correspond à des substances extrêmement dangereuses. La classification permet d'établir des lignes directrices sur les procédures de manipulation et les exigences en matière de confinement[53,119].

Niveau OEB	Limite d'exposition selon une journée de travail de 8 heures	Exemples de composés	Solutions de confinement typiques
OEB 1	> 1000 µg/m^3	La plupart des ingrédients actifs pharmaceutiques conventionnels	Ventilation générale, EPI de base
OEB 2	100 - 1000 µg/m^3	Antibiotiques courants	Hottes, EPI complémentaires
OEB 3	10 - 100 µg/m^3	Hormones sélectionnées	Enceintes ventilées, EPI renforcés
OEB 4	1-10 µg/m^3	Hormones puissantes, médicaments oncologiques sélectionnés	Isolateurs ou solutions de confinement
OEB 5	< 1 µg/m^3	Composés oncologiques très puissants	Technologie avancée d'isolateur avec confinement validé

Tableau 12 : Classification Occupational Exposure Band[53]

D'après cette classification, pour les composés classés OEB 4 et OEB 5, des solutions de confinement spécialisées deviennent essentielles.
Parmi ces composés, nous retrouvons des ingrédients actifs pharmaceutiques très puissants, des médicaments cytotoxiques et d'autres composés dangereux, comme les inhibiteurs de kinase et les immunosuppresseurs[53].

2.3. Conséquences sur l'entreprise

Une contamination microbiologique des produits peut avoir des répercussions directes sur l'entreprise. Par exemple, en cas de non-conformité lors d'un essai de stérilité, et compte tenu du fonctionnement en flux tendu des productions, l'entreprise serait contrainte d'interrompre ses lignes de fabrication afin d'enquêter sur la source potentielle de contamination. Elle devrait ensuite mettre en œuvre des actions correctives et préventives pour éliminer tout risque de récurrence. Une telle situation entraînerait inévitablement des coûts financiers considérables et pourrait porter atteinte à la réputation de l'entreprise.
Même avant la mise sur le marché, dans le cadre du développement des biotechnologies par exemple, mettre en destruction un lot à l'étape de répartition à

cause d'une contamination est particulièrement coûteux. Les étapes de fabrication en amont ont été réalisées en vain. Une telle destruction retarde l'apport du médicament aux patients.

Par la suite, un rappel de lots est coûteux. En complément des pertes financières, l'image de l'entreprise est marquée, ce qui peut nuire à la confiance des patients. Perte de confiance, à laquelle peuvent s'ajouter des poursuites judiciaires pour le fabricant, ainsi que des sanctions et mise sous surveillance renforcée par les autorités.

En complément des impacts économiques, réputationnels, juridiques et réglementaires, d'autres conséquences peuvent avoir lieues, par exemples :

- Impact sur l'organisation interne (absentéisme, baisse de la productivité, retard dans la production). Ces conséquences organisationnelles peuvent conduire à une dégradation du climat social et entraîner la démotivation des salariés.
- Dégâts matériels dans l'entreprise et mise en danger de la vie des salariés[115].

Partie 6 : Évaluation de l'impact d'un gant percé

Avant tout, le risque induit sur la qualité du produit ou sur la santé du personnel sera appréhendé différemment selon la cause de la perforation et la circonstance de sa détection.

En effet, le risque sera différent selon le contexte :

- Si le gant percé est lié à une coupure par une paire de ciseaux, détectée lors de la manipulation en question, à la fin de la production lorsque plus aucun produit n'est utilisé dans l'isolateur.
- Ou si, au contraire, il est détecté à proximité d'un contenant ouvert dans l'enceinte, et que la remontée de la cause de la perforation ne permet pas de savoir quand celle-ci a eu lieu.

1. Évaluation de l'impact sur le produit

L'évaluation de l'impact d'un gant de l'isolateur percé sur la contamination du produit dépend du programme de surveillance de l'environnement et des procédés mis en place par l'entreprise. Ce programme fait partie de la stratégie de maîtrise de la contamination ou Contamination Control Strategy (CCS).

Selon les BPF, la CCS est un « *ensemble de moyens de maîtrise prévus pour les micro-organismes, endotoxines/pyrogènes et particules, issus de la connaissance actuelle des produits et des procédés, qui assure la performance des procédés et la qualité du produit. Les moyens peuvent comprendre des paramètres et des attributs liés aux matières premières, aux composants et produits stériles et aux conditions de fonctionnement des installations et équipements, aux contrôles en cours de fabrication, aux spécifications des produits finis, ainsi qu'aux méthodes associées et à la fréquence de surveillance et de contrôle* »[(9)].

1.1. Stratégie de maîtrise de la contamination ou Contamination Control Strategy

La stratégie de maîtrise de la contamination doit être « *mise en place pour l'ensemble des installations afin de définir tous les points critiques de contrôle et d'évaluer l'efficacité des moyens de maîtrise (conception, documentation technique et organisationnelle) et l'efficacité des mesures de surveillance utilisées pour gérer les risques affectant la qualité et la sécurité des médicaments* »[9]. La CCS doit conduire à une assurance forte en matière de prévention des contaminations. Son développement requiert une connaissance détaillée des procédés et des techniques.

Comme les sources potentielles de contamination sont nombreuses, plusieurs éléments sont à prendre en considération dans une CCS. Ils doivent inclure :

- La conception de l'installation et des procédés, avec la documentation associée ;
- Les locaux et les équipements ;
- Le personnel ;
- Les utilités ;
- Le contrôle des matières premières, ainsi que les contrôles en cours de fabrication ;
- Les contenants et les composants de fermeture ;
- L'agrément des fournisseurs ;
- La gestion des activités externalisées ;
- La gestion de risques des procédés ;
- La validation des procédés ;
- La maintenance préventive des équipements, utilités et locaux ;
- Le nettoyage et la désinfection ;
- Les systèmes de surveillance et détection de contamination de l'environnement ;
- Les mécanismes de prévention : analyse des tendances, investigation détaillée, détermination des causes racines, actions correctives et préventives et outils d'investigation suffisants ;
- L'amélioration continue basée sur les informations acquises de ce qui précède[9].

Tout changement apporté aux systèmes en place doit être évalué selon l'impact sur la CCS, que ce soit avant ou après leur mise en œuvre[9].

L'assurance de la stérilité ne repose pas uniquement sur le contrôle qualité du produit fini. Ainsi, les principales considérations lors de l'évaluation des risques pour la CCS d'un isolateur doivent inclure :

- Le programme de bio-décontamination ;
- Le degré d'automatisation ;
- L'impact des manipulations à travers les gants susceptibles de compromettre la protection par l'air primaire des points critiques pour le procédé ;
- L'impact d'une perte potentielle de l'intégrité de la barrière et/ou des gants ;
- Les mécanismes de transfert utilisés ;
- Les activités telles que le montage ou la maintenance qui peuvent nécessiter l'ouverture des portes avant la bio-décontamination finale de l'isolateur[9].

La CCS se repose alors sur les moyens de surveillance mis en place pour réduire le risque de contamination microbienne et particulaire. Ses objectifs sont de :

- Fournir l'assurance que les salles propres et les équipements ventilés par de l'air propre alimentent un environnement de propreté appropriée, et ce conformément aux exigences de conception et à la réglementation.
- Détecter les dépassements des limites environnementales. Ce sont des événements qui doivent déclencher une investigation et une évaluation des risques pour la qualité du produit[9].

Le programme de surveillance de l'environnement et des procédés comprend les éléments suivants :

- La surveillance de l'environnement à travers les particules totales ;
- La surveillance de l'environnement et du personnel à travers les particules viables ;
- La température, l'humidité relative et d'autres caractéristiques spécifiques ;
- La simulation du procédé aseptique ou Aseptic Process Simulation (APS)[9].

Ces éléments doivent être considérés comme un ensemble. Ils ne doivent pas être pris en compte de façon individuelle et ne doivent pas être considérés comme des indicateurs d'asepsie. En effet, c'est l'ensemble de leurs résultats qui aident à confirmer la fiabilité du système surveillé[9].

Le programme de surveillance de l'environnement mis en place par l'entreprise doit être établi et documenté. Les points de prélèvements, la fréquence et les méthodes de surveillance, ainsi que les conditions d'incubation des prélèvements sont déterminés par des évaluations de risques. Ces évaluations doivent être réalisées sur la base d'une connaissance approfondie du produit fini, du procédé, des installations, de l'équipement, de la criticité des étapes du processus, des opérations impactées, des données de surveillance obtenues lors de la qualification, mais aussi en routine, et de la connaissance de la flore microbienne endogène de l'environnement. Elles doivent être revues régulièrement afin de confirmer l'efficacité du programme de surveillance environnementale du site[9].

1.1.1. Surveillance de l'environnement - particules totales

Le premier élément du programme de surveillance de l'environnement correspond à la surveillance des particules totales pendant les opérations de production.

Cette action est possible par l'utilisation de compteurs de particules optiques aériens à diffraction. Ce sont des équipements qui dénombrent les particules présentes dans un volume de gaz donné par prélèvement[120].

Figure 41 : Compteurs de particules[120]

Le principe de ces compteurs repose sur un système de dépression qui assure un prélèvement à débit constant. Le flux prélevé est soumis à un faisceau lumineux. Ensuite, par diffraction lumineuse grâce à un miroir elliptique, les particules

alors éclairées vont émettre des impulsions lumineuses sur un capteur. Celui-ci va transformer la lumière en impulsions électroniques qui seront comptabilisées et classées par catégories d'amplitude de tension, c'est-à-dire par taille[120].
Les limites de concentration de particules en suspension dans l'air sont établies dans les BPF[9].

Classe	Limites maximales de particules totales ≥ 0,5 µm/m³		Limites maximales de particules totales ≥ 5 µm/m³	
	Au repos	En activité	Au repos	En activité
A	3 520	3 520	29	29
B	3 520	352 000	29	2 930
C	352 000	3 520 000	2 930	29 300
D	3 520 000	Non définie	29 300	Non définie

Tableau 13 : Concentrations maximales autorisées de particules totales pour la surveillance des salles propres[9]

Les limites dîtes « au repos » doivent être atteintes après une période de récupération définie pendant la qualification, après achèvement des opérations et en l'absence de personnel. La valeur guide de cette période est de moins de 20 minutes selon les BPF[9].
Une zone de classe A, comme l'intérieur de l'isolateur, doit être surveillée en continu par ce comptage particulaire, avec un débit d'échantillonnage approprié afin de capturer toute intervention, événement transitoire et détérioration du système[9]. Ainsi, ce monitoring particulaire réalisé en continu durant l'utilisation de l'isolateur permet de démontrer le maintien de la classification de la zone.

1.1.2. Surveillance de l'environnement et du personnel - particules viables

La surveillance de l'environnement et du personnel avec le décompte des particules viables est réalisée lorsque les opérations aseptiques sont effectuées. Cette surveillance microbienne est une combinaison de méthodes avec des boîtes de Pétri, des échantillons de volumes d'air, mais aussi des prélèvements sur les gants et surfaces à l'aide d'écouvillonnages et de géloses de contact[9].

Cette surveillance a également lieu dans les salles propres lorsqu'il n'y a pas d'opérations de fabrication et dans les locaux associés qui n'ont pas été utilisés, dans le but de détecter des incidents potentiels[9].
Le but de ce monitoring microbiologique est de surveiller les opérations aseptiques et de démontrer l'absence de contamination lors du procédé.

Classe	Échantillon d'air (UFC/m^3)	Boîtes de Pétri de 90 mm de diamètre (UFC/4 heures)	Géloses de contact de 55 mm de diamètre (UFC/plaque)	Empreintes de gants avec les 5 doigts de chaque main (UFC/gant)
A	Absence de croissance			
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Tableau 14 : Limites maximales d'action pour la contamination par des particules viables[9]

Dans le même but que la surveillance des particules totales, ces actions permettent de détecter toute intervention, événement transitoire ou dégradation du système. Les emplacements, ainsi que le type et la fréquence de ces prélèvements sont déterminés par des analyses de risques[9].

1.1.2.1. Contrôle de l'air

Le contrôle de l'air est effectué à travers deux types de contrôles : le contrôle actif et le contrôle passif.

1.1.2.1.1. Contrôle actif de l'air

Concernant le contrôle actif de l'air, un prélèvement d'air est effectué grâce à un biocollecteur. Il s'agit d'un système muni d'une pompe qui aspire un volume d'air selon un débit de 100 L par minute. L'air aspiré passe au travers d'une grille perforée et impacte la surface d'une boîte de Pétri. Après incubation, les microorganismes présents seront dénombrés et identifiés[57,121].

Figure 42 : Biocollecteur[122]

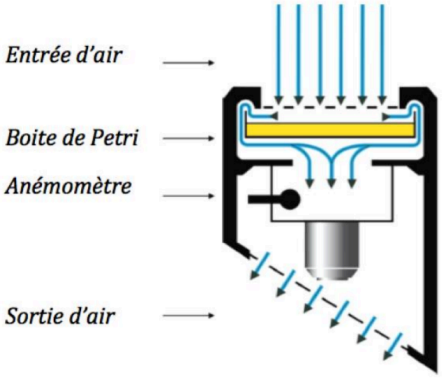


Figure 43 : Fonctionnement d'un biocollecteur[121]

1.1.2.1.2. Contrôle passif de l'air

Le contrôle passif de l'air est effectué par boîte de sédimentation, c'est-à-dire grâce à l'évaluation du nombre de micro-organismes qui se dépose sur une surface durant une période donnée. Attachés à de grosses particules, les micro-organismes aéroportés sédimentent sur une boîte de Pétri ouverte au sein de l'enceinte[57,123].

1.1.2.2. Contrôle des surfaces

Le contrôle des surfaces est réalisable selon plusieurs méthodes : les géloses de contact, les lames de contact et les écouvillons de prélèvement. Les lames de contact permettent un contrôle des surfaces planes et incurvées tandis que les écouvillons permettent un contrôle des espaces plus critiques d'accès (tuyaux et surfaces irrégulières)[124].

Figure 44 : Géloses de contact[125]

Figure 45 : Lames de contact[126]

Figure 46 : Écouvillon de prélèvement[127]

1.1.3. Température, humidité relative et autres caractéristiques spécifiques

Des paramètres, comme la température et l'humidité relative, doivent être contrôlés dans les plages de travail. Ils participent au maintien des niveaux de propreté[9].

1.1.4. Simulation du procédé aseptique ou Aseptic Process Simulation

Également connue sous le nom de répartition de milieu de culture, la simulation de procédé aseptique (APS) permet la vérification périodique de l'efficacité des dispositions en place pour la maîtrise des procédés aseptiques. Il s'agit d'une simulation de procédé aseptique utilisant un milieu nutritif stérile et/ou un substitut à la place du produit[9].
Cette simulation ne doit pas être considérée comme le principal moyen de validation du procédé aseptique dans toutes ses composantes. Comme nous l'avons déjà dit, l'efficacité du procédé aseptique doit être déterminée par la conception du procédé, le respect du système qualité pharmaceutique, la maîtrise du procédé, la formation, mais aussi l'évaluation des données de surveillance[9].

Suivant le principe de la simulation, l'APS doit imiter autant que possible le procédé de fabrication aseptique de routine et inclure toutes les étapes critiques de fabrication, comme les situations les plus défavorables. La fréquence de ces interventions doit être fondée sur les risques identifiés pour la stérilité du produit[9].
Pour des fabrications en mode campagne, dans le cas de l'utilisation de technologies barrières ou dans la fabrication de substances actives stériles par exemple, l'établissement doit concevoir et réaliser la simulation du procédé en y associant les risques de début et de fin de campagne. L'objectif est de démontrer que la durée de la campagne ne présente aucun risque[9].

1.2. Contrôle de la qualité du produit fabriqué

En complément de la surveillance de l'environnement de production, le contrôle de la qualité du produit se poursuit par des essais sur celui-ci, ainsi que des essais sur les matières premières en amont.
Le contrôle qualité pharmaceutique est assuré selon les référentiels pharmaceutiques en vigueur : BPF, Pharmacopée Européenne et guides de l'International Council for Harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use (ICH). Le médicament (également appelé produit fini) et ses composants (substances actives, excipients et articles de conditionnement) doivent répondre aux exigences réglementaires et aux spécifications du dossier d'enregistrement[128].

1.2.1. Contrôles analytiques

Les contrôles analytiques ont pour but de confirmer l'identité et la pureté du produit. Parmi ces contrôles, il y a des analyses chimiques et physico-chimiques avec dosage et identification, des déterminations de pH, osmolarité et recherche de solvants résiduels, comme des impuretés. En fonction des produits, des contrôles particuliers peuvent être réalisés, comme le prélèvement et l'analyse de l'eau de qualité pharmaceutique (carbone organique total et conductivité)[128].

1.2.2. Contrôles microbiologiques

Parmi les analyses microbiologiques, il y a le dosage des endotoxines bactériennes et les essais de stérilité[128].

1.2.2.1. Comptage des endotoxines

Comme présenté plus haut, les endotoxines sont des composants pyrogènes d'origine bactérienne libérés lors de la lyse de bactéries à GRAM négatif. Elles ne doivent pas se retrouver dans un produit injectable. C'est pour cela que le niveau d'endotoxines doit être surveillé, dans le produit fini, mais également pour les produits semi-finis intermédiaires en amont[9].

L'essai sur les endotoxines bactériennes a pour objectif de détecter ou quantifier les endotoxines. Il peut être réalisé selon trois techniques :

- La gélification : l'induction de la formation d'un gel ;
- La turbidimétrie : le développement d'une turbidité suite au clivage d'un substrat endogène ;
- La colorimétrie : le développement d'une coloration par clivage d'un complexe peptide-chromogène synthétique[129].

Ces essais sont réalisés à partir d'un réactif : le Lysat d'Amœbocytes de Limule (LAL). Il s'agit d'un extrait aqueux de cellules sanguines appelées amoebocytes de la limule[130].

En présence d'endotoxines, l'addition de la solution de produit à tester avec une solution de LAL provoque les effets attendus des essais comme une précipitation. La vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration en endotoxines[130].

1.2.2.2. Essai de stérilité

Comme décrit dans les BPF, l'essai de stérilité appliqué au produit fini ne doit être considéré que comme le dernier d'un ensemble de mesures permettant la maîtrise des paramètres critiques par lesquels la stérilité est assurée. L'essai de stérilité doit être validé pour le produit concerné, mais il ne peut pas être utilisé seul pour assurer la stérilité du produit[9].

Cet essai doit être effectué dans des conditions aseptiques. Les échantillons prélevés pour les tests de stérilité doivent être représentatifs de l'ensemble du lot, comme inclure des échantillons prélevés sur des parties du lot considérées comme les plus exposées à un risque de contamination[9].

Pour les préparations liquides, la technique de référence de la Pharmacopée Européenne est la filtration sur membrane. Cette technique consiste à filtrer par une membrane de porosité inférieure ou égale à 0,45 µm un volume minimal de préparation à contrôler[131,132]. Les membranes en question sont ensuite déposées dans deux milieux de culture aux propriétés différentes :

- Le milieu liquide au thioglycolate qui permet la détection des bactéries anaérobies et aérobies. L'ensemble doit être incubé à une température de 30 à 35°C.
- Le milieu à l'hydrolysat de caséine et de soja qui est dédié à la recherche de bactéries aérobies, levures et champignons filamenteux. La température d'incubation est de 20 à 25°C[131].

La lecture des milieux est effectuée chaque jour afin de détecter la présence d'un trouble, même avant la fin des 14 jours d'incubation.

Comme présenté, un essai de stérilité est un essai destructeur pour le produit. L'ensemble des essais présentés sont destructifs et ne peuvent être réalisés sur l'ensemble de la production. La libération d'un lot de médicaments stériles repose alors sur la conformité de l'ensemble des mesures présentées.

1.3. Évaluation de l'impact selon la taille du défaut

L'évaluation de l'impact d'un gant percé peut se baser sur la taille du défaut observé. Il s'agit d'une observation faîte à travers un article de la PDA que nous avons déjà cité : *How risky are pinholes in gloves ? A rational appeal for the integrity of gloves for isolators*[81]. Cet article présente une étude du taux de contamination d'un gant selon le type de défaut qu'il présente. La présence d'une potentielle charge bactérienne sur la surface interne des gants proviendrait de la migration des micro-organismes au travers des défauts/trous[81,82,93].

Une étude préliminaire sur les charges microbiennes réalistes des gants a été réalisée dans cet article. Cette étude préliminaire donne trois conclusions :

- Les micro-organismes présents sur les gants n'ont pas tendance à se multiplier dans le temps mais à disparaître. Les concentrations initiales diminuent.
- Une désinfection des mains et de l'intérieur des gants avec de l'isopropanol 70% permet de réduire la charge bactérienne, et ainsi de réduire les chances de migration des micro-organismes.
- La charge bactérienne opérationnelle retrouvée sur la surface interne des gants d'isolateur est proche de 3-10 UFC/cm². Il s'agit d'une concentration plus faible que celles préparées dans l'étude principale de l'article[81].

Dans cette étude du taux de contamination d'un gant selon le type de défaut qu'il présente, le choix des positions des défauts a été réalisé selon la fréquence de positions des défauts lors des productions, l'épaisseur du matériau des gants et le risque de contamination. Les localisations sélectionnées sont l'extrémité des doigts, le bulbe à l'extremité de la manche et les plis entre les doigts.

Les tests ont été réalisés sur 3 gants intègres et 27 gants percés sur les 3 localisations sélectionnées. Les défauts ont été effectués à l'aide d'aiguilles de diamètres différents : 0,4 mm, 0,6 mm et 0,8 mm.

Les essais de simulation consistaient à des manipulations de 20 boules de verre stériles sous l'isolateur, 2 heures par jour pendant 5 jours. Les gants ont été immergés dans des suspensions bactériennes de *Brevundimonas diminuta* dans des concentrations différentes avant chaque manipulation, puis mis en incubation[81,82,93]. Les concentrations sélectionnées étaient les suivantes :

Suspension (CFU/mL)	Bioload on Glove at t = 0 h to After 2 h (CFU/cm²)	Bioload
1×10^8	3.6×10^4 to 7.7×10^2	High
1×10^7	4.3×10^3 to 1.5×10^2	Medium
1×10^4	5.0×10^1 to 1.0×10^1	Realistic

Tableau 15 : Suspensions bactériennes sélectionnées pour les contaminations des gants lors des essais de simulation microbiologique[81]

Chaque jour, le monitoring environnemental consistait à un contrôle passif de l'air (géloses de sédimentation) et un contrôle des surfaces (géloses de contact), ainsi qu'un contrôle de contamination sur 4 des bols en verre manipulés[81,82,93].

Après incubation, pour les essais sur gants intègres, aucune contamination n'a été observée.

Concernant les résultats des essais de simulation microbiologique sur des gants percés, ils sont repris dans le tableau suivant :

Bioload (t = 0) On Glove	Pinhole Position and Size	Contamination Detected (On Product Or By Plate)
High (3.6×10^4 CFU/cm²)	F, S, and E for 0.4 mm	Few positive
Medium (4.3×10^3 CFU/cm²)	F, S, and E for 0.6 and 0.8 mm	All negative
Realistic (5.0×10^1 CFU/cm²)	F, S, and E for 0.6 and 0.8 mm	All negative

Tableau 16 : Résumé des essais de simulation selon les charges bactériennes et les positions des défauts sur les gants percés[81]

Les conclusions suivantes des essais sont alors valables pour les isolateurs ayant une configuration en surpression :

- La barrière représentée par des gants intègres est efficace contre les contaminations microbiologiques.
- Les micro-organismes peuvent migrer à travers les trous des gants.
- Une biocharge élevée sur la face intérieure des gants percés peut présenter un risque de contamination pour l'intérieur de l'isolateur.
- Les biocharges faibles, qui sont habituellement mesurées dans les pratiques industrielles (inférieures à 10 UFC/cm²), représentent une probabilité faible de transfert et de contamination jusqu'à des trous de 0,6 mm[81,93].

Le PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology a publié un article complémentaire à celui-ci en 2024 : *Microbial contamination and isolator gloves : If it all came down to the size of a hole ?*

Dans cette étude, des gants en CSM ont été exposés à un aérosol contenant des suspensions de *Bacillus subtilis* ou *Staphylococcus aureus*. Sur ces gants, des trous calibrés de différents diamètres (0,3 mm, 0,5 mm, 1 mm et 1,5 mm) ont été créés à l'aide d'une technologie de perçage au laser. Les trous étaient placés à l'extrémité du majeur.

Selon les conditions expérimentales choisies dans cette étude, le seuil de passage des micro-organismes à travers un trou se limite au diamètre de 0,5 mm[133].

Ces deux articles démontrent que la taille des trous dans les gants joue un rôle essentiel dans la détermination du risque de contamination.

En complément, les propriétés élastomères des matériaux des gants permettent au gant de conserver sa forme malgré la présence d'un défaut, ce qui réduit l'ouverture à la migration des micro-organismes.

Cependant, les conditions expérimentales limitent l'utilisation de ces résultats : la taille, l'épaisseur et la matière des gants, mais aussi les espèces bactériennes sélectionnées.

Par conséquent, lors d'une investigation dans le cadre d'un évènement pour gant percé, une capitalisation des biocharges trouvées sur les surfaces internes du gant, les dimensions du trou, sa position et le résultat des contrôles microbiologiques issus des prélèvements microbiologiques permettent d'argumenter l'évaluation du risque et les décisions sur le produit.

2. Évaluation de l’impact sur le personnel

L’évaluation de l’impact d’un risque de contamination pour le personnel réside dans la connaissance des produits manipulés dans l’enceinte de l’isolateur. Cette connaissance est possible avec la mise en place de Fiches de Données de Sécurité (FDS). Une FDS est un document qui fournit des informations complémentaires nécessaires à la protection de la santé, de la sécurité du personnel et de l’environnement. Elle indique notamment les moyens de protection et les mesures à prendre en cas d’urgence. Il s’agit d’un outil de communication essentiel pour tous les acteurs de la chaîne d'approvisionnement du produit afin d’assurer une utilisation sûre[134].

2.1. Protection du personnel face aux risques liés à la radioactivité

Pour protéger le personnel face aux risques liés à la radioactivité, des règles de radioprotection doivent être appliquées. Celles-ci sont décrites dans les BPF : la Ligne Directrice n°3 Fabrication de Médicaments Radiopharmaceutiques.
En effet, l'ensemble du personnel qui travaille dans les zones de fabrication de produits radioactifs doit avoir reçu une formation complémentaire spécifique adaptée à ce sujet. De plus, les postes de travail et leur environnement sont soumis à un contrôle de la radioactivité, en complément des exigences relatives à la qualité particulaire et microbiologique. La contamination par des produits radioactifs est surveillée soit directement en utilisant des détecteurs de radioactivité, soit indirectement par des frottis pratiqués sur les surfaces. Le matériel est conçu de sorte que les surfaces entrant en contact avec le produit ne doivent pas réagir avec celui-ci, ni l’absorber, ni libérer d’impuretés susceptibles d’altérer la qualité du médicament radiopharmaceutique[9].

La dosimétrie est la mesure de l'impact des rayonnements ionisants, en un lieu donné (dosimétrie d'ambiance) ou sur une personne (dosimétrie individuelle). Il s'agit d'un outil de radioprotection qui permet de fournir une estimation de grandeurs résultantes de l'exposition telles que :

- La dose équivalente, qui mesure l'exposition d'un organe ou d'un tissu. Elle est obtenue en multipliant la dose d'énergie absorbée par un facteur de pondération qui dépend de la nocivité du rayonnement.
- La dose efficace, qui mesure l'exposition d'une personne individuelle aux rayonnements sur le « corps entier ».

Ces doses s'expriment en sieverts ou millisieverts[135].

	Adultes	**Jeunes de 16 à 18 ans**
Dose efficace corps entier	20 mSv	6 mSv
Dose équivalente mains, avant-bras, pieds et chevilles	500 mSv	150 mSv
Dose équivalente peau	500 mSv	150 mSv
Dose équivalente cristallin	150 mSv	50 mSv

Tableau 17 : Limites annuelles d'exposition aux rayonnements ionisants pour le personnel[136]

Pour mesurer la dosimétrie, des détecteurs appelés dosimètres sont utilisés. Les dosimètres font appel à différentes techniques de détection des rayonnements telles que :

- La radiophotoluminescence ;
- La luminescence stimulée optiquement ;
- La luminescence stimulée thermiquement[137].

2.1.1. Dosimétrie individuelle

2.1.1.1. Dosimétrie passive

Tout travailleur susceptible d'être exposé aux rayonnements ionisants doit porter un dosimètre à la poitrine. Celui-ci est nominatif et ne doit être porté que par la personne dont le nom y figure[137].

Ce sont des dosimètres passifs dits « corps entier » qui permettent de suivre l'exposition sur la durée, en mesurant la dose cumulée sur une période allant de un à quelques mois[135].

Le principe de fonctionnement d'un dosimètre passif repose sur l'intégration d'une dose par modification d'une caractéristique chimique ou physique du matériau détecteur inséré dans le boîtier[137]. Il existe des dosimètres passifs additionnels plus spécifiques. Par exemple, la dosimétrie individuelle peut être mesurée aux bouts des doigts pour le personnel manipulant des substances radioactives avec des gants, grâce à une bague dosimétrique[135].

Figure 47 : Dosimètre individuel[138]

Figure 48 : Bague dosimétrique[135]

2.1.1.2. Dosimétrie active

En complément de la dosimétrie passive, une dosimétrie active ou opérationnelle est obligatoire pour les accès en zone contrôlée[137].

Les dosimètres actifs sont électroniques. Ils permettent de donner en temps réel la dose intégrée et le débit de dose par un affichage lisible directement sur le porteur. En cas de dépassement de seuil, une alarme sonore s'active[135,137].

2.1.2. Dosimétrie d'ambiance

Lorsqu'il s'agit de surveiller un lieu de travail, des dosimètres d'ambiance sont placés à des positions fixes permettant de réaliser une mesure représentative de l'exposition du personnel[135,139]. Par comparaison, un dosimètre témoin est installé en dehors de la zone réglementée pour enregistrer la dosimétrie naturelle de l'environnement[45].

En cas de détection de contamination, le personnel doit être formé à réagir en conséquence. De plus, des éléments de sécurité doivent être présents dans l'espace de production : verrouillage des accès, arrêt d'urgence, balises de surveillance et système de contrôle d'évacuation[45].

2.2. Protection du personnel face aux risques cancérogènes, mutagènes et reprotoxiques

Un suivi médical renforcé est également nécessaire pour le personnel faisant face aux risques CMR. En effet, l'employeur doit mesurer régulièrement l'exposition du personnel aux agents CMR dans l'atmosphère du lieu de travail. Cette exposition ne doit pas dépasser les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) mises à disposition par l'Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS)[140].

Une surveillance médicale renforcée est nécessaire. Celle-ci comprend une visite d'aptitude au minimum annuelle qui statue sur l'absence de contre-indication médicale aux travaux sous rayonnements ionisants, en fonction du poste réalisé et des résultats de la surveillance dosimétrique[141]. Le médecin du travail peut prescrire des examens complémentaires nécessaires pour la surveillance biologique des expositions à ces agents[140].

Il est interdit d'affecter ou de maintenir une femme enceinte ou allaitante à un poste de travail exposant à certains agents CMR. De même, pour les jeunes travailleurs de moins de 18 ans, les travaux de préparation, emploi, manipulation ou exposition aux agents CMR sont interdits[140].

Partie 7 : Solutions face aux gants d'isolateur percés : stratégies correctives et préventives

Selon la cause du gant d'isolateur percé, les moyens de l'entreprise et les occurrences de ce type d'évènement, plusieurs choix de stratégies peuvent être mis en place : un changement de modèle de gant, l'installation de nouvelles technologies sur les connexions gant-manchette, des améliorations au sujet des méthodes de contrôle d'intégrité des gants, et d'autres encore.

1. Choix et qualité des gants

Le choix de nouveaux gants peut améliorer leur tenue face à l'usure, mais aussi face aux détériorations chimiques et/ou thermiques.
De plus, certains gants peuvent se composer de plusieurs matériaux répartis en deux ou trois couches de couleur différente. Par exemple, sur un gant tricouche blanc-bleu-blanc, si un opérateur observe un défaut de couleur bleu sur le gant, il peut faire un remplacement préventif avant qu'il y ait une perforation complète. Le gant non intègre est alors détectable par l'opérateur en cours de production, mais encore étanche par rapport aux requis. La présence du bleu permet de détecter la perte d'une seule couche sur les trois. Les dommages sont plus facilement reconnaissables[80].

Dans *Mesure physique et conséquence microbiologique d'une fuite sur les gants d'un isolateur*, Didier Meyer recommande, pour le travail de répartition aseptique pendant de longues périodes en isolateur, les dispositifs suivants :

- L'emploi de sous-gants désinfectés régulièrement utilisés par l'opérateur, avant de se positionner au poste de travail ;
- L'emploi de sur-gants stériles présents à l'intérieur de l'isolateur[5].

2. Innovations sur les connexions « gant-manchette »

Certains défauts présents sur les gants d'isolateur peuvent être dus aux manipulations lors du montage du gant. En effet, le changement et la fixation du gant peuvent s'avérer problématiques. Ainsi, dans le but de faciliter ces manipulations pour les opérateurs et de permettre des changements de gant sans rupture de confinement, des innovations concernant les connexions entre gant et manchette ont vu le jour auprès des fournisseurs. Elles permettent des changements de gant de façon sécurisée et rapide[66].

2.1. Bague pour Système de Transfert Interchangeable Consommable

Permettant de changer de gant, le système STIC (Système de Transfert Interchangeable Consommable) est un système mécanique sécurisé de l'élément interchangeable (ici le gant) grâce à une couronne de verrouillage et à un canon d'éjection sécuritaire. Ce système permet la continuité de l'étanchéité pendant le changement de la bague support (qui contient un nouveau gant) dans la bague de l'enceinte (qui contient le gant à changer, présent sur l'isolateur). Suite au changement, le gant qui était à remplacer se retrouve dans l'enceinte de l'isolateur[142].

Figure 49 : Bague pour Système de Transfert Interchangeable Consommable[143]

2.2. Bague de connexion sécurisée

Sur le même principe, cette bague de connexion sécurisée permet le changement du gant sur des ensembles de type « gant-manchette », sans perte de confinement. La bague évite le déchaussement des gants et ne peut s'enlever sans une autre bague de gant ou bague bouchon. Le changement du gant peut être réalisé en surpression (évacuation du gant vers l'extérieur de l'isolateur), mais aussi en dépression (évacuation du gant vers l'intérieur de l'isolateur)[95].

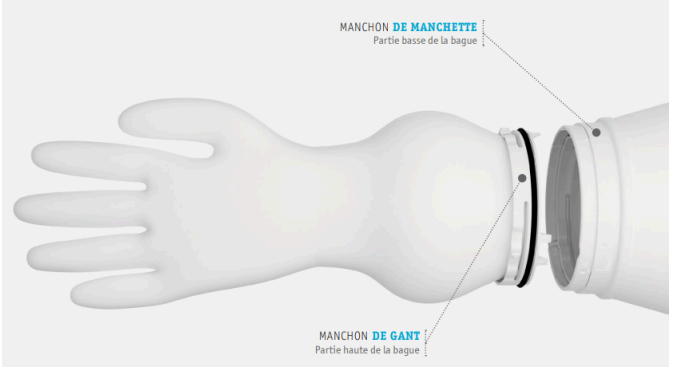


Figure 50 : Bague de connexion sécurisée[95]

2.3. Système DPTE®-Glove

Basé sur le système DPTE® présenté pour le transfert de matières dans l'isolateur, le système DPTE®-Glove est un système de connexion et déconnexion de gant à la demande. Le gant est à ajouter et utiliser uniquement en cas de besoin[144].

Figure 51 : Système DPTE®-Glove[144]

Le sujet de cette thèse porte sur le gant en tant que maillon faible de l'intégrité de l'isolateur. Ainsi, le remplacement d'un gant fixe par un système comme celui-ci, par lequel le gant est ajouté seulement quand nécessaire, permet de minimiser le risque de contamination et de réduire le temps consacré aux contrôles des gants. Réduire le nombre de gants permet de réduire également le nombre de tests qu'ils génèrent, mais aussi l'utilisation de consommables et déchets associés. De plus, cela élimine les potentielles surfaces cachées dues aux gants lors de la décontamination de l'isolateur[144].

3. Amélioration de l'inspection visuelle des gants

3.1. Détermination de la fréquence d'inspection visuelle des gants

La fréquence d'inspection visuelle des gants est déterminée grâce à une analyse de risque portant sur l'utilisation des gants des isolateurs lors des manipulations aseptiques.

L'évaluation des risques de perte d'intégrité des gants est basée sur un système de multiplication de trois critères pour chaque manipulation. Chacun de ces critères est défini selon une cotation réalisée sur la base de tours de terrain, de discussions avec les opérateurs de production et d'investigations réalisées au travers des évènements de gant percé. Les critères étudiés sont les suivants :

- L'exposition du produit à l'environnement de l'isolateur : l'intervention se fait de façon éloignée de tout contenant ouvert, ou l'intervention se fait à proximité directe d'un contenant ouvert.
- L'utilisation d'un objet lors de la manipulation : en fonction de la nécessité d'utilisation d'un objet pouvant endommager le gant.
- Le design de l'isolateur : il n'y a aucun risque de déchirure du gant lors de la manipulation grâce au design de l'isolateur ou la manipulation est réalisée à proximité d'un élément de l'équipement pouvant induire une déchirure.

Pour chaque manipulation sous isolateur, une cotation est attribuée à chaque critère pour déterminer le score. La plage de scores obtenus permet de déterminer les actions : plage à zone acceptable sans action, plage à zone médiane avec un

contrôle visuel pouvant être qualifié de partiel et la plage à zone élevée avec un contrôle visuel plus complet.

3.2. Formation du personnel à l'inspection visuelle des gants

Afin que ces contrôles soient effectués en routine avec rigueur et efficacité, la formation des opérateurs est un point important à ne pas négliger. En effet, la méthodologie mise en place permet d'encadrer le contrôle mais c'est la formation de l'opérateur qui permet de maintenir un processus robuste, dans l'intérêt de sécuriser le résultat du contrôle.

Comme cela a été étudié dans l'article *How risky are pinholes in gloves ? A rational appeal for the integrity of gloves for isolators* de la PDA, le taux de détection d'un gant percé passe de 33% pour du personnel non formé à 99% pour du personnel formé[81].

Ainsi, la formation au contrôle visuel d'intégrité des gants doit répondre aux objectifs suivants :

- Acquérir les bonnes pratiques pour réaliser le contrôle visuel des gants, comme ne pas étirer le gant par exemple ;
- Apprendre à détecter et reconnaître les différents défauts recherchés ;
- Savoir où chercher ces défauts ;
- Savoir quand réaliser ces contrôles[21].

L'apprentissage doit être séparé en deux étapes : une formation théorique puis une formation pratique. La formation permet d'échanger avec les opérateurs sur l'importance d'effectuer ce contrôle et de donner un sens à cette manipulation. Celle-ci peut être complétée par du compagnonnage avec une personne qualifiée, avant de réaliser l'évaluation qualifiante. Pour vérifier que les bonnes pratiques de contrôle soient toujours effectuées, ou pour pallier une éventuelle modification, des sessions de formation annuelles peuvent être mises en place. Les formations se déroulent à partir d'une défauthèque de gants présentant tous les types de défauts recherchés[21]. Un kit de certification peut être utilisé, composé d'échantillons de gants affectés par des défauts spécifiques à reconnaître.

3.3. Analyse de tendances et retours d'expérience

Le retour d'expérience des opérateurs et les évènements pour gant percé permettent de mettre en évidence des axes d'amélioration :

- Modification de la fréquence de contrôle ;
- Modification du nombre de zones à contrôler ;
- Diminution de la pénibilité et des contraintes physiques due à la répétition des mouvements et la position lors des manipulations[21].

4. Amélioration du matériel nécessaire aux manipulations lors d'une production

Concernant les défauts liés à l'utilisation d'objet coupant lors des manipulations, les objets en question peuvent être remplacés par des alternatives qui préviendraient ces occurrences.
De la même façon, le matériel présentant des aspérités peut être remplacé ou remis en conformité. De manière préventive, un état des lieux du matériel peut être réalisé.

5. Amélioration des érecteurs de gant

Comme présenté plus haut, des défauts peuvent avoir lieu durant l'installation ou le retrait des érecteurs de gant installés pendant la décontamination de l'isolateur à cause des chocs « dur contre dur ».
Pour faire face à ce problème, plusieurs solutions peuvent être mises en place : un changement du design des érecteurs, une nouvelle méthodologie lors de leurs manipulations et l'ajout d'une maintenance préventive sur ce matériel.

5.1. Design des érecteurs de gant

La problématique principale du sujet des gants d'isolateur percés liés aux manipulations d'érecteur de gant concerne la méthodologie appliquée lors de leurs manipulations par les opérateurs. Cependant, avant de mettre en place une

méthodologie, il faut que le design des érecteurs de gant permette de garantir des manipulations optimales afin de contrer les chocs « dur contre dur ».

En première intention, les doigts durs des érecteurs peuvent être remplacés par des doigts souples et des coques de protection en silicone peuvent être ajoutées sur la partie « paume de main » de l'érecteur. Les chocs ont lieu sur l'extrémité de l'érecteur donc l'ajout de ces éléments a comme objectif d'amortir les chocs.
Néanmoins, si ces éléments sont en silicone par exemple, leur matière assez rapeuse peut agripper le gant de l'isolateur. Cela engendre des difficultés de retrait et force l'opérateur à tirer de façon un peu plus violente sur l'érecteur. C'est un risque accru de choc du gant contre les surfaces. Il est alors possible d'installer des gants de protection sur les doigts souples, ce qui permet de glisser et de mieux insérer les érecteurs de gant dans les gants de l'isolateur.

Ensuite, la partie « main » de l'érecteur peut être améliorée selon les propriétés des gants de l'isolateur. Pour des gants qui ont les capacités de se maintenir avec un seul doigt tendu, alors la « main » peut être remplacée par un simple doigt.

Selon les éléments présents dans l'enceinte en face de l'emplacement du gant, l'érecteur peut être configuré de deux façons :

- Avec une simple tige droite ;
- Avec une rotule permettant d'orienter la tige vers le haut ou vers le bas, mais également vers la gauche ou vers la droite[96].

En effet, un érecteur de gant présentant une rotule permet de l'orienter entre les tiges et supports de l'enceinte avant de l'insérer totalement dans le gant. Cependant, la rotule reste un élément mobile et l'érecteur risque alors de basculer et faire un choc.
Pour contrer cela, la direction et l'inclinaison selon la rotule de l'érecteur peuvent être figées, c'est-à-dire soudées afin d'éviter que l'érecteur ne rencontre les éléments de l'isolateur. Les érecteurs portent alors un numéro correspondant à l'emplacement qui leur est dédié sur l'isolateur.
La seconde option face à cette problématique repose sur le constat que les éléments contre lesquels l'érecteur peut se heurter ne sont pas présents dans le rayon proche de l'emplacement du gant. L'érecteur ne peut se heurter contre ces éléments que lorsqu'il est en position longue.

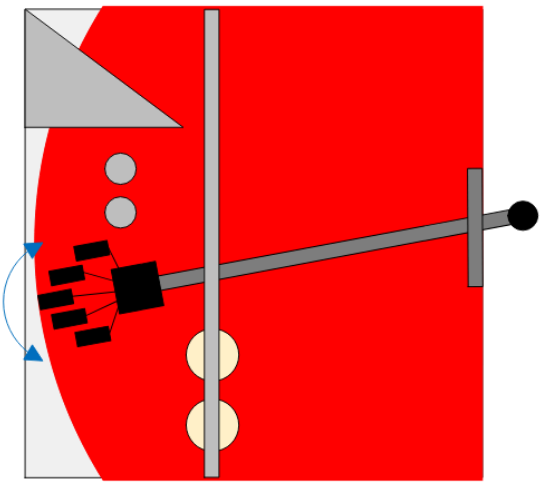


Figure 52 : Vue schématique du haut de l'isolateur des éléments présents dans la périphérie de l'érecteur de gant installé en position longue

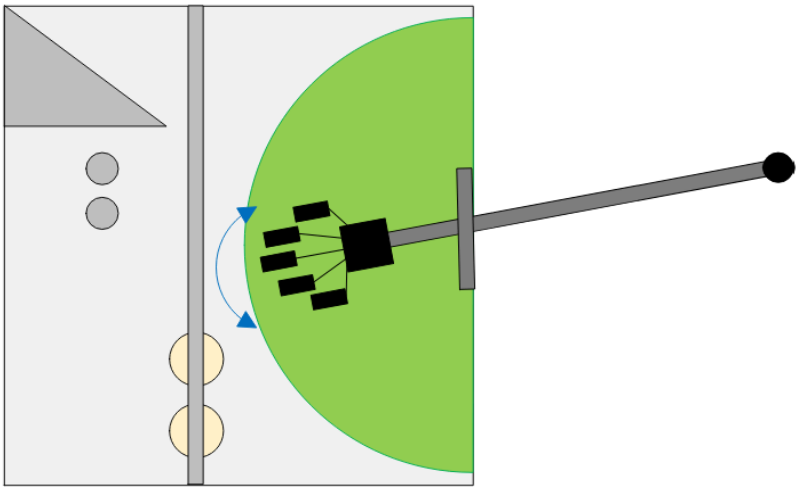


Figure 53 : Vue schématique du haut de l'isolateur des éléments présents dans la périphérie de l'érecteur de gant installé en position courte

En effet, lors des observations sur le terrain, il peut être constaté que les opérateurs entrent l'érecteur en totalité dans l'enceinte de l'isolateur (décrit ici comme la position longue), et qu'ensuite ils le bloquent dans le rond d'épaule du gant. C'est lors de cette dernière étape que la personne se concentre sur l'insertion dans le rond d'épaule en elle-même, et non sur la présence des éléments dans l'isolateur contre lesquels l'érecteur peut se heurter. L'érecteur est alors en mouvement et peut toucher l'un des éléments.

Lorsque l'érecteur de gant est inséré dans le rond d'épaule en position courte, il ne peut pas toucher d'éléments autour de lui car ils sont plus loin.

Ainsi, la seconde option pour éviter les chocs lors des manipulations réside alors dans l'ajout d'une « bague de blocage » qui permet d'attribuer deux positions à la barre de support au rond d'épaule : la position longue et la position courte.

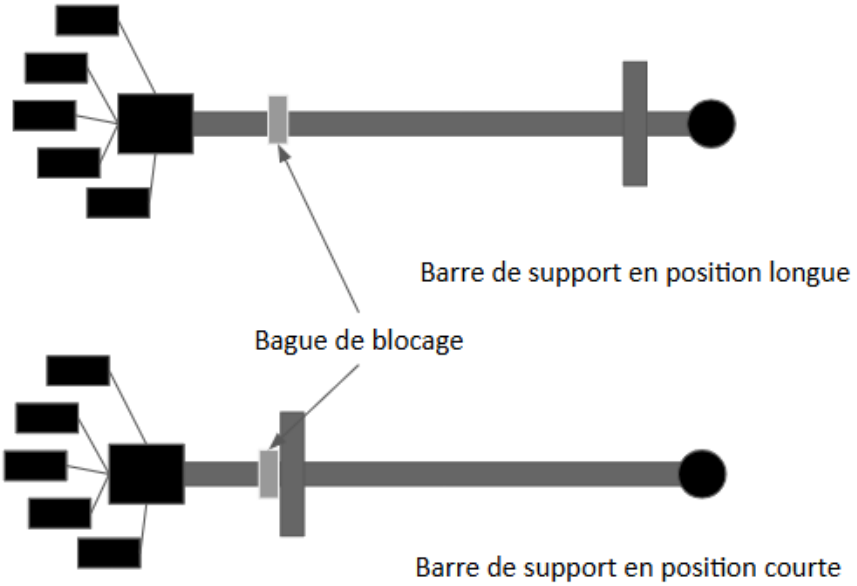


Figure 54 : Positions longue et courte de la barre de support du rond d'épaule de l'érecteur de gant en fonction de l'utilisation de la bague de blocage

5.2. Méthodologies lors des manipulations des érecteurs de gant

L'installation de cette bague de blocage impose la mise en place d'une méthodologie associée.

Pour rappel, si l'érecteur de gant est inséré dans le rond d'épaule avant d'être étendu, ce qui signifie que la barre de support est en position courte, alors l'érecteur ne risque pas de toucher les éléments.

Ainsi, dans un premier temps, la personne qui manipule peut se concentrer sur l'insertion dans le rond d'épaule sans se soucier de rencontrer un élément et faire un choc. L'extension peut être alors réalisée par simple guidage dans un second temps.

Les méthodologies suivantes peuvent être mises en place, ainsi que la formation des équipes à celles-ci par la suite.

Méthodologie d'insertion	Méthodologie de retrait
1. Verrouillage de la barre de support en position courte 2. Introduction de l'érecteur dans les doigts du gant 3. Insertion de l'érecteur dans le rond d'épaule 4. Choix de l'orientation de l'érecteur en fonction des éléments présents dans l'enceinte de l'isolateur 5. Verrouillage de l'orientation 6. Déverrouillage de la barre de support en position courte 7. Tendre l'érecteur en position longue	1. Déverrouillage de la barre de support en position longue 2. Repli de l'érecteur 3. Verrouillage de la barre de support en position courte 4. Retrait de l'érecteur du rond d'épaule 5. Sortie de l'érecteur du gant de l'isolateur

Tableau 18 : Méthodologies d'insertion et de retrait pour des érecteurs de gant pouvant être verrouillés en position courte ou longue

5.3. Mise en place d'une maintenance des érecteurs de gant

Un facteur contributif aux mauvaises manipulations des érecteurs de gant est l'utilisation d'un érecteur de gant défectueux. C'est pour cela qu'une maintenance préventive des érecteurs peut être mise en place.

Lors de cette maintenance, deux contrôles peuvent être réalisés. Tout d'abord, il y a un contrôle visuel qui atteste de la présence des accessoires présents sur l'érecteur et leur bon état : par exemple, les doigts souples et la coque de protection en silicone. Enfin, il peut suivre un contrôle fonctionnel pour assurer une installation et un retrait des érecteurs sans contrainte.

6. Amélioration des équipements et du design de l'isolateur

Selon le design de l'isolateur, les carters, supports, bâtis, trémies ou autres pièces avec des arêtes tranchantes seront également à remplacer ou à remettre en conformité.

En fonction des moyens de l'entreprise, ils peuvent être également déplacés. L'optimisation du processus et l'ajustement de l'ordonnancement ne sont pas toujours possibles car les manipulations à travers les gants ont leurs limites. Elles

sont liées au transfert de matériel d'un espace à un autre, avec une flexibilité réduite. Le positionnement des orifices des gants sur l'isolateur est déjà déterminé par le fournisseur pour minimiser les efforts et les étirements gênants[53].

7. Bonnes pratiques lors des manipulations

Afin de prévenir les évènements de gant d'isolateur percé, des bonnes pratiques peuvent être présentées au personnel amené à manipuler.

7.1. Bonnes pratiques lors de l'introduction de la main dans un gant

Lors de l'introduction de la main dans le gant d'isolateur, les bonnes pratiques suivantes peuvent être implémentées :

- Décontaminer les gants, ce qui permet de décontaminer l'extérieur du sous-gant porté par l'opérateur et l'intérieur du gant d'isolateur. Cette opération permet de favoriser le glissement lors de l'introduction et la réduction de la charge biologique.
- Rentrer la main lentement dans le gant afin d'éviter d'agresser le gant et d'augmenter la taille d'un éventuel trou. Cette manipulation permet également de ne pas perturber le flux d'air dans l'enceinte. Même s'il faut tendre le bras pour l'introduire complètement dans la manchette, il ne faut pas passer au-dessus du produit. Il est demandé de rentrer la main dans la manchette, puis de remonter le bras le long de la vitre sans jamais la toucher afin d'atteindre l'extrémité du gant[93].

7.2. Bonnes pratiques lors du retrait de la main dans un gant

Par la suite, lors du retrait de la main dans le gant d'isolateur, les bonnes pratiques suivantes peuvent être mises en place :

- Replier lentement le bras ;
- Sortir lentement la main du gant ;

- Positionner le gant et la manchette le long de l'isolateur, afin d'éviter que les pièces et personnes en mouvement ne les arrachent ;
- Faire attention à la position des doigts du gant pour faciliter la prochaine introduction de la main dans le gant[93].

Conclusion

Un isolateur est une technologie barrière qui permet de produire des médicaments dans des conditions aseptiques, mais également de protéger les opérateurs de la toxicité des produits manipulés.

Dans ce type de production complexe, le personnel est à la fois le premier vecteur de contamination microbiologique des produits, mais également le garant du bon fonctionnement du procédé et de la détection d'anomalies.

En effet, la garantie de l'utilisation correcte de cette technologie barrière repose sur la conservation de l'intégrité de l'isolateur. Cependant, celle-ci est mise à l'épreuve par la tenue des gants qui y sont rattachés, gants qui permettent de réaliser les manipulations au sein de l'enceinte.

Les problématiques liées aux occurrences de gant percé sont la contamination du produit et le risque pour la santé du personnel de production. Les évaluations de l'impact de tels événements se concentrent alors sur l'évaluation de l'impact sur le produit à travers la stratégie de maîtrise de la contamination et le contrôle qualité du produit fabriqué, et sur l'évaluation de l'impact sur le personnel.

Pour prévenir et corriger les évènements pour gant percé, des solutions peuvent être mises en place : des méthodologies de type « bonnes pratiques », un changement du type de gants installés et de leurs connexions, mais aussi des améliorations sur l'inspection visuelle des gants, sur le matériel nécessaire aux manipulations et sur l'isolateur lui-même. En complément, grâce aux avancées scientifiques et technologiques, d'autres solutions pourraient voir le jour dans le futur.

Bibliographie

1. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. Code de la santé publique. Sect. Produits de santé - Produits pharmaceutiques - Dispositions générales relatives aux médicaments - Définitions, L5111-1 mars 25, 2022. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922

2. Les différentes formes de médicaments [Internet]. L'Assurance Maladie, ameli.fr. [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/hainaut/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/formes-medicaments

3. Akers MJ. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality [Internet]. 1st Edition. Boca Raton: CRC Press; 2010. 516 p. Disponible sur: https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.3109/9781420020564/sterile-drug-products-michael-akers

4. ISO 10648-2:1994, Enceintes de confinement — Partie 2: Classification selon leur étanchéité et méthodes de contrôle associées [Internet]. 1994 [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:10648:-2:ed-1:v1:fr

5. Meyer D. Les isolateurs et l'industrie pharmaceutique : des amis de 30 ans. La Vague [Internet]. Disponible sur: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2011/08/article_scientifique_vague32_0pdf_articles_32pdf2.pdf

6. L'Unité de Préparation des Cytotoxiques (UPC) [Internet]. Ramsay Santé - Hôpital privé Armand Brillard. [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://hopital-prive-armand-brillard-nogent-sur-marne.ramsaysante.fr/actualites/lunite-de-preparation-des-cytotoxiques-upc

7. Les médicaments radiopharmaceutiques [Internet]. Ordre National des Pharmaciens. [cité 22 nov 2025]. Disponible sur: https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/les-fiches-professionnelles/les-medicaments-radiopharmaceutiques

8. Visual inspection : main findings of ANSM inspections. A3P Association pour les Produits Propres et Parentéraux - La Vague [Internet]. 67e éd. oct 2020 [cité 27 sept 2025]; Disponible sur: https://www.a3p.org/en/visual-inspection-ansm/

9. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication [Internet]. 2024 [cité 1 oct 2025]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/documents/reference/bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain

10. ISO 14644-1:2015, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 1: Classification de la propreté particulaire de l'air [Internet]. 2015 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14644:-1:ed-2:v1:fr

11. Les salles propres [Internet]. Le Site de l'Ultra-Propreté. [cité 30 sept 2025]. Disponible sur: https://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/salles-propres.html

12. Williamson M. Cleanroom Isolators [Internet]. Mike Williamson Validation. 2014 [cité 1 oct 2025]. Disponible sur: https://mikewilliamsonvalidation.wordpress.com/2014/07/09/cleanroom-isolators/

13. Lysfjord J. ISPE Definition: Restricted Access Barrier Systems (RABS) for Aseptic Processing. Pharmaceutical Engineering [Internet]. Vol. 25 No. 6. déc 2005; Disponible sur: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2015/03/article_regulatory_2015_RABS-definition.pdf

14. EREA. Restricted Access Barrier System [Internet]. Disponible sur: https://www.erea.fr/wp-content/uploads/2024/05/erea-brochure-rabs-fr.pdf

15. BioPharm International. Best Practices for Restricted Access Barrier Systems. Volume 26 Issue 9. 1 sept 2013 [cité 1 oct 2025]; Disponible sur: https://www.biopharminternational.com/view/best-practices-restricted-access-barrier-systems

16. Pharmaceutical Technology Editors. Best Practices for Restricted Access Barrier Systems in Aseptic Manufacturing. 21 août 2013 [cité 1 oct 2025]; Disponible sur: https://www.pharmtech.com/view/best-practices-restricted-access-barrier-systems-aseptic-manufacturing

17. Sierakowski D. Répartition aseptique sous Isolateur ou open RABS ? Evaluation des coûts totaux : Investissement et fonctionnement. La Vague [Internet]. Cahier Pratique. Disponible sur: https://www.a3p.org/wp-content/uploads/2012/02/article_scientifique_vague33_0pdf_articles_33pdf5.pdf

18. Peccave A. Analyse comparative des technologies « isolateur » et « RABS » (Restricted Access Barrier System) dans le cadre de la répartition aseptique [Internet]. Université de Rouen; 2014. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01108988v1/file/PECCAVE%20Antoine%20.pdf

19. Isolateur pharmaceutique pour la production de principes actifs [Internet]. EREA. [cité 1 oct 2025]. Disponible sur: https://www.erea.fr/isolateur-pharmaceutique-production-principes-actifs/

20. Les isolateurs [Internet]. Le Site de l'Ultra-Propreté. [cité 1 oct 2025]. Disponible sur: https://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/isolateurs.html

21. Jacob B. Nouvelle Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication : évolutions et impacts sur les industries pharmaceutiques [Internet]. Université d'Angers; 2020 [cité 1 oct 2025]. Disponible sur: http://dune.univ-angers.fr/documents/dune12396

22. Dejacques X. L'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication : grands principes de la nouvelle révision [Internet]. Université d'Auvergne; 2019. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02419492v1/document

23. Diaz L. L'intégration et la mise en place de la révision de l'Annexe 15 des BPF concernant la qualification des équipements [Internet]. Université de Strasbourg; 2024. Disponible sur: https://publication-theses.unistra.fr/public/theses_exercice/PHA/2024/2024_DIAZ_Lucas.pdf

24. Wadel F. Contribution à l'élaboration d'une stratégie de maintenance prévisionnelle basée sur l'IOT : application à l'industrie biopharmaceutique [Internet]. Université de Strasbourg; 2025. Disponible sur: https://publication-theses.unistra.fr/public/theses_doctorat/2025/WADEL_Florent_2025_ED269.pdf

25. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and

Veterinary Use - Annex 1 - Manufacture of Sterile Medicinal Products [Internet]. 2010. Disponible sur: https://health.ec.europa.eu/document/download/e05af55b-38e9-42bf-8495-194bbf0b9262_en?filename=20220825_gmp-an1_en_0.pdf

26. Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Good Manufacturing Practice [Internet]. 2004. Disponible sur: https://www.fda.gov/media/71026/download

27. France Air. Traitement de l'air en Salles propres [Internet]. Disponible sur: https://www.france-air.com/wp-content/uploads/2022/09/Traitement-de-lair-en-Salle-Propre-comp.pdf

28. NF M62-200, Enceintes de confinement - Classification des enceintes selon leur étanchéité [Internet]. 1982 [cité 4 janv 2026]. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-m62200/enceintes-de-confinement-classification-des-enceintes-selon-leur-etancheite/fa017793/10404

29. ISO 14644-3:2019, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 3: Méthodes d'essai [Internet]. 2019 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14644:-3:ed-2:v2:fr

30. ISO 14644-4:2022, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 4: Conception, construction et mise en service [Internet]. 2022 [cité 3 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14644:-4:ed-2:v2:fr

31. ISO 14644-5:2025, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 5: Exploitation [Internet]. 2025 [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14644:-5:ed-2:v1:fr

32. ISO 14644-7:2004, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 7: Dispositifs séparatifs (postes à air propre, boîtes à gants, isolateurs et mini-environnements) [Internet]. 2004 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14644:-7:ed-1:v1:fr

33. ISO 14644-8:2022, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 8: Évaluation de la propreté chimique de l'air [Internet]. 2022 [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14644:-8:ed-3:v1:fr

34. ISO 10648-1:1997, Enceintes de confinement — Partie 1: Principes de conception [Internet]. 1997 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:10648:-1:ed-1:v1:fr

35. ISO 13408-6:2021, Traitement aseptique des produits de santé — Partie 6: Systèmes isolateurs [Internet]. 2021 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:13408:-6:ed-2:v1:fr

36. Parenteral Drug Association. Points to Consider for the Aseptic Processing of Sterile Pharmaceutical Products in Isolators [Internet]. 2020 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://www.pda.org/bookstore/product-detail/5699-points-to-consider-isolators

37. Parenteral Drug Association. Technical Report N°34 : Design and Validation of Isolator Systems for the Manufacturing and Testing of Health Care Products [Internet]. 2001 sept [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://www.pda.org/bookstore/product-detail/1192-tr-34-design-and-validation-of-isolator-systems

38. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Introduction [Internet]. 2023 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://picscheme.org/en/about

39. Recommendation : Isolators used for aseptic processing and sterility testing [Internet]. 2007. Disponible sur: https://picscheme.org/docview/3441

40. Les Isolateurs : Qualifications et Maintenance [Internet]. Association des Salles Propres et Environnements Contrôlés (ASPEC); 2015 [cité 2 oct 2025]. Disponible sur: https://aspecshop.fr/fr/accueil/26-isolateurs-qualifications-et-maintenance.html

41. Sterile Product Manufacturing Facilities [Internet]. 3rd Edition. Vol. Vol 3. International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE); 2018. Disponible sur: https://ispe.org/publications/guidance-documents/sterile-product-manufacturing-facilities-third-edition

42. Rohrbach P, Verdun C, Talla M, Le Fontenoy C. Technologie des isolateurs [Internet]. GERPAC; Disponible sur: https://www.gerpac.eu/IMG/pdf/2000_01.pdf

43. Groupe CEA Commissariat à l'Energie Atomique. Catalogue des matériels et équipements normalisés - Protection, Manipulation, Détection & Sécurité des centres nucléaires - Tome II - Volume II/1 - Ronds de gant, de sac, obturateurs, bagues d'enceinte et éléments interchangeables. 2ème édition. 1988.

44. ADEVA Alliance - Développement - Valorisation. Mesure du taux de fuite des enceintes de confinement. 2010.

45. Boch J. Radiologie industrielle : Concevoir une enceinte blindée [Internet]. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN); 2017 févr. (Repères n°32). Disponible sur: https://recherche-expertise.asnr.fr/sites/default/files/documents/expertise/publications-professionnels/IRSN_EnPratique_Radiologie-Industrielle-Enceinte-Blindee_201702.pdf

46. Hémi-scaphandres [Internet]. PIERCAN; [cité 29 nov 2025]. Disponible sur: https://piercan.fr/.uploads/2024-04/5566_piercan_plaquette_hemiscaphandre_fr_2024-02-19_numeric-a2a21918.pdf

47. La filtration de l'air [Internet]. Le Site de l'Ultra-Propreté. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://www.ultraproprete.com/dossiers-techniques/technologies/filtration-air.html

48. American Air Filter Company. EN 1822 : Une norme pour classer les filtres à particules en différentes classes d'efficacité [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://aafeurope.fr/solutions-et-services/qualite-de-lair-interieur-iaq/en1822

49. NF EN 1822-1:2019, Filtres à air à haute efficacité (EPA, HEPA et ULPA) — Partie 1: Classification, essais de performance et marquage [Internet]. 2019 [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-18221/filtres-a-air-a-haute-efficacite-epa-hepa-et-ulpa-partie-1-classification-e/fa188685/1807

50. La classification des filtres [Internet]. Ventilation en milieu industriel : optimiser l'efficacité énergétique de vos installations. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: http://www.ventilation-industrie.fr/la-classification-des-filtres

51. American Air Filter Company. Filtres EPA, HEPA et ULPA [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://aafeurope.fr/des-produits/filtres-epa-hepa-et-ulpa

52. Claude H, Brisset JL. Les flux d'air en zone propre. La gazette du laboratoire [Internet]. n°74. janv 2003 [cité 6 oct 2025]; Disponible sur: https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/2003/74flux.htm

53. Barry. OEB Isolators in Pharmaceutical Manufacturing : Comprendre la classification OEB dans la fabrication de produits pharmaceutiques [Internet]. BioSafe Tech by QUALIA.

2025 [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://qualia-bio.com/fr/blog/oeb-isolators-in-pharmaceutical-manufacturing-guide/

54. Farquharson G. Restricted Access Barrier Systems & Isolators [Internet]. PharmOut; 2017. Disponible sur: https://www.pharmout.net/wp-content/uploads/2018/02/NGVF-2017-Sterile-Masterclass-04-RABS-and-Isolators-2017-07-10.pdf

55. Meszaros JE, Antioga K, Justi C, Plesnicher C, McDonnell G. Area Fumigation with Hydrogen Peroxide Vapor. ABSA Journal - Applied Biosafety [Internet]. 10(2). [cité 6 oct 2025]; Disponible sur: https://www.liebertpub.com/doi/epdf/10.1177/153567600501000206

56. Gohier E. Taux résiduel de peroxyde d'hydrogène présent dans les isolateurs lors de tests de stérilité : quel impact sur les données générées ? A3P Association pour les Produits Propres et Parentéraux - La Vague [Internet]. 75e éd. oct 2022; Disponible sur: https://www.a3p.org/taux-residuel-de-peroxyde-dhydrogene-present-dans-les-isolateurs-lors-de-tests-de-sterilite-quel-impact-sur-les-donnees-generees/

57. Legrand M. Gestion du risque aseptique sous isolateur [Internet]. Université d'Aix-Marseille; 2021. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472480v1/file/Th%C3%A8se%20-%20Legrand%20Marjorie.pdf

58. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Acide peracétique - Fiche toxicologique n°239 - INRS [Internet]. 2028 [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_239

59. SKAN. Isolator Technology for Pharmaceutical Formulation [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://skan.com/en/isolator-technology-for-pharmaceutical-formulation/

60. Direct Industry. Biosafe® 110 - Système de transfert pour l'industrie pharmaceutique by Sartorius AG [Internet]. [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://www.directindustry.fr/prod/sartorius-ag/product-4963-2420255.html

61. LA CALHENE. Système de transfert DPTE®-Transfert de matériaux sans rupture de confinement [Internet]. Disponible sur: https://www.lacalhene.com/siteassets/start/products/dpte-transfer-system/lacalhene-dpte-transfer-system-fr-2021.pdf

62. Aseptic Technologies. AT-Port system - aseptic fluid transfer [Internet]. 2025. Disponible sur: https://www.aseptictech.com/assets/dbd22b89-bfc0-484e-ab31-f5e8895253aa/at-port.pdf

63. Isolateur pour l'industrie pharmaceutique [Internet]. Go Durable. 2020 [cité 6 oct 2025]. Disponible sur: https://www.godurable.fr/isolateur-industrie-pharmaceutique/

64. PIERCAN. Gants et manchettes pour isolateurs - La main sous haute protection [Internet]. Disponible sur: https://piercan.fr/.uploads/2024-04/5566_piercan_plaquette_gants_fr_2024-03-20_numeric-182aa530.pdf

65. Direct Industry. Boîte à gants isolateur by SKAN AG [Internet]. [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://www.directindustry.fr/prod/skan-ag/product-105375-2679571.html

66. Arethuse F. Sécurisez le confinement de vos gants. A3P Association pour les Produits Propres et Parentéraux - La Vague [Internet]. 52e éd. janv 2017 [cité 8 oct 2025]; Disponible sur: https://www.a3p.org/securisez-le-confinement-de-vos-gants-la-vague-52/

67. Règlement (UE) 2016/425 du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 2016 relatif aux équipements de protection individuelle et abrogeant la directive 89/686/CEE du Conseil [Internet]. mars 31, 2016. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg/2016/425/2016-03-31/fra

68. PIERCAN. Législation sur les E.P.I. [Internet]. [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://piercan.fr/piercan-gloves/certifications/legislation-sur-les-e-p-i

69. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). General requirements - Personal Protective Equipment [Internet]. 1910.132. Disponible sur: https://www.osha.gov/laws-regs/regulations/standardnumber/1910/1910.132

70. ISO 21420:2020, Gants de protection — Exigences générales et méthodes d'essai [Internet]. 2020 [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:21420:ed-1:v1:fr

71. PIERCAN. Norme CE [Internet]. [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://piercan.fr/piercan-gloves/certifications/norme-ce

72. ISO 374-1:2024, Gants de protection contre les produits chimiques dangereux et les micro-organismes — Partie 1: Terminologie et exigences de performance pour les risques chimiques [Internet]. 2024 [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:374:-1:ed-2:v1:fr

73. ISO 374-2:2019, Gants de protection contre les produits chimiques dangereux et les micro-organismes — Partie 2: Détermination de la résistance à la pénétration [Internet]. 2019 [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:374:-2:ed-1:v1:fr

74. ISO 374-4:2019, Gants de protection contre les produits chimiques dangereux et les micro-organismes — Partie 4: Détermination de la résistance à la dégradation par des produits chimiques [Internet]. 2019 [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:374:-4:ed-1:v1:fr

75. ISO 374-5:2024, Gants de protection contre les produits chimiques dangereux et les micro-organismes — Partie 5: Terminologie et exigences de performance pour les risques par les micro-organismes [Internet]. 2024 [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:374:-5:ed-2:v1:fr

76. NF EN 421:2010, Gants de protection contre les rayonnements ionisants et la contamination radioactive [Internet]. 2010 [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://www.boutique.afnor.org/fr-fr/norme/nf-en-421/gants-de-protection-contre-les-rayonnements-ionisants-et-la-contamination-r/fa151407/36104

77. SINGER Safety. Qu'est ce que le néoprène ? [Internet]. 2022 [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://www.singer.fr/fr//norme/neoprene

78. Empara Systems. Isolator Gloves [Internet]. 2025 [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://emparasystems.com/isolator-gloves/

79. Caoutchouc Butyl (IIR) [Internet]. Colmant Coated Fabrics. [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://www.colmant-coated-fabrics.fr/nos-matieres/caoutchoucs/caoutchouc-butyl-iir/

80. Brochure JUGITEC Safety for glovebox and occupational safety [Internet]. JUNG Gummi Technik; [cité 30 nov 2025]. Disponible sur: https://jung-gt.de/flipbook/EN/#p=1

81. Gessler A, Stärk A, Sigwarth V, Moirandat C. How Risky Are Pinholes in Gloves? A Rational Appeal for the Integrity of Gloves for Isolators. Parenteral Drug Association (PDA)

- Journal of Pharmaceutical Science and Technology [Internet]. 2011 [cité 9 oct 2025]; Disponible sur: https://journal.pda.org/content/65/3/227

82. Edwards L. Glove Leak Testing in Isolators and RABS - A foundation for reasonable testing and good practices for risk mitigation. ISPE; 2014.

83. PIERCAN. L'émulsion [Internet]. [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://piercan.fr/piercan-gloves/les-procedes/l-emulsion

84. PIERCAN. La dissolution [Internet]. [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://piercan.fr/piercan-gloves/les-procedes/la-dissolution

85. PIERCAN. Contrôle qualité gants [Internet]. [cité 8 oct 2025]. Disponible sur: https://piercan.fr/a-propos-de-piercan/qualite/controle-qualite-gants

86. Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 9 oct 2025]. Intégrité - Définitions, synonymes, prononciation, exemples. Disponible sur: https://dictionnaire.lerobert.com/definition/integrite

87. Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 9 oct 2025]. Définitions : intégrité. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/int%C3%A9grit%C3%A9/43543

88. Dico en ligne Le Robert [Internet]. [cité 9 oct 2025]. Etanche - Définitions, synonymes, prononciation, exemples. Disponible sur: https://dictionnaire.lerobert.com/definition/etanche

89. Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 9 oct 2025]. Définitions : étanche. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9tanche/31300

90. Testeur d'étanchéité des gants (GLT) [Internet]. [cité 9 oct 2025]. Disponible sur: https://www.getinge.com/fr/produits/testeur-d-etancheite-des-gants-glt/

91. SKAN. Wireless GT2 [Internet]. [cité 9 oct 2025]. Disponible sur: https://skan.com/en/products/accessories/wirelessgt-2/

92. Scholler Y. Risk of contamination through pinholes in gloves and how to prove the integrity. ISPE; 2015.

93. Arethuse F. Contrôle intégrité des gants et manchettes - La main sous haute protection. PIERCAN;

94. Bensaada S. Usure et propriétés des matériaux [Internet]. Université de Biskra; Disponible sur: https://www.univ-biskra.dz/enseignant/bensaada/7%20Usure%20et%20proprietes%20des%20materiaux%2028%20pages.pdf

95. PIERCAN. La bague de connexion BCS Piercan - Sécurisez votre confinement et restez connectés [Internet]. Disponible sur: https://piercan.fr/.uploads/2023-07/4521-5363-_piercan_plaquette_bague_connexion_fr_2023-01-6ee73ded.pdf

96. EREA. Erecteur de gants pour isolateurs [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.erea.fr/erecteur-gants-isolateurs/

97. Pollution de l'air : particules fines (PM10, PM2.5, PM1) [Internet]. Notre-Planete.info. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.notre-planete.info/environnement/pollution_air/particules-fines.php

98. Callewaert R. La classification de propreté particulaire et la qualification des zones à atmosphère contrôlée : exemple d'un site de production de médicaments stériles injectables. Université de Rouen; 2015.

99. ISO 14698-1:2003, Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Maîtrise de la biocontamination — Partie 1: Principes généraux et méthodes [Internet]. 2003 [cité 30 nov 2025]. Disponible sur: https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:14698:-1:ed-1:v1:fr

100. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Les risques biologiques - Brochure - ED 6495 [Internet]. 2022 [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206495

101. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Risques biologiques, ce qu'il faut retenir [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/risques/biologiques/ce-qu-il-faut-retenir.html

102. Université Paris-VI - Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie - Service de Bactériologie. Bactériologie - DCEM1 [Internet]. 2002 [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://fr.scribd.com/doc/4434326/Bacteriologie

103. Bush L, Vazquez-Pertejo M, Tesini B. Le Manuel MSD. 2025 [cité 11 nov 2025]. Présentation des bactéries. Disponible sur: https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/infections-bactériennes-présentation/présentation-des-bactéries

104. Bougon N. L'influence des circulations hydrologiques sur la structure des communautés bactériennes à l'interface sol-nappe. ReasearchGate [Internet]. 19 déc 2007; Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/29616501_L%27influence_des_circulations_hydrologiques_sud_la_structure_des_communautes_bacteriennes_a_l%27interface_sol-nappe

105. Université Frères Mentouri - Constantine 1 - Mme Dr LEGHLIMI. Cours de Microbiologie Générale - Chapitre II : La cellule bactérienne [Internet]. 2019. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/tc/2019/Chapitre%20II%20la%20cellule%20bact%C3%A9rienne.pdf

106. Université de Strasbourg. Lipopolysaccharide (LPS) [Internet]. Le Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. 2016 [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Lipopolysaccharide_%28LPS%29

107. Zoom sur les endotoxines bactériennes et leur application en Sciences de la vie - Qu'est ce qu'une endotoxine bactérienne ? [Internet]. Labtoo. 2020 [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.labtoo.com/fr/blog/zoom-sur-les-endotoxines-bactériennes

108. iStock [Internet]. 2015 [cité 11 nov 2025]. Coloration de Gram & positif que négatif. Disponible sur: https://www.istockphoto.com/fr/photo/coloration-de-gram-positif-que-n%C3%A9gatif-gm482619936-70153533

109. Université Frères Mentouri - Constantine 1 - Faculté des sciences de la nature et de la vie - Département de Biologie Animale - S. Bechkri. Master 1 Génétique moléculaire - Cours de Virologie [Internet]. 2020. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/BA/2020/COURS%20VIROLOGIE%20M1.pdf

110. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Risques liés à la présence de moisissures et levures dans les eaux conditionnées [Internet]. 2009. Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX-Ra-MoisissuresEaux.pdf

111. Moisissures [Internet]. STALLERGENES GREER. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.stallergenesgreer.fr/moisissures

112. Shutterstock [Internet]. 2017 [cité 11 nov 2025]. Cellule de levure sous microscope. Disponible sur: https://www.shutterstock.com/fr/video/clip-28425580-budding-yeast-cell-under-microscope?dd_referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F

113. Maucourt B. Levures [Internet]. Sous le microscope. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://souslemicroscope.com/levures/

114. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Classification et étiquetage des produits chimiques. Comprendre le système d'étiquetage des produits chimiques [Internet]. [cité 30 nov 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/risques/classification-etiquetage-produits-chimiques/comprendre-systemes-etiquetage-produits-chimiques.html

115. Tout savoir sur les risques chimiques [Internet]. L'Assurance Maladie, ameli.fr. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/hainaut/entreprise/sante-travail/risques/risques-chimiques/pourquoi-comment-agir

116. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Médicaments cytotoxiques et soignants - Dépliant - ED 6138 [Internet]. 2024 [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206138

117. Agence Nationale pour la Gestion des Déchets Radioactifs. Risques liés à la radioactivité [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.andra.fr/les-dechets-radioactifs/la-radioactivite/risques-lies-la-radioactivite

118. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Médicaments dangereux : une liste pour mieux prévenir les risques pour les soignants [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/actualites/medicaments-dangereux.html

119. Pierre S, Moussette G. Optimisation de l'évaluation du risque chimique dans l'industrie pharmaceutique. Le rôle des outils de modélisation de l'exposition aux agents chimiques dangereux. A3P Association pour les Produits Propres et Parentéraux - La Vague [Internet]. 82e éd. juin 2024 [cité 11 nov 2025]; Disponible sur: https://www.a3p.org/risque-chimique-industrie-pharma-role-outils-modelisation/

120. Biard P. La vérification métrologique des compteurs de particules aériens : réaliser un banc de test qui permet de mesurer l'efficacité de comptage selon ISO 21501-4. A3P Association pour les Produits Propres et Parentéraux - La Vague [Internet]. 61e éd. avr 2019 [cité 11 nov 2025]; Disponible sur: https://www.a3p.org/la-verification-metrologique-des-compteurs-de-particules-aeriens-realiser-un-banc-de-test-qui-permet-de-mesurer-lefficacite-de-comptage-selon-iso-21501-4/

121. Serrayet L, Bonifassi E, Lamauve P. Utilisation du biocollecteur MAS 100 NT [Internet]. Lycée Saint-Paul IV; 2014. Disponible sur: https://portail.stpaul4.ac-reunion.fr/wordpress/qualite/files/2014/09/Pr-Micro-Ma-006-Biocollecteur-V11.pdf

122. MedicalExpo [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Biocollecteur d'air microbien PMS-01 by Biobase. Disponible sur: https://www.medicalexpo.fr/prod/biobase/product-84845-1175104.html

123. Merck [Internet]. 2025 [cité 11 nov 2025]. Contrôle passif de l'air. Disponible sur: https://www.merckmillipore.com/FR/fr/products/industrial-microbiology/environmental-monitoring/environmental-monitoring-for-pharmaceutical-and-cosmetics-industry/passive-air-monitoring/p46b.qB.5t0AAAFAPOpkiQpx,nav

124. Merck [Internet]. 2025 [cité 1 déc 2025]. Solutions pour le contrôle du personnel & des surfaces. Disponible sur: https://www.merckmillipore.com/FR/fr/products/industrial-microbiology/environmental-monitoring/environmental-monitoring-for-food-and-beverage-industry/surface-and-personnel-monitoring/43eb.qB.1tMAAAFA691kiQpx,nav

125. Merck [Internet]. 2025 [cité 11 nov 2025]. Boîte contact plus avec gélose trypticase soja. Disponible sur: https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr/product/mm/146554?srsltid=AfmBOoqGHQ6i4MZo2qNImDDuaIhrnnf1blmyel7eNEH_UEAx2sFrjB2o

126. Fisher Scientific [Internet]. 2025 [cité 11 nov 2025]. Liofilchem Contact Slide 1. Disponible sur: https://www.fishersci.fr/shop/products/contact-slide-1-2/11954369

127. Merck [Internet]. 2025 [cité 11 nov 2025]. Écouvillon ICR-Swab. Disponible sur: https://www.merckmillipore.com/FR/fr/products/industrial-microbiology/environmental-monitoring/environmental-monitoring-for-pharmaceutical-and-cosmetics-industry/surface-and-personnel-monitoring/icr-swabs/ScGb.qB.fycAAAFAXu1kiQpx,nav?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F

128. Contrôle Qualité [Internet]. AGEPS Assistance Publique Hôpitaux de Paris. [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://etabpharma-ageps.aphp.fr/controle/

129. Pharmacopée Européenne, 2.6.14 Essai des endotoxines bactériennes [Internet]. Disponible sur: https://ecampus.paris-saclay.fr/pluginfile.php/3430159/mod_folder/content/0/2614-Endotoxines.pdf?forcedownload=1

130. Stroecken J. Recherche des endotoxines par le limulus test [Internet]. Université de Limoges; 1991. Disponible sur: https://cdn.unilim.fr/files/theses-exercice/P1991335.pdf

131. Julien A. Stérilité des préparations injectables hospitalières de 5-Fluorouracile : recherche d'une méthode alternative à l'essai de stérilité de la Pharmacopée Européenne [Internet]. Université de Limoges; 2018. Disponible sur: https://cdn.unilim.fr/files/theses-exercice/P20183350.pdf

132. Sangnier M. Essai de stérilité des préparations produites en lot : neutralisation du pouvoir inhibiteur de la croissance bactérienne de certains cytotoxiques par des agents de complexation [Internet]. Université de Bordeaux; 2020. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019731/document

133. Filaire E, Rochette V, Pierre E, Arethuse F, Champagnat P, Coppens P, et al. Microbial Contamination and Isolator Gloves: If It All Came Down to the Size of a Hole? PDA J Pharm Sci Technol. 26 déc 2024;78(6):699-706.

134. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). La fiche de données de sécurité - Brochure - ED 6483 [Internet]. 2022 [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ED%206483

135. laradioactivite.com [Internet]. 2025 [cité 11 nov 2025]. Dosimétrie - La mesure des doses. Disponible sur: https://laradioactivite.r.in2p3.fr/questionsdoses/dosimetrie

136. laradioactivite.com [Internet]. 2025 [cité 11 nov 2025]. Doses : limites légales - Une application du principe de précaution : des limites légales prudentes. Disponible sur: https://laradioactivite.r.in2p3.fr/questionsdoses/limitesdoses

137. Les cahiers de prévention - Guide Risques radioactifs et Radioprotection - Fiche 11 : La dosimétrie passive et active (opérationnelle) [Internet]. Disponible sur: https://fr.scribd.com/document/698424775/Fiche11-Dosimetrie-passive-et-active

138. CEA Dosimétrie [Internet]. [cité 11 nov 2025]. Dosimètre RPL. Disponible sur: https://dosimetrie.cea.fr/dosimetrie-externe/dosimetrie-individuelle/dosimetre-rpl

139. Rannou A. Surveillance et dosimétrie des travailleurs [Internet]. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN); 2019. Disponible sur: https://www.inrs.fr/dam/jcr:5bc5655a-1b3a-4d4f-89e3-7de4b010827c/Surveillance_dosimetrie_travailleurs_ARannou.pdf

140. Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Agents chimiques CMR - Réglementation [Internet]. 2022 [cité 11 nov 2025]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/risques/cmr-agents-chimiques/reglementation.html

141. Aupée O, Rizzo-Padoin N, Le Garlantezec P, Bohand X, Foehrenbach H, Laroche P. Aspects pratiques de radioprotection en radiopharmacie. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement [Internet]. Volume 70, Issue 4. sept 2009 [cité 11 nov 2025]; Disponible sur: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1775878509001398

142. PIERCAN. Système STIC - Changez facilement et rapidement vos gants et accessoires en toute sécurité [Internet]. Disponible sur: https://piercan.fr/.uploads/2024-04/5566_piercan_plaquette_stic_fr_2024-03-20_numeric-a363825a.pdf

143. PIERCAN. Innovation - R&D [Internet]. [cité 22 nov 2025]. Disponible sur: https://piercan.fr/a-propos-de-piercan/innovation-r-and-d/innovation

144. Système DPTE®-GLOVE [Internet]. [cité 22 nov 2025]. Disponible sur: https://www.getinge.com/fr/produits/dpte-glove/

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : PROFFIT
Prénom : Marie

Titre de la thèse : L'intégrité des isolateurs dans l'industrie pharmaceutique : problématiques et solutions face aux gants d'isolateur percés

Mots-clés : Isolateur, industrie pharmaceutique, intégrité, gants, étanchéité, stérilité, contamination, conditions aseptiques, technologie barrière

---

Résumé : Dans l'industrie pharmaceutique, la garantie de la bonne utilisation d'un isolateur de production en tant que technologie barrière repose sur la conservation de l'intégrité de celui-ci. Les gants permettent les manipulations au sein d'un isolateur, mais ils représentent également un élément fragile pour le maintien de l'intégrité de l'isolateur à cause d'évènements pour gants d'isolateur percés. Les problématiques dues à un gant percé sont liées au risque de contamination du produit lors de la production de médicaments stériles dans des conditions aseptiques, mais également liées au risque pour la santé des opérateurs face à la toxicité des produits manipulés. Face à ces problématiques, différentes stratégies peuvent être mises en place concernant les installations et équipements, et la méthodologie de contrôle d'intégrité des gants par exemple.

<u>Membres du jury</u> :

Présidente :
SIEPMANN Florence (Professeur de pharmacotechnie industrielle, UFR3S - Département de Pharmacie, Université de Lille)

Directrice de thèse :
SIEPMANN Florence (Professeur de pharmacotechnie industrielle, UFR3S - Département de Pharmacie, Université de Lille)

Membres extérieurs :
DI MARCO Cathy (Spécialiste Sénior Performance Qualité Formulation, GSK, Saint-Amand-les Eaux)
THOMAZEAU Marion (Pharmacienne titulaire, Pharmacie du centre CHAILLET-THOMAZEAU, Saint-Saulve)