

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025 / 2026

N° 9

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par : Monsieur Raphaël BOVEL.

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : 30/01/2026.

**Maîtrise et amélioration de l'intégrité des gants de confinement, en
environnement de remplissage aseptique. Approche appliquée à la technologie
barrière de type RABS.**

JURY

Président :

Madame MAUPOIL-DAVID Véronique, Pharmacien et Professeur en Pharmacologie, à la Faculté de Pharmacie Philippe Maupas de Tours.

Membres :

Madame CARLIER Lucie, Pharmacien Assurance qualité opérationnelle, au sein du laboratoire Delpharm Tours.

Madame PLOURDEAU Florette, Responsable Production répartition injectables & aseptiques, au sein du laboratoire Delpharm Tours.

Liste des enseignants



ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mise à jour – octobre 2025

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu	INRAE
Marie-Noëlle	INRAE
Nathalie	INRAE

Serment de GALIEN



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : Le 30 Janvier 2026.

L'étudiant
BOVEL Raphaël



Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Je souhaite tout d'abord adresser mes plus sincères remerciements à Madame Véronique Maupoil-David. Je vous remercie de m'avoir accompagné tout au long de mon parcours au sein de la faculté. Vous avez été doyenne durant mes études, nous avons eu l'occasion de travailler ensemble à l'issue de mes mandats associatifs au sein de l'ACEPT et de mon mandat d'élu à l'UFR. Vous avez pris le temps de me soutenir et de m'accompagner au fil de ces années, et c'est avec beaucoup d'émotion que nous les concluons aujourd'hui par cette thèse. Je vous remercie pour votre confiance et votre disponibilité. Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés. Je vous souhaite une retraite sereine et pleinement méritée.

Je remercie également Florette et Lucie, membres de mon jury, pour avoir accepté de participer à cette thèse. Merci pour votre investissement dans la relecture du manuscrit, pour votre écoute et votre bienveillance. Etant de nuit, je n'ai pas toujours le plaisir de vous croiser, mais nous travaillons ensemble chaque jour et il me tenait à cœur de vous remercier. Au-delà de cette thèse, le travail mené autour de ces brèches de gant a nécessité une analyse approfondie, une grande rigueur et une véritable maîtrise du sujet. Nous sommes aujourd'hui tout près d'aboutir. Un mot tout particulier pour Florette, qui s'apprête à vivre de nouvelles aventures : je te souhaite beaucoup de réussite et d'épanouissement pour la suite.

Je remercie Cédric, merci pour ta confiance, ton suivi et ton accompagnement dans la réalisation de cette thèse exigeante.

Un immense merci à mes parents, qui m'ont accompagné, soutenu et encouragé durant toutes ces années. Cette thèse est aussi la vôtre : elle est l'aboutissement d'un long parcours de formation et l'expression d'un métier qui me tient profondément à cœur.

Merci à mes frères et sœurs pour votre amour et votre soutien. Et aussi pour vos taquineries répétées sur le fait que je ne sois « toujours pas docteur » pendant toutes ces années, vous allez enfin pouvoir changer de refrain. Un clin d'œil spécial à mon petit frère Eliott, pour son écran de PC maudit, qui m'a lâché en plein milieu de la rédaction. Malgré cela, vous avez contribué, à votre manière, à l'histoire de cette thèse. Une pensée toute particulière à ma petite sœur Pénélope, que j'aime tant.

Merci à ma Clémence pour ta patience, ton soutien et ta présence à mes côtés durant ces années et tout au long de ce travail. Merci aussi d'avoir pris le temps, avec maman, de m'aider à relire et améliorer ce manuscrit.

Enfin, merci à mes amis, pour leur soutien, leurs encouragements et leur présence, qui m'ont permis d'avancer et de garder l'équilibre tout au long de cette aventure.

Table des matières

Liste des enseignants	2
Serment de GALIEN.....	5
Remerciements.....	6
Liste des abréviations	9
Liste des figures et tableaux.....	10
Introduction	11
Partie I – Cadre réglementaire, procédés de remplissage et émergence de la technologie barrière de type RABS.....	13
I. Évolution du cadre réglementaire conduisant à la technologie barrière RABS.....	13
1. Bonnes Pratiques de Fabrication.	13
2. Annexe 1 : Fabrication des médicaments stériles.....	17
3. Contamination Control Strategy.	18
4. Directives internationales ICH Q9/Q10.....	19
II. Les procédés de remplissage injectable liés la maîtrise du risque de contamination. 21	
1. Remplissage injectable stérile et aseptique : définition et particularité.....	21
2. Sources de contamination.....	23
III. Maîtrise de la stérilité : évolution des technologies de remplissage, stratégies de confinement et approche Quality Risk Management.	24
1. Remplissage conventionnel : limites et risques résiduels.....	24
2. Présentation des stratégies de confinement : Isolateurs & RABS.	24
3. Maîtrise de la stérilité, approche Quality Risk Management.	26
Partie II – Cas d’étude : maîtrise de la technologie RABS et de l’intégrité des gants.....	27
I. Evolution d’une ligne de remplissage conventionnel.	27
II. Mise en place d’un Restricted Access Barrier System (RABS).....	28
1. Technologie RABS.....	28
2. Gant de type Polyéthylène chlorosulfoné (CSM) en configuration 4/10 mm ⁶ ..	33
3. Rond de gant de type simple gorge.	37
III. Contrôle de la qualité et de l’intégrité des gants du RABS.	39
1. Typologie des contrôles réalisés sur les gants.	39
2. Découpage fonctionnel d’un gant.....	40
3. Contrôle qualité à réception des gants.	41
4. Contrôles d’intégrité.	43
5. Contrôle microbiologique de surface.....	50

6.	Maîtrise du système RABS : bilan et défaillance observée.	50
Partie III – Problématique industrielle : Récurrence de brèche en bordure de gant.		51
I.	Identification et typologie des brèches de gants.	51
1.	Les brèches de zone et de taille variable, peu fréquentes.	51
2.	Les brèches positionnées en bordure du gant, récurrentes.	52
II.	Analyse des causes probables, application de la méthode des 5M.	52
1.	Brèches variables - origine déterminée.	53
2.	Brèches typiques en bordure - origine non déterminée.	54
3.	Conclusion de l'analyse causale.	55
III.	Investigation technique et benchmark - brèches en bordure de gant.	56
1.	Objectifs et périmètre de l'investigation.	56
2.	Investigation gant : faiblesse et benchmark.	56
3.	Investigation Joint de montage : système de maintien.	63
4.	Investigation rond de gant : faiblesse et benchmark.	63
IV.	Mise en place d'un processus CAPA : essais rond de gant double gorge.	70
1.	Objectifs du plan d'action CAPA.	70
2.	Actions correctives : essais rond de gant double gorge.	71
3.	Déploiement du plan d'action.	71
4.	Définition des positions de gants d'essais.	72
5.	Evaluation du montage rond de gant double gorge.	74
6.	Evaluation de l'efficacité du nouveau rond de gant double gorge.	77
7.	Evaluation du maintien du nouveau rond de gant double gorge.	81
8.	Conclusion des essais et clôture du CAPA.	85
V.	Change Control, déploiement du rond de gant double gorge sur le RABS.	86
1.	Objectif du Change Control.	86
2.	Évaluation de l'impact et retour d'expériences.	86
3.	Adaptation spécifique du rond de gant en positions n°8, 9 et 10.	87
4.	Formation des opérationnels.	88
5.	Conclusion et mise en place des ronds de gant double gorge.	88
VI.	Discussions.	89
Bibliographie		91
Signature du Directeur de thèse.		Erreur ! Signet non défini.

Liste des abréviations

Abréviations	Significations
ALCOA	« Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate » — Attribuable, lisible, contemporain, original, exact
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
API	« Active Pharmaceutical Ingredient » — Principe actif
APS	« Aseptic Process Simulation » — Simulation de procédé aseptique
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CAPA	« Corrective And Preventive Actions » — Actions correctives et préventives
CC	« Change Control » — Gestion des changements
CCS	« Contamination Control Strategy » — Stratégie de maîtrise de la contamination
CSM	« ChloroSulfonated Polyethylene » — Polyéthylène chlorosulfoné
CTA	Cellule de Traitement d’Air
EMA	« European Medicines Agency »
EPDM	Éthylène-Propylène-Diène Monomère
FDA	« Food and Drug Administration »
GMP	« Good Manufacturing Practices » — Bonnes Pratiques de Fabrication
HVAC	« Heating, Ventilation and Air Conditioning »
ICH	« International Council for Harmonisation »
IPC	« In-Process Control » — Contrôle en cours de production
LAF	« Laminar Air Flow » — Flux d’air laminaire
PIC/S	« Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme »
PQS / SQP	« Pharmaceutical Quality System » — Système qualité pharmaceutique
QRM	« Quality Risk Management » — Gestion du risque qualité
POM-C	Polyoxyméthylène - copolymère
RABS	« Restricted Access Barrier System » — Système barrière à accès restreint
QI / QO / QP	Qualification d’Installation / Opérationnelle / Performance
OOT	« Out Of Trend » — Hors tendance
OOS	« Out Of Specification » — Hors spécification
ZAC	Zone à Atmosphère Contrôlée
NEP / CIP	Nettoyage En Place — « Cleaning In Place »
SEP / SIP	Stérilisation En Place — « Sterilization In Place »
SAL	« Sterility Assurance Level » – Niveau d’assurance de stérilité
HEPA	« High Efficiency Particulate Air »
RQP	Revue Qualité Produit
A3P	Association pour les Produits Propres et Parentéraux
DIB	Déchet Industriel Banal
ICR	« Immediate Contamination Recovery »

Liste des figures et tableaux

Tableau 01 : Comparaison ICH Q9 et Q10.....	20
Tableau 02 : Positionnement des gants du RABS.....	31
Figure 01 : Positionnement des gants sur le RABS.....	32
Figure 02 : Gant CSM 4/10 mm type « 97800 Y 9 E4 ».	35
Figure 03 : Schéma rond de gant, vue éclatée des sous-ensembles.....	37
Figure 04 : Système rond de gant version 1 simple gorge, EREA.....	38
Figure 05 : Technologie barrière gant / rond de gant / joint de montage.....	39
Figure 06 : Décomposition fonctionnelle du gant.....	41
Tableau 03 : Marquage gant PIERCAN.	42
Figure 07 : Etiquette de traçabilité de gant PIERCAN.....	42
Figure 08 : Testeur automatisé de gant GLT, EREA.....	44
Tableau 04 : Contrôle visuel renforcé des gants.....	47
Tableau 05 : Contrôle visuel des gants.....	48
Tableau 06 : Synthèse des contrôles d'intégrité.....	49
Tableau 07 : Brèches variables.....	51
Tableau 08 : Brèche bordure de gant.....	52
Tableau 09 : Synthèse des caractéristiques des brèches variables.....	54
Tableau 10 : Synthèse des caractéristiques des brèches typiques en bordure de gant.	55
Figure 09 : Fabrication des gants par trempage, PIERCAN.....	57
Tableau 11 : Panel de gants PIERCAN étudiés.....	61
Figure 10 : Comparatif des intervalles d'épaisseur du panel de gant PIERCAN étudié.....	62
Figure 11 : Tension en bordure de gant.....	64
Tableau 12 : Typologie de gorges rond de gant (V1 et V2).	67
Tableau 13 : Comparatif dimensionnel des gorges.....	68
Tableau 14 : Tension du gant en bordure en fonction du rond de gant.....	69
Tableau 15 : Survenue des brèches en bordure, par position de gant.....	72
Tableau 16 : Classification fréquence de survenue.....	73
Tableau 18 : Evolution survenue des brèches par position de gant.....	79
Tableau 19 : Evolution du maintien du gant, en fonction de la distance d'intervention.....	82
Tableau 20 : Evolution du maintien du gant, en fonction de l'angle d'intervention.....	83
Tableau 21 : Evolution du maintien du gant, sur le rond de gant double gorge.....	84
Figure 12 : Rond de gant double gorge en position n°8,9 et 10.....	87

Introduction

La fabrication des médicaments injectables stériles représente l'un des domaines les plus exigeants de l'industrie pharmaceutique. En raison de l'absence de barrière physiologique chez le patient et de l'administration directe dans le compartiment sanguin ou tissulaire, ces formes pharmaceutiques requièrent un niveau de maîtrise particulièrement élevé afin de garantir leur sécurité, leur qualité et leur efficacité. Toute contamination constitue un risque majeur pour le patient et peut avoir des conséquences cliniques graves.

Afin de répondre à ces enjeux, le cadre réglementaire international n'a cessé d'évoluer au fil des années. Les Bonnes Pratiques de Fabrication, et plus particulièrement l'Annexe 1 relative à la fabrication des médicaments stériles, imposent des exigences strictes en matière de prévention de la contamination. Ces exigences sont aujourd'hui renforcées par l'introduction de concepts transverses tels que la Contamination Control Strategy (CCS) et le Quality Risk Management (QRM), qui encouragent une approche globale, structurée et fondée sur l'analyse des risques tout au long du cycle de vie du produit et du procédé.

Dans ce contexte, les procédés de remplissage injectable, et en particulier les opérations aseptiques, sont reconnus comme des étapes critiques du processus de fabrication. L'intervention humaine y demeure l'une des principales sources potentielles de contamination, qu'elle soit microbiologique ou particulaire. La réduction de l'interaction directe entre l'opérateur et la zone critique constitue donc un levier majeur d'amélioration de la maîtrise de la stérilité.

Les technologies de confinement, telles que les isolateurs et les systèmes barrières à accès restreints (RABS), ont ainsi été développées pour répondre à cet objectif. Le RABS représente une solution intermédiaire entre les lignes conventionnelles ouvertes et les isolateurs, permettant de limiter les interventions humaines tout en conservant une certaine flexibilité opérationnelle. Toutefois, l'efficacité de cette technologie repose en grande partie sur l'intégrité de ses éléments constitutifs, notamment les gants de confinement, qui assurent la continuité de la barrière physique entre l'opérateur et le produit.

L'intégrité des gants constitue donc un point critique du système RABS. Toute défaillance, telle qu'une brèche peut compromettre la barrière de confinement et engendrer un risque de contamination du produit. Malgré la mise en place de contrôles qualité et de pratiques opératoires renforcées, des défauts peuvent être observés, soulevant des interrogations quant à l'adéquation du matériel utilisé, à la conception des systèmes de maintien et aux contraintes mécaniques induites lors des opérations.

C'est dans ce contexte que s'inscrit le présent travail, qui a pour objectif d'étudier l'évolution d'une ligne de remplissage injectable conventionnelle vers une technologie RABS, avec un focus particulier sur la maîtrise de l'intégrité des gants de confinement. À travers un cas d'étude industriel, cette thèse analyse une problématique industrielle de récurrence de brèches localisées en bordure de gant. Une analyse causale approfondie, fondée sur la méthode des 5M, a permis d'identifier les facteurs contributifs à l'origine de ces défauts.

Sur la base de cette analyse, un plan d'actions correctives et préventives (CAPA) a été défini puis mis en œuvre. Celui-ci comprend notamment l'analyse du type de gant utilisé, ainsi que l'évolution et le développement d'une nouvelle version du système de maintien, à savoir un rond de gant à double gorge.

L'objectif de ce travail est d'assurer la maîtrise globale du processus de fabrication des médicaments injectables au sein du RABS mis en œuvre, en s'appuyant sur une compréhension approfondie du fonctionnement du système et des défaillances observées. À partir de l'analyse des causes de brèches de gants, il vise à piloter l'évolution du dispositif RABS par la mise en place d'actions techniques ciblées, robustes et pérennes, destinées à réduire durablement le risque de perte d'intégrité de la barrière de confinement.

Cela s'inscrit dans une démarche industrielle structurée intégrant les exigences réglementaires, les principes de gestion des risques et les contraintes de conception des équipements (RABS, gants et ronds de gant). Il a pour finalité de renforcer la performance et la fiabilité du procédé de remplissage aseptique, afin de garantir la production de médicaments injectables conformes, sûrs, efficaces et de qualité.

Partie I – Cadre réglementaire, procédés de remplissage et émergence de la technologie barrière de type RABS.

I. Évolution du cadre réglementaire conduisant à la technologie barrière RABS.

1. Bonnes Pratiques de Fabrication.

a. Historique des Bonnes Pratiques de Fabrication.

Les Bonnes Pratiques de Fabrication¹ (BPF) constituent l'un des piliers fondamentaux de l'assurance qualité dans l'industrie pharmaceutique. Elles définissent le cadre réglementaire auquel doivent se conformer les établissements pharmaceutiques afin de démontrer leur capacité à fabriquer des médicaments répondant aux exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité, conditions essentielles à l'obtention et au maintien de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Historiquement, les Bonnes Pratiques de Fabrication ont émergé à la suite de plusieurs crises sanitaires majeures survenues au XX^e siècle, notamment :

- ❖ L'affaire de la thalidomide dans les années 1960, qui a mis en évidence l'importance du contrôle rigoureux de la fabrication et de la traçabilité des produits.
- ❖ Divers incidents liés à des contaminations microbiennes ou à des erreurs de production dans les années 1970 et 1980.

Ces événements ont conduit les autorités sanitaires à établir un cadre réglementaire harmonisé pour encadrer la fabrication des médicaments.

Aux États-Unis, les premières Good Manufacturing Practices (GMP) ont été publiées dès 1963 par la *Food and Drug Administration*. En Europe, un cadre équivalent s'est développé à partir des années 1970, avant d'être formalisé dans le Guide européen des Bonnes Pratiques de Fabrication. En France, le contrôle du respect de ces exigences relève de la compétence de l'*Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)*, autorité chargée notamment de l'inspection des sites de fabrication et de la surveillance du marché, en lien avec la délivrance et le suivi des AMM.

b. Champ d'action des Bonnes Pratiques de Fabrication

Les BPF, constituent les principes réglementaires destinés à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments.

Elles s'appliquent à toutes les étapes du cycle de vie du médicament, depuis la fabrication des matières premières jusqu'à la libération du produit fini. Ils ont pour objectif de garantir que les médicaments pharmaceutiques sont :

- ❖ Fabriqués de manière constante selon des normes de qualité appropriées.
- ❖ Conformes à leurs spécifications pharmaceutiques et à leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
- ❖ Sécurisés pour le patient en éliminant tout risque de contamination, de mélange ou d'erreur.
- ❖ Traçables tout au long de leur cycle de vie, depuis la réception des matières premières jusqu'à la distribution.

Ainsi les BPF reposent sur trois grands principes :

- ❖ La qualité ne se contrôle pas uniquement, elle se construit. La qualité doit être conçue et intégrée dès le développement du produit et du procédé, et non simplement testée a posteriori. Chaque étape de la fabrication doit être maîtrisée pour assurer la qualité finale du médicament.
- ❖ La prévention prime sur la détection. Les Bonnes Pratiques de Fabrication cherchent à éviter les défauts plutôt qu'à les identifier après coup.
- ❖ La traçabilité garantit la confiance. Chaque opération doit être documentée, datée et vérifiable. La documentation constitue une preuve objective du respect des exigences réglementaires.

Au sein du cadre européen, les BPF sont définies dans le Volume 4 du guide EudraLex², publié par la *Commission européenne* et mis en œuvre sous la supervision de l'*European Medicines Agency* (EMA). Il comprend quatre parties principales et plusieurs annexes :

- ❖ La Partie I, qui concerne les médicaments finis à usage humain et vétérinaire.
- ❖ La Partie II, relative aux substances actives (Active Pharmaceutical Ingredients – API).
- ❖ La partie III, relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication.
- ❖ La partie IV, relative aux Bonnes Pratiques de Fabrication spécifiques aux médicaments de thérapie innovante.
- ❖ Les Annexes, qui détaillent les exigences spécifiques à certains procédés (produits stériles, validation, radiopharmaceutiques, etc.).

La Partie I des Bonnes Pratiques de Fabrication constitue le socle du système de qualité pharmaceutique applicable à la fabrication des médicaments finis au sein de l'Union européenne. Elle repose sur une approche fondée sur la gestion du risque qualité (Quality Risk Management, QRM) et la promotion d'une culture qualité, afin de garantir que les

médicaments sont fabriqués et contrôlés de manière constante, conforme et reproductible selon des normes de qualité appropriées. Ces principes s'appliquent à l'ensemble des formes pharmaceutiques, ainsi qu'à tous les types de procédés, qu'ils soient automatisés ou manuels.

Structurée en neuf chapitres, la Partie I définit les exigences applicables à la production et au contrôle des médicaments. Elle constitue le cadre réglementaire de référence pour la maîtrise des risques de contamination, en particulier dans le contexte de procédés de remplissage mettant en œuvre des systèmes barrières de type RABS, équipés de gants de confinement.

❖ Chapitre 1 : Système qualité pharmaceutique.

Le Système Qualité Pharmaceutique (SQP), fondé sur les principes de l'ICH Q10, vise à garantir une fabrication des médicaments constante et maîtrisée. Il repose sur la planification, la mise en œuvre et le suivi de l'ensemble des activités qualités. Dans le cadre de l'utilisation d'un RABS, ce système est primordial pour la maîtrise du risque lié aux brèches de gant, notamment à travers la gestion des déviations, la conduite des investigations et la mise en œuvre d'actions correctives et préventives (CAPA). Toute brèche de gant est ainsi considérée comme un événement qualité devant être pleinement intégré au système qualité pharmaceutique.

❖ Chapitre 2 : Personnel.

Le personnel est un acteur clé du système qualité pharmaceutique. Ce chapitre définit les responsabilités et impose une formation initiale et continue adaptée aux activités réalisées, ainsi que des exigences strictes en matière d'hygiène et de comportement en zones classées. Dans le cadre de l'utilisation d'un RABS, ces exigences portent notamment sur les bonnes pratiques d'utilisation et de décontamination des gants, la maîtrise de la gestuelle et la réalisation des contrôles associés. Une formation insuffisante ou inadaptée peut ainsi constituer un facteur contributif à l'apparition de brèches de gants ou à leur non-détection.

❖ Chapitre 3 : Locaux et équipements.

Les locaux et équipements doivent être conçus, qualifiés et entretenus afin de minimiser les risques de contamination et d'erreur. Les équipements critiques font l'objet de qualifications (QI, QO, QP) et d'un suivi rigoureux tout au long de leur cycle de vie. Dans le cadre de l'utilisation d'un RABS, cela inclut la qualification du système dans son ensemble, notamment par la maîtrise et le maintien des conditions de classe A en zone critique.

❖ Chapitre 4 : Bonnes pratiques documentaires.

La documentation constitue le pilier de la traçabilité et de la conformité aux BPF. Elle doit respecter les principes ALCOA afin de garantir l'intégrité des données et permettre la reconstitution complète de l'historique des opérations. Ces exigences concernent notamment la traçabilité de l'utilisation des gants de RABS (numéro de lot, date d'installation, durée d'utilisation), ainsi que l'enregistrement des contrôles d'intégrités. Une documentation insuffisante compromettrait l'évaluation du risque associé au médicament produit.

❖ Chapitre 5 : Production.

Les opérations de production doivent être réalisées conformément aux procédures approuvées afin de garantir la maîtrise du procédé et la prévention des contaminations. En environnement RABS, les interventions en zone critique sont réalisées au moyen de gants dont l'utilisation est strictement encadrée. Toute brèche de gant survenant en cours de production est susceptible d'affecter l'état maîtrisé de la zone critique et doit être prise en compte dans l'évaluation de l'impact sur le produit.

❖ Chapitre 6 : Contrôle de la qualité.

Il définit les activités du service de contrôle qualité : échantillonnage, essai analytique, libération des lots, conservation des échantillons de référence. Chaque lot de produit fini doit être libéré par un Pharmacien qualifié, après examen complet de la documentation de fabrication et de contrôle.

❖ Chapitre 7 : Fabrication et analyse sous-traitées.

Toute activité sous-traitée doit être encadrée clairement les responsabilités des parties. Le donneur d'ordre demeure responsable de la qualité et doit évaluer et auditer régulièrement ses sous-traitants afin de vérifier leur conformité aux BPF. À ce titre, le fournisseur de gants du RABS est soumis à ces exigences et est susceptible d'être audité. L'évaluation et l'audit des sous-traitants contribuent à garantir la conformité des gants aux exigences BPF et, par conséquent, à maîtriser le dispositif utilisé en zone critique.

❖ Chapitre 8 : Réclamations et rappels.

Une brèche de gant peut être à l'origine d'une contamination et conduire à une réclamation ou à un rappel de lot. Ce chapitre souligne l'importance d'une détection précoce et d'une gestion rigoureuse des incidents pour protéger le patient.

❖ Chapitre 9 : Auto-inspections.

Les sites de production doivent réaliser régulièrement des auto-inspections afin d'évaluer leur conformité aux BPF. Les résultats doivent être documentés et suivis par la mise en œuvre de plans d'actions correctives. Cela permet notamment de vérifier l'efficacité des mesures de prévention et de gestion des brèches de gant, et contribuent à l'amélioration continue du système par l'identification des écarts, des dérives et des opportunités d'optimisation.

Ainsi les BPF constituent le socle réglementaire du système de gestion de la qualité pharmaceutique. Toutefois, si elles définissent les principes généraux applicables à toute fabrication de médicament, l'évolution des procédés, la sensibilité accrue des produits injectables et les attentes renforcées en matière de réduction des interventions humaines ont nécessité un approfondissement spécifique des exigences relatives au maintien de la stérilité.

C'est dans ce contexte que l'Annexe 1 s'inscrit dans la continuité des BPF, en resserrant le cadre autour de la fabrication des produits stériles. Elle introduit des attentes renforcées concernant la gestion proactive du risque et la culture qualité, tout en soulignant le rôle désormais central des technologies barrières pour limiter l'exposition du produit aux sources de contaminations extérieures.

Dans cette dynamique, ces technologies ne sont plus considérées comme de simples équipements, mais comme des leviers essentiels au cœur de la maîtrise de la contamination définie dans la Contamination Control Strategy (CCS), désormais exigée par l'Annexe 1. Cette stratégie impose d'identifier, d'évaluer et de documenter chaque source potentielle de contamination sur l'ensemble du procédé de fabrication du médicament stérile.

Au sein de cette stratégie, les interfaces physiques et en particulier l'intégrité des gants de ces systèmes deviennent un axe majeur de maîtrise du risque. Situés à l'interface entre l'opérateur et la zone de remplissage, les gants des dispositifs de confinement de type RABS (Restricted Access Barrier Systems) apparaissent simultanément comme un outil indispensable d'intervention et une voie de réduction du risque de contamination, dont la défaillance remet en cause la performance du procédé.

Ainsi, l'étude, la surveillance et l'amélioration de l'intégrité des gants de confinement s'inscrivent pleinement dans l'évolution réglementaire portée par les Bonnes Pratiques de Fabrication, précisée par l'Annexe 1 et structurée au sein de la Contamination Control Strategy.

2. Annexe 1 : Fabrication des médicaments stériles.

La nouvelle version de l'Annexe 1³, publiée en août 2022 et entrée en vigueur en août 2023, remplace celle de 2008 et constitue une refonte majeure du cadre réglementaire relatif aux produits stériles. Élaborée conjointement par l'Agence Européenne des Médicaments et l'organisation internationale *Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme* (PIC/S), elle vise à harmoniser les exigences internationales et à intégrer les évolutions technologiques liées à la production aseptique.

Son objectif principal est de promouvoir une approche globale et proactive de maîtrise du risque de contamination microbienne, particulière et pyrogénique, en cohérence avec la philosophie du Quality Risk Management (QRM). L'introduction de la Contamination Control Strategy en est l'illustration conceptuelle la plus marquante.

L'Annexe 1 met particulièrement l'accent sur la réduction des interventions humaines dans les zones critiques, identifiées comme l'une des sources majeures d'incertitude dans le maintien de la stérilité. Elle encourage pour cela l'adoption des technologies barrières type isolateurs et RABS combinée à l'automatisation et à des procédés fermés lorsque cela est possible.

Le remplissage aseptique des médicaments injectables représente l'une des opérations les plus critiques du procédé de fabrication stérile, en raison de l'impossibilité de stériliser le produit final après conditionnement primaire.

L'Annexe 1 insiste notamment sur les points suivants :

- ❖ La réduction des interventions humaines dans les zones critiques grâce à l'adoption de technologies barrières telles que les isolateurs ou les RABS, afin de limiter les contacts entre le personnel et le produit.

- ❖ Le recours à des systèmes fermés ou isolés, ainsi qu'à des procédés automatisés lorsque cela est possible.
- ❖ La mise en œuvre d'Aseptic Process Simulations (APS) représentatives, validées et périodiquement répétées.
- ❖ Un monitoring environnemental continu des zones de classe A, en matière de particules viables et non viables.
- ❖ Une surveillance et une validation rigoureuse des procédés, intégrant notamment la validation des agents de désinfection et des opérations de nettoyage.

Ces mesures visent à renforcer la maîtrise de la contamination au cœur du procédé aseptique, tout en assurant une traçabilité complète et une robustesse accrue du système qualité.

La révision de l'Annexe 1 marque ainsi une étape majeure dans l'évolution des Bonnes Pratiques de Fabrication appliquées aux produits stériles. En plaçant la stratégie de maîtrise de la contamination et la gestion du risque au centre du dispositif, elle favorise une culture qualité fondée sur la prévention, l'évaluation scientifique et l'amélioration continue des procédés aseptiques.

Ces exigences impactent directement la conception, la validation et l'exploitation des lignes de remplissage aseptique, renforçant la fiabilité du procédé et la confiance dans la qualité des produits destinés aux patients.

3. Contamination Control Strategy.

La Contamination Control Strategy (CCS) est une notion introduite et renforcée par la nouvelle Annexe 1. Il s'agit d'un référentiel propre à chaque site de production, décrivant de manière structurée et justifiée l'ensemble des mesures mises en œuvre pour prévenir, détecter et maîtriser les risques de contamination tout au long du procédé aseptique.

Historiquement, les actions de maîtrise de la contamination, bionettoyage, gestion des flux, surveillance environnementale, traitement de l'air, règles d'habillage, validation, étaient pilotées par différents services, parfois sans coordination globale. Cette fragmentation complexifiait les investigations (déviations, CAPA, change control) et limitait la visibilité sur les interactions entre procédés.

La Contamination Control Strategy répond à cette difficulté, elle vise à regrouper, harmoniser et piloter ces mesures dans une démarche cohérente, documentée et transverse en :

- ❖ Identifiant les points critiques de contamination associés au procédé, aux équipements, aux interventions humaines et aux utilités.
- ❖ Justifiant la pertinence des mesures de contrôle, de surveillance et de validation mises en place.

- ❖ Fournissant une vision globale et évolutive, revue périodiquement, communiquée et améliorée dans une logique de robustesse de l'assurance de stérilité.

Sa construction repose sur une connaissance approfondie du site, de ses procédés et des sources de contamination (micro-organismes, particules, endotoxines/pyrogènes).

Elle s'appuie notamment sur l'analyse des tendances (Hors tendance - OOT, Hors spécification - OOS), des investigations détaillées, la détermination des causes racines et la mise en œuvre d'actions correctives et préventives (CAPA).

Les éléments minimaux constitutifs de la Contamination Control Strategy sont listés dans l'Annexe 1, couvrant entre autres : la conception des installations, le personnel, les utilités, les fournisseurs, la validation des procédés, le nettoyage, la surveillance et les mécanismes de prévention. La maîtrise de la stérilité concerne l'intégralité du procédé de fabrication, elle ne peut se limiter ni à une étape finale, ni au seul contrôle du produit fini.

La rédaction de ce document implique l'ensemble des services du site, en mobilisant des compétences pluridisciplinaires. Elle s'appuie sur les recommandations de l'Annexe 1 mais peut également utiliser des cadres proposés par des organisations telles que l'*Association pour les Produits Propres et Parentéraux* (A3P).

En définitive, la Contamination Control Strategy offre une vision unifiée et proactive de la maîtrise de la contamination, permettant aux sites de prioriser les actions, d'orienter les investissements et d'améliorer la performance aseptique dans une logique continue.

La mise en œuvre d'une stratégie ne peut toutefois être pleinement efficace que si elle s'appuie sur un cadre méthodologique structuré de gestion du risque et d'amélioration continue, tel que défini par les directives internationales ICH (*Guides International Council for Harmonisation*).

4. Directives internationales ICH Q9/Q10

Les directives de l'organisation *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) en particulier ICH Q9 et ICH Q10, constituent les bases modernes du système qualité pharmaceutique et forment la structure de référence pour l'application des Bonnes Pratiques de Fabrication. Cette organisation a pour but d'harmoniser au niveau mondial les règles techniques et les pratiques pharmaceutiques.

L'ICH Q9⁴ définit le management du risque qualité (QRM) et fournit un cadre méthodique pour identifier, évaluer, maîtriser et réévaluer les risques susceptibles d'affecter la qualité du produit. Dans le contexte des procédés aseptiques, cette approche permet d'objectiver les risques liés aux interventions humaines, aux interfaces physiques et aux défaillances matérielles. À ce titre, l'intégrité des gants des systèmes barrières représente un risque identifié et quantifiable, dont les modes de défaillance peuvent être analysés selon ces principes (fréquence, détection, gravité).

L'ICH Q10⁵ renforce l'ensemble du dispositif en définissant un Système Qualité Pharmaceutique (SQP) intégré, couvrant le cycle de vie complet du produit et du procédé. Il positionne la gestion du risque comme élément central et transversal des processus

décisionnels, notamment pour la gestion des changements, le traitement des déviations, le pilotage de CAPA et la revue qualité produit. Dans cette perspective, le contrôle de l'intégrité des gants devient un élément du cycle de vie du système barrière : sélection du matériau, qualification initiale, optimisation de l'usage, surveillance, maintenance, changement maîtrisé et retour d'expérience.

Ainsi, ICH Q9 et ICH Q10 fournissent un cadre normatif et opérationnel qui dépasse la simple conformité technique. Ils imposent une démarche proactive, documentée et améliorée en continu, tout à fait alignée avec les enjeux liés à l'intégrité des gants dans les environnements aseptiques, enjeu critique car situé au point d'interface entre le procédé, l'équipement et l'opérateur. Le [tableau 01](#) résume ces deux approches.

	ICH Q9 Quality Risk Management	ICH Q10 Pharmaceutical Quality System
Objectif principal :	Identifier, évaluer, hiérarchiser et maîtriser les risques qualité impactant le produit.	Mettre en place un système qualité global, cohérent et piloté sur le cycle de vie du produit et du procédé.
Approche :	Basée sur la science, la probabilité, la gravité et la détectabilité des risques.	Basée sur la qualité intégrée, la gestion documentaire, la maîtrise du changement et l'amélioration continue.
Champ d'application :	Toutes les activités susceptibles d'influencer la qualité : procédés, équipements, interventions humaines, interfaces.	L'ensemble du cycle de vie : conception, qualification, exploitation, maintenance, changement, retrait.
Résultat attendu :	Réduction des risques, justification des choix techniques, priorisation des actions CAPA.	Système qualité robuste, traçable, évolutif et aligné avec les exigences réglementaires.
Lien avec les technologies barrières et l'intégrité des gants :	Analyse et maîtrise des risques liés aux interventions humaines et aux interfaces (rupture, perforation, contamination).	Gestion du cycle de vie des gants (qualification initiale, surveillance, changement, retour d'expérience).

Tableau 01 : Comparaison ICH Q9 et Q10.

Dans ce contexte réglementaire renforcé, les procédés de remplissage doivent être conçus et exploités en fonction de leur capacité à réduire l'exposition du produit aux sources de contamination.

II. Les procédés de remplissage injectable liés la maîtrise du risque de contamination.

1. Remplissage injectable stérile et aseptique : définition et particularité.

Le remplissage constitue l'une des étapes déterminantes du procédé de fabrication du médicament. Il repose sur la préparation séparée des éléments constitutifs du produit, suivi de leur assemblage dans des conditions strictement contrôlées :

- ❖ La solution médicamenteuse est filtrée, le plus souvent via une combinaison de filtres hydrophiles présentant une porosité terminale de 0,22 µm. Dans le cas de remplissage de médicament aseptique, cette filtration est dite stérilisante.
- ❖ Les articles de conditionnement primaire (flacons, ampoules, bouchons, seringues, cartouches, etc.) sont nettoyés et peuvent être stérilisés selon le type de médicament rempli.

Ainsi, le remplissage de la solution, puis la fermeture de son contenant primaire (par scellage ou sertissage), est réalisé dans un environnement classé afin d'isoler la préparation et de préserver sa stérilité.

Pour maintenir des conditions appropriées, les équipements sont soumis à un bionettoyage rigoureux, et l'ensemble des cuveries, circuits et lignes de transfert fait l'objet de cycles de nettoyage en place (NEP/CIP) et de stérilisation en place (SEP/SIP).

La maîtrise de la stérilité globale est donc essentielle pour garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament destiné au patient.

Selon les BPF et les référentiels internationaux, un médicament stérile doit être exempt de micro-organismes viables, avec un niveau d'Assurance de Stérilité $\leq 10^{-6}$ (SAL). Ce niveau correspond à la probabilité qu'une unité de produit contienne un micro-organisme viable après stérilisation. Il implique une réduction d'au moins 6 log de la charge microbienne initiale.

Le remplissage stérile et le remplissage aseptique se distinguent par la manière dont la stérilité est obtenue et maintenue. Les deux approches poursuivent le même objectif : un produit final exempt de micro-organismes mais reposent sur des stratégies de maîtrises différentes.

Le choix du procédé dépend principalement des propriétés physico-chimiques du produit, du principe actif et des excipients, qui déterminent la possibilité ou non d'une stérilisation terminale. Il existe également des approches semi-aseptiques ou combinées, adaptées aux contraintes spécifiques de certaines formulations.

a. Remplissage stérile : approche fondée sur la stérilisation terminale.

Le procédé de remplissage stérile, ou stérilisation terminale, repose sur le principe selon lequel le produit est rempli, scellé dans son conditionnement final, puis soumis à un traitement de stérilisation destiné à éliminer toute charge microbiologique résiduelle.

Les techniques les plus couramment utilisées reposent sur la chaleur humide, notamment l'autoclavage à 121 °C pendant un temps défini, mais des alternatives existent (chaleur sèche, rayonnements ionisants, gaz stérilisants), en fonction de la nature du produit et des matériaux.

Bien que le remplissage soit réalisé dans un environnement contrôlé et monitoré, c'est la stérilisation finale qui garantit l'élimination des contaminants potentiellement introduits au cours du processus. Cette approche offre le niveau d'Assurance de Stérilité (SAL) le plus élevée, généralement $\leq 10^{-6}$, ce qui en fait la méthode la plus robuste sur le plan microbiologique.

Toutefois, le remplissage stérile présente des limites importantes : il ne peut être utilisé qu'avec des produits et matériaux compatibles avec le traitement de stérilisation. De nombreuses substances actives biologiques, solutions thermosensibles, formes pharmaceutiques sensibles ou dispositifs combinés ne supportent pas les conditions extrêmes de température, de pression ou de rayonnement appliqués lors de la stérilisation terminale.

Dans ces situations, une alternative doit être mise en œuvre : le procédé de remplissage aseptique, dans lequel la stérilité du produit est assurée non pas par une étape finale, mais par le maintien de conditions aseptiques tout au long du procédé.

b. Remplissage aseptique : approche de prévention absolue.

Le remplissage aseptique repose sur le maintien permanent de l'asepsie, définie comme l'ensemble des mesures destinées à empêcher l'introduction de micro-organismes dans le produit, ses composants ou son environnement. Dans la majorité des cas, chaque élément (solution, composants, matériaux) est stérilisé séparément, puis assemblé dans un environnement de classe A sous flux d'air unidirectionnel avec un filtre de type HEPA (High Efficiency Particulate Air), généralement au sein d'une zone ambiance de classe B.

Cependant, l'absence de stérilisation terminale rend tout écart irréversible, conférant à cette étape un niveau de risque élevé. La maîtrise du procédé repose simultanément sur :

- ❖ Un environnement contrôlé, validé et monitoré en continu.
- ❖ Des équipements conçus pour minimiser les risques (design hygiénique, matériaux adaptés, inerties thermiques maîtrisées).
- ❖ Un contrôle strict du facteur humain (habillage, qualification, formation, gestuelle et comportement).

Afin de garantir la stérilité du lot, le procédé intègre un système qualité renforcé : simulation de remplissage aseptique, monitoring environnemental continu, validation des flux d'air, des nettoyages et des interventions humaines.

L'évolution des technologies pharmaceutiques a progressivement transformé la manière de réaliser le remplissage aseptique. Alors que les salles propres à flux laminaire constituaient historiquement la norme, les systèmes barrières, tels que les RABS et les isolateurs, se sont imposés comme solutions de référence pour réduire les interventions humaines — principale source de contamination résiduelle identifiée dans les enquêtes d'écarts aseptiques.

2. Sources de contamination.

Dans un procédé de remplissage stérile ou aseptique, la contamination peut provenir de multiples sources et prendre différentes formes. On distingue principalement la contamination particulaire non viable, constituée de particules inertes, et la contamination microbiologique viable ou dérivée du vivant.

La contamination particulaire non viable regroupe des éléments tels que des fibres, poussières, fragments de matériaux, résidus d'usure mécanique ou particules issues des surfaces et des équipements. Bien que considérées comme inertes, ces particules constituent un double risque pour le patient. D'une part, elles peuvent provoquer des réactions inflammatoires, des phénomènes d'irritation ou d'obstruction des tissus et des voies d'administration ; dans certains cas, notamment pour les particules de verre ou métalliques, elles peuvent entraîner des lésions graves pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital. D'autre part, elles peuvent jouer le rôle de vecteur pour des micro-organismes, en facilitant leur transport et leur introduction dans le produit, ce qui augmente indirectement le risque de contamination microbiologique.

La maîtrise de cette contamination repose notamment sur la conception des équipements, la qualité du bionettoyage, le contrôle des flux d'air et la limitation des frottements, mouvements et manipulations en zone critique.

La contamination microbiologique correspond à l'introduction de bactéries, spores, levures ou pyrogènes. Les sources sont variées (air, surfaces, matériaux, équipements), mais l'opérateur est identifié comme le principal vecteur en environnement aseptique. Les mouvements, le port de vêtements, la respiration, ou une mauvaise gestuelle peuvent générer et disséminer des micro-organismes ou des particules.

Dans l'ensemble, ces contaminants viables comme non viables peuvent compromettre la stérilité du produit et constituer un risque pour le patient. Leur prévention repose sur une maîtrise rigoureuse de l'environnement et des équipements, ainsi que sur la réduction des interventions humaines au plus près de la zone de remplissage.

Face à ces niveaux de risques différenciés, des stratégies technologiques de confinement se sont développées pour réduire l'exposition du médicament au risque de contamination.

III. Maîtrise de la stérilité : évolution des technologies de remplissage, stratégies de confinement et approche Quality Risk Management.

1. Remplissage conventionnel : limites et risques résiduels.

Historiquement, les lignes de remplissage conventionnel également appelées lignes ouvertes ont constitué la norme dans l'industrie pharmaceutique pour la production de médicaments stériles ou aseptiques. Ce type d'installation assure le remplissage du médicament injectable dans un environnement contrôlé, où la zone de remplissage critique est de classe A et protégée par un flux d'air laminaire (LAF) unidirectionnel filtré HEPA, au sein d'une zone d'ambiance de classe B. Ce dispositif vise à isoler la zone de remplissage des sources extérieures de contamination et à assurer une atmosphère maîtrisée autour du produit exposé.

Cependant, ce modèle présente une limite structurelle majeure : il demeure fortement dépendant de l'intervention humaine. En phase de production, des manipulations directes sont fréquemment requises (réglages, prélèvements, remplacement de matériel). Ces interventions impliquent l'ouverture de la cartérisation et sont susceptibles de perturber la laminarité du flux d'air. En l'absence de barrière physique entre l'opérateur et le produit, la protection repose essentiellement sur la discipline d'asepsie, la qualité de l'habillement et la maîtrise comportementale du personnel, constituant ainsi un risque résiduel intrinsèque.

Malgré une qualification rigoureuse du personnel et l'application de procédures strictes, la rupture du flux d'air unidirectionnel demeure l'un des principaux facteurs de contamination sur les lignes conventionnelles de remplissage. La proximité de l'opérateur avec la zone critique augmente significativement la probabilité d'introduction de contaminants viables ou non viables.

Pour ces raisons, ce type de ligne n'est plus considéré comme optimal dans le contexte actuel de maîtrise du risque microbiologique. L'Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication recommande désormais le recours à des systèmes barrières, tels que les RABS ou les isolateurs, afin de réduire au maximum l'exposition du produit aux sources de contamination et de limiter les interactions directes entre l'opérateur et la zone critique.

2. Présentation des stratégies de confinement : Isolateurs & RABS.

Les technologies de confinement assurent un contrôle optimisé de la zone critique de remplissage en garantissant un environnement maîtrisé pour protéger le produit. Certaines installations sont également conçues pour préserver la sécurité de l'opérateur, notamment lors du remplissage de produits dangereux pour l'homme. Ainsi le choix entre isolateur et RABS dépend principalement du niveau d'étanchéité recherché, en relation avec les caractéristiques du produit fabriqué.

a. Remplissage sous isolateur : approche de confinement total.

Les isolateurs représentent aujourd'hui l'une des solutions les plus abouties en matière de maîtrise des risques de contamination, conformément aux exigences renforcées de l'Annexe 1. Leur principe repose sur un confinement total et étanche de la zone critique de classe A, assurant une séparation physique intégrale entre l'opérateur et le produit, ainsi qu'une isolation complète vis-à-vis de la zone en ambiance, généralement de classe C ou D. Selon l'objectif recherché, le système peut être exploité en surpression, afin de garantir la protection du produit et du médicament vis-à-vis de l'environnement extérieur, ou en dépression, afin d'assurer la protection de l'opérateur lors de la manipulation de produits dangereux.

Les interventions nécessaires sont réalisées exclusivement au travers de gants intégrés à la paroi de l'isolateur, à l'instar des RABS, mais dans un environnement entièrement clos, sans possibilité d'ouverture en cours de production. Cette conception garantit une robustesse microbiologique élevée, très peu dépendante de l'activité humaine, et confère aux isolateurs un niveau de maîtrise des risques nettement supérieur.

Comparativement aux RABS, dont ils partagent les exigences de qualité de conception et de fabrication, l'étanchéité renforcée des isolateurs permet d'atteindre un niveau de stérilité hautement reproductible. Les opérations se déroulent dans une enceinte de classe A, sous flux d'air unidirectionnel, et bénéficient le plus souvent de systèmes de décontamination automatisés (notamment par peroxyde d'hydrogène vaporisé), offrant une efficacité microbiologique élevée et des cycles standardisés.

Outre la protection du produit, cette technologie assure également une protection accrue de l'opérateur, en particulier lors de la manipulation de produits à risques (toxiques, microbiologiques ou à potentiel reprotoxique / cytotoxique). En contrepartie, les isolateurs présentent une flexibilité opérationnelle plus limitée et impliquent un investissement technique, logistique et économique important, tant en phase de conception qu'en exploitation.

b. Remplissage sous RABS : confinement partiel et accès restreint.

À la différence de l'isolateur, le RABS constitue une solution intermédiaire, modulaire et flexible, reposant sur une barrière rigide à accès restreint, mais non totalement confinée. Positionné entre la salle propre conventionnelle et l'isolateur, il permet d'améliorer la protection du produit en limitant les interactions directes avec l'opérateur, tout en facilitant son intégration dans des infrastructures existantes.

Sur le plan technique, le RABS repose sur une zone de remplissage critique de classe A, implantée dans une zone d'ambiance de classe B, sous flux d'air unidirectionnel et en pression positive, afin de compenser l'absence d'étanchéité complète. Les gants intégrés constituent l'interface critique pour les interventions et répondent à des exigences de conception et de maîtrise équivalentes à celles des isolateurs de même classification. Toutefois, la possibilité d'ouverture du système, selon la conception, rend la maîtrise du comportement opérateur et le respect strict des procédures essentiels à la performance du dispositif.

Contrairement aux isolateurs, les RABS ne disposent pas de processus de décontamination automatisé. La décontamination est manuelle, elle implique une rigueur accrue dans la l'exécution, ainsi qu'une surveillance renforcées des étapes critiques.

Moins contraignant qu'un isolateur, le RABS peut être intégré sur une ligne de remplissage existante, en s'appuyant notamment sur la centrale de traitement d'air (CTA) en place, avec un investissement technique et économique plus modéré. Il constitue ainsi un compromis pertinent entre niveau de stérilité, flexibilité opérationnelle et maîtrise des coûts, tout en restant conforme aux exigences réglementaires applicables.

De manière générale, les systèmes barrières, qu'il s'agisse des isolateurs ou des RABS, répondent aux exigences de maîtrise du risque imposées par l'Annexe 1. Bien qu'ils offrent des niveaux de confinement distincts, leur objectif commun est de réduire l'exposition du produit aux interventions humaines et aux sources potentielles de contamination. Leur performance repose sur la maîtrise des interfaces critiques, au cœur de la démarche de Quality Risk Management, visant à identifier, évaluer et contrôler les risques susceptibles d'affecter la qualité du produit.

3. Maîtrise de la stérilité, approche Quality Risk Management.

Dans le contexte des exigences renforcées, la maîtrise de la stérilité s'inscrit dans une démarche proactive structurée autour du Quality Risk Management (QRM). La stérilité n'est plus uniquement assurée par la conformité des équipements ou les contrôles finaux, mais par l'anticipation, l'évaluation et la maîtrise des risques tout au long du cycle de vie du procédé aseptique.

L'ensemble des éléments constitutifs du processus : système barrière, environnement classé, qualification des équipements, interventions humaines, sont désormais considérés comme une source potentielle de risque. Dans ce cadre, les interfaces physiques occupent une place centrale. Les gants, situés à l'interface directe entre l'opérateur et la zone critique, représentent un maillon essentiel de la maîtrise du risque, leur intégrité conditionnant directement la performance microbiologique et particulière du procédé.

La survenue de brèches de gant sur le RABS permet d'illustrer cette problématique. Conformément aux principes du QRM, ces événements ont été déclarés et analysés dans le cadre du processus de gestion des anomalies, afin d'en identifier les causes racines. Les conclusions de ces investigations ont conduit à la mise en œuvre d'actions correctives et préventives (CAPA), ainsi qu'à l'ouverture d'un Change Control visant le déploiement de solutions durables.

Cette démarche illustre pleinement l'objectif du QRM : transformer un événement indésirable en levier d'amélioration continue, pour renforcer durablement la maîtrise de la stérilité.

Partie II – Cas d'étude : maîtrise de la technologie RABS et de l'intégrité des gants.

I. Evolution d'une ligne de remplissage conventionnel.

La ligne de remplissage injectable étudiée était une ligne conventionnelle de remplissage d'ampoules, utilisée exclusivement pour du remplissage stérile. Le terme conventionnel désigne une ligne de remplissage dépourvue de système barrière physique. La maîtrise de la stérilité repose alors principalement sur la performance de l'environnement contrôlé. Dans cette configuration, la zone de remplissage correspond à une zone critique de classe B, elle-même située au sein d'une zone ambiance de classe C.

Ce type d'installation implique un monitoring continu des particules et de la contamination microbiologique, ainsi qu'une maîtrise rigoureuse des flux d'air unidirectionnel et des interventions humaines. La réduction des mouvements, l'application stricte des procédures d'habillage et la discipline comportementale constituent des éléments essentiels pour garantir la stérilité du procédé et du produit fini.

Le processus de remplissage s'appuie sur un ensemble d'équipements automatisés destinés à assurer le conditionnement d'ampoules injectables. Les ampoules utilisées sont des modèles à col ouvert, obtenues par transformation de cannes de verre sous l'effet de torches à flamme. Cette ouverture permet le lavage et le remplissage des ampoules sans étape préalable d'ouverture sur la ligne, facilitant ainsi la production en continu.

Pour cette ligne de remplissage, le flux de traitement de l'ampoule se décompose comme cela :

- ❖ Zone de préparation – Classe D : Les ampoules ouvertes sont acheminées en zone de préparation pour y être lavées puis séchées. Une fois propres, elles traversent un tunnel de chauffe afin d'être débarrassées de toute charge pyrogénique.
- ❖ Zone de remplissage – Classe B au sein d'une zone d'ambiance de classe C : Les ampoules dépyrogénéisées sont convoyées vers l'entrée de la remplisseuse. Par un enchaînement mécanique automatisé, elles sont successivement positionnées, remplies puis scellées. Cette étape constitue la partie la plus critique du procédé, où la maîtrise de l'environnement et des interventions humaines est déterminante.
- ❖ Zone de contrôle et de stockage – Classe C puis non classée : Après scellage, les ampoules quittent la zone critique pour être dirigées en classe C puis en zone non classée, où elles sont inspectées, contrôlées et stockées dans l'attente des étapes suivantes de mirage, contrôle de l'intégrité, étiquetage, conditionnement secondaire, libération, logistique.

En reprenant les éléments évoqués précédemment, le remplissage conventionnel ne dispose pas de système barrière permettant de limiter l'exposition du produit aux interventions humaines et aux sources externes de contamination au sein de la zone critique de remplissage.

Dans le cadre de l'application de l'Annexe 1, la ligne a fait l'objet, en 2023, d'un projet de modernisation intégrant un système RABS, afin d'aligner le niveau de maîtrise sur les exigences réglementaires actuelles. Cette évolution a également permis de faire évoluer la ligne de remplissage stérile (classe B en ambiance C) vers un remplissage aseptique, avec une évolution de la zone critique en classe A au sein d'une zone d'ambiance de classe B (A dans B).

L'intégration du RABS améliore significativement la maîtrise du risque microbiologique et renforce la flexibilité industrielle de la ligne, permettant d'élargir le panel de médicaments injectables produits et de répondre plus efficacement aux enjeux de santé publique.

II. Mise en place d'un Restricted Access Barrier System (RABS).

Pour assurer une maîtrise optimale de la technologie barrière de type RABS, il est essentiel d'en considérer l'intégration dans sa globalité. Le RABS correspond à la mise en place d'une cartérisation complète autour de la remplisseuse, jouant le rôle de barrière physique. Il se compose également de deux sous-ensembles : les gants et les ronds de gants, qui assurent la séparation entre la zone critique et l'opérateur lors des opérations de remplissage. Ainsi, trois dimensions sont abordées : le RABS en tant que dispositif global, le type de gant utilisé, ainsi que le système de maintien par rond de gant.

1. Technologie RABS.

L'installation d'un RABS (Restricted Access Barrier System) présente deux avantages majeurs pour cette ligne de remplissage.

Sur le plan réglementaire, cette technologie permet de répondre aux exigences renforcées de maîtrise du risque, telles que définies par la nouvelle Annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Elle s'inscrit dans la stratégie de réduction des interventions humaines en zone critique et dans l'obligation d'utiliser des moyens de confinement adaptés pour limiter tout risque de contamination du produit.

Sur le plan technique et industriel, l'introduction d'un RABS permet l'évolution du type de remplissage stérile conventionnel en un processus de remplissage aseptique mieux contrôlé, grâce à la mise en place d'une barrière physique protectrice, d'un accès restreint et d'une meilleure intégrité de l'environnement de travail.

Cette évolution favorise la protection du produit, renforce la robustesse du procédé et permet d'assurer une conformité durable aux standards pharmaceutiques actuels, en anticipant les attentes futures en matière de qualité et de sécurité du médicament.

a. RABS de type passif / ouvert.

L'intégration de ce système barrière constitue une étape majeure dans la modernisation de la ligne de remplissage. Le choix, en 2023, d'un RABS ouvert et passif résulte d'une volonté d'améliorer la maîtrise de l'environnement aseptique tout en préservant la flexibilité opérationnelle du procédé.

Ce dispositif renforce la séparation physique entre l'opérateur et la zone critique tout en maintenant un flux laminaire continu, garantissant ainsi une protection optimale du médicament. Cette installation s'inscrit dans une démarche globale d'amélioration continue de la qualité et de conformité réglementaire.

Afin de mieux comprendre ce choix technologique, il est important de maîtriser les caractéristiques techniques du RABS de type ouvert et passif mis en place :

- ❖ RABS de type ouvert : ce dispositif assure le confinement de la zone critique de classe A. Sa spécificité réside dans la circulation de l'air : le flux unidirectionnel traverse la zone critique puis s'évacue vers la zone ambiance de classe B au travers d'une ouverture située à la base de la cartérisation, garantissant le passage de l'air sans générer de turbulences. Contrairement au RABS de type fermé qui assure une séparation complète du produit vis-à-vis de l'opérateur, notamment lors de la manipulation de substances dangereuses. Le RABS de type ouvert maintient une interaction contrôlée avec l'environnement de la salle.
- ❖ RABS de type passif : ce dispositif ne dispose pas d'une cellule de traitement d'air dédiée. Il repose sur le flux généré par la cellule de traitement d'air (CTA) de la salle pour assurer la protection de la zone de classe A. Il est dit « passif » car il exploite le traitement d'air existant, à l'inverse d'un RABS de type actif qui intègre son propre système de filtration, plus coûteux et plus complexe à installer.

L'installation d'un RABS ouvert et passif présente ainsi plusieurs avantages techniques, économiques et opérationnels. Sur le plan technique, il constitue une solution intermédiaire entre une ligne conventionnelle et un isolateur, grâce à l'ajout d'une cartérisation complète autour de la zone critique. Cette configuration forme une barrière physique vis-à-vis de la zone de classe B tout en maintenant un flux unidirectionnel continu.

Sur le plan industriel, cette technologie est moins coûteuse, plus rapide à déployer et plus simple à exploiter qu'un isolateur ou qu'un RABS actif, tout en offrant un niveau de protection élevé. Elle conserve par ailleurs une bonne ergonomie et une flexibilité d'utilisation, notamment pour lors des interventions en production, de réglage ou de maintenance.

L'un des atouts majeurs de cette technologie hybride réside dans la présence de gants intégrés, permettant d'intervenir en zone critique sans ouverture du système et garantissant la séparation constante entre l'opérateur et le produit. Lors de la conception du RABS, une attention particulière a été accordée au positionnement des gants afin d'optimiser l'ergonomie, la sécurité des manipulations et la qualité des interventions réalisées.

b. Typologie d'intervention et positionnement des gants.

Le positionnement des gants lors de l'installation d'un RABS constitue un élément déterminant pour garantir l'efficacité et la performance de la ligne de remplissage. La conversion d'une ligne conventionnelle, initialement conçue pour des interventions « à porte ouverte », impose en effet une reconfiguration complète des accès et des modes opératoires, afin de permettre un travail optimal dans un environnement restreint, confiné et protégé par une barrière physique.

Le positionnement des gants doit permettre la réalisation de l'ensemble des opérations et interventions nécessaires sans compromettre la performance du système barrière. Il doit donc concilier accessibilité, ergonomie, sécurité et maintien de la séparation physique entre l'opérateur et le médicament, tout en limitant les risques d'introduction de contaminants. Ainsi, le positionnement des gants doit répondre à plusieurs exigences opérationnelles majeures qui sont catégorisées ainsi :

- ❖ Opérations de maintenance : La ligne étant conçue pour différents formats d'ampoules (1, 2, 5 et 10 ml), les interventions de maintenance exigent une accessibilité permanente pour manipuler, ajuster, monter ou démonter les éléments de format avec précision, sans rupture de barrière physique.
- ❖ Opérations de production : Le processus de remplissage mobilise de nombreux matériels (pompes, aiguilles, tuyaux, nourrices, outils, filtres). Les gants doivent permettre des interventions routinières telles que le montage du matériel, les contrôles quotidiens, les réglages de paramètres et les prélèvements microbiologiques.
- ❖ Zone d'intervention : L'ensemble du processus de remplissage, montage du matériel, chargement des ampoules, réglages, vérification des sécurités, requiert une visibilité maximale et une intervention sur tous les angles de la remplisseuse. Le positionnement doit donc assurer une couverture homogène et continue de toute la zone critique.
- ❖ Distance, amplitude et contraintes d'interventions : La longueur, l'épaisseur et l'élasticité des gants influencent l'efficacité et le confort des manipulations. Leur implantation doit être compatible avec la gestuelle opératoire, la force appliquée et l'amplitude requise, tout en s'adaptant aux gabarits variés de techniciens.

En tenant compte de ces exigences opérationnelles, les principales interventions réalisées sur la ligne ont été regroupées en six catégories distinctes. Le positionnement final des gants a été établi en intégrant les spécificités de chacune de ces interventions, en particulier la zone, la distance, et l'amplitude de mouvement requise, afin de garantir leur exécution sans compromettre l'intégrité du système.

Ainsi, trois paramètres sont indispensables pour définir le positionnement des gants :

- ❖ Zone d'intervention : détermine l'implantation du gant selon les phases du processus (sortie tunnel, entrée ampoules, remplissage, scellage, montage).
- ❖ Distance d'intervention : conditionne le nombre de gants et leur espacement, une longue distance requiert souvent des gants positionnés en vis-à-vis.
- ❖ Amplitude d'intervention : influe sur le nombre et la disposition des gants, une zone avec forte amplitude de mouvement nécessite généralement un nombre de gants plus important pour garantir confort et efficacité.

L'ensemble permet de maîtriser à la fois l'ergonomie et la performance opérationnelle de chaque intervention. Le [tableau 02](#) illustre la stratégie de positionnement des gants selon la typologie d'intervention.

Type d'intervention		Zone d'intervention	Distance d'intervention	Amplitude d'intervention	Définition positionnement des gants
1	Chargement des ampoules	Sortie tunnel / entrée remplisseuse	20 à 80 cm	Amplitude large de droite à gauche.	1 / 2 / 3 / 4
2	Intervention sur le matériel. Type montage.	Avant / arrière remplisseuse	40 à 80 cm	Amplitude large, principalement en vis-à-vis.	5 / 6 et 8 / 9 / 10
3	Vérification sécurités pharmaceutiques	Avant remplisseuse	60 cm	Intervention de face, sur deux zones.	5 / 6
4	Réglages format	Avant remplisseuse	20 à 80 cm	Amplitude large de droite à gauche.	5 / 6 / 7
5	Scellage	Avant remplisseuse isolée	30 cm	Intervention de face limitée.	7
6	Transfert matériel répartition	Arrière remplisseuse isolée	40 à 80 cm	Intervention à gauche.	11

Tableau 02 : Positionnement des gants du RABS.

La prise en compte de l'ensemble de ces exigences a conduit à une répartition optimisée de onze gants disposés tout autour du RABS, garantissant une accessibilité complète à la zone critique et facilitant les interventions de maintenance et de production, tout en préservant l'intégrité de la barrière de confinement.

Le positionnement final des 11 gants est défini de manière stratégique en tenant compte des contraintes opérationnelles propres à chaque type d'intervention. Il est illustré dans la *figure 01* (taille de gant non à l'échelle sur la figure), et se décline comme suit :

- ❖ Les gants en position 1, 2, 3 et 4 couvrent la zone de chargement des ampoules, depuis la sortie du tunnel chaud jusqu'à l'entrée de la remplisseuse.
- ❖ Les gants en position 5 et 6 couvrent l'entrée du poste de remplissage, depuis l'arrivée des ampoules jusqu'aux aiguilles. Ils couvrent également une partie du montage du matériel de répartition (tuyaux et aiguilles).
- ❖ Le gant en position 7 couvre la zone de scellage, zone qui est cartérisée pour contenir les flammes de scellage.
- ❖ Les gants en position 8, 9 et 10 couvrent sur l'arrière du RABS et permettent le montage du matériel de répartition (pompes et tuyaux, nourrice).
- ❖ Le gant en position 11 couvre la trappe arrière dédiée au chargement du matériel en zone de classe A.

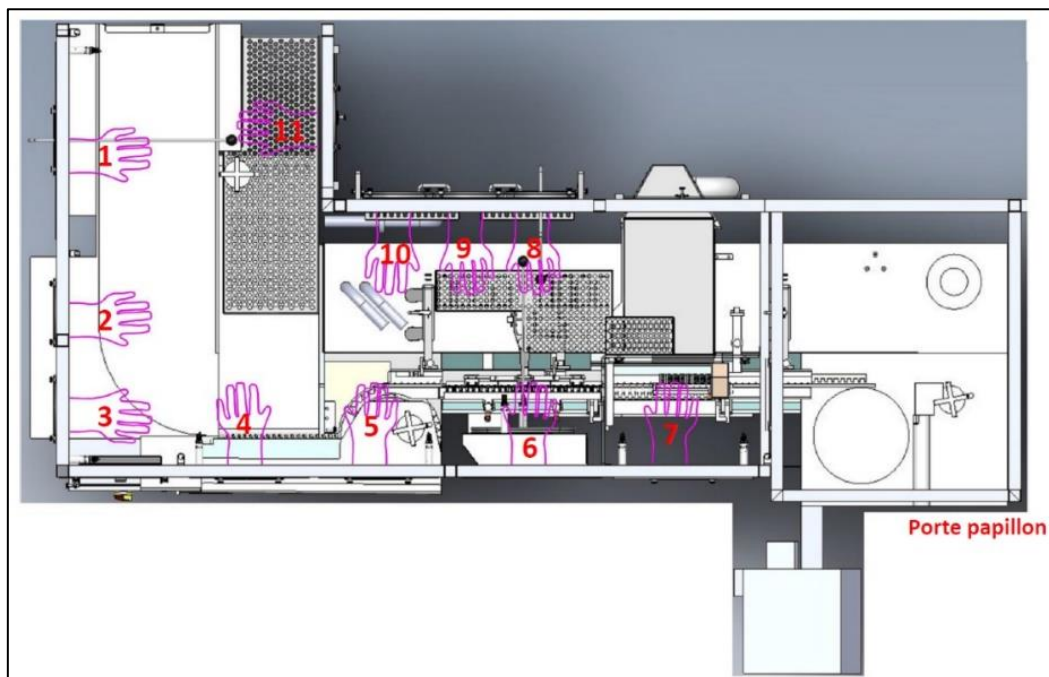


Figure 01 : Positionnement des gants sur le RABS.

Le positionnement des gants sur le RABS résulte directement de l'analyse des conditions opérationnelles identifiées lors de la transformation de la ligne. La prise en compte des besoins propres aux opérations de production et de maintenance a permis d'établir une cartographie fonctionnelle des accès, en corrélant chaque type d'intervention à sa zone de travail spécifique.

Cette démarche a également conduit à différencier les zones nécessitant des manipulations fréquentes de celles associées à des interventions plus ponctuelles. Le positionnement des gants n'est donc pas uniforme : il est optimisé en fonction de la nature des opérations, de leur fréquence et du niveau d'accessibilité requis. Cet ajustement a pour objectif de garantir l'efficacité des interventions tout en maintenant en permanence l'intégrité de la barrière aseptique, sans compromis ni pour le produit, ni pour l'opérateur.

Cette méthodologie a permis de définir de manière structurée le positionnement final des onze gants sur le RABS, en reliant chaque intervention à son accès dédié, à sa fréquence d'utilisation, ainsi qu'aux caractéristiques techniques du gant nécessaire. Elle assure ainsi une accessibilité optimale aux zones critiques, limite les croisements de flux et réduit les contraintes ergonomiques pour les opérateurs. Le dispositif obtenu renforce la maîtrise opérationnelle du procédé tout en garantissant un niveau élevé de protection aseptique sur l'ensemble du processus de remplissage.

2. Gant de type Polyéthylène chlorosulfoné (CSM) en configuration 4/10 mm⁶.

Après avoir défini l'installation du RABS et le positionnement des gants en fonction des besoins opérationnels, il est indispensable de s'intéresser aux caractéristiques techniques des gants, car ceux-ci constituent le point critique de l'interface entre l'homme et le produit. Soumis à des contraintes mécaniques et chimiques répétées, ils jouent un rôle central dans le maintien des conditions stériles de la zone de remplissage.

La maîtrise de leur intégrité est donc déterminante : toute brèche peut compromettre la qualité et la sécurité du produit, exposer le patient à un risque sanitaire et conduire à la non-conformité du lot. L'analyse des paramètres techniques, matériau, résistance mécanique, épaisseur, longueur, compatibilité avec les procédés de désinfection et stérilisation garantit l'adéquation entre le gant et ses conditions d'utilisations, tout en assurant la performance, la durabilité et la maîtrise du système barrière.

a. Caractéristiques techniques du gant sélectionné.

Les gants installés sur le RABS ont été développés par l'entreprise PIERCAN, l'un des acteurs de référence dans la fabrication de gants pour boîtes à gants, type système barrière. Ils sont conçus en polyéthylène chlorosulfoné (CSM), un élastomère synthétique utilisé dans les

secteurs pharmaceutiques, médicaux et nucléaires, choisi pour ses propriétés de résistance et sa compatibilité avec les environnements à atmosphère contrôlée.

Issu de la chloration et de la sulfonation du polyéthylène, le polyéthylène chlorosulfoné présente d'excellentes propriétés chimiques, mécaniques et thermiques, qui en font un matériau particulièrement adapté aux procédés industriels de remplissage de par :

- ❖ Une résistance élevée aux agents chimiques (oxydants, acides, bases).
- ❖ Une stabilité thermique de -20 °c à 120 °c.
- ❖ Une résistance aux rayonnements ionisants (gamma, bêta).

Ces caractéristiques permettent une absence d'interaction avec les produits remplis dans les médicaments, ainsi qu'une compatibilité avec les procédés courants de décontamination et de stérilisation (vapeur, radiations, peroxyde d'hydrogène, UV). Elles en font un matériau fiable pour assurer la protection du produit et du personnel lors des interventions en zone.

Il reste toutefois incompatible avec certains solvants chlorés ou aromatiques, tels que le perchloroéthylène ou le chloroforme, susceptibles de provoquer une dégradation prématurée. Ce risque demeure négligeable dans le cadre du procédé étudié, ces solvants ne sont pas utilisés sur la ligne de remplissage étudiée.

Sur le plan mécanique, le polyéthylène chlorosulfoné offre une élasticité et une souplesse favorisant la maniabilité et la précision des gestes dans un espace restreint. Le modèle sélectionné d'une épaisseur nominale de 4/10 mm présente :

- ❖ Une résistance à la rupture supérieure à 18 mpa.
- ❖ Un allongement à la rupture dépassant 300 %.
- ❖ Une résistance à la perforation supérieure à 30 N.

Cet équilibre entre robustesse, durabilité et dextérité constitue un prérequis essentiel pour assurer la fiabilité des interventions quotidiennes en production tout en garantissant la protection du produit.

Ces gants répondent aux exigences les plus élevées en matière d'Equipement de Protection Individuel (EPI). Ils sont classés en catégorie III, niveau requis pour les risques graves ou irréversibles, et sont conformes aux normes européennes :

- ❖ EN 388 – résistance mécanique.
- ❖ EN 374-1 – protection contre les produits chimiques et micro-organismes.
- ❖ EN 421 – protection contre rayonnements ionisants et contamination radioactive.

D'un point de vue industriel, ce type de gants présente une forte adaptabilité selon le système barrière utilisé et le niveau de protection recherché. Cette modularité permet d'ajuster les caractéristiques du gant aux contraintes spécifiques de chaque installation et aux besoins opérationnels de production.

Dans le cadre du projet, et à la suite de l'analyse des besoins identifiés pour cette ligne de remplissage, la configuration sélectionnée est illustrée dans la *figure 02* et répond aux spécifications suivantes :

- ❖ Taille de gant : 9 (taille moyenne).
- ❖ Main : Ambidextre.
- ❖ Forme de Bras : Conique Rond.
- ❖ Longueur : 800 mm (gamme fournisseur comprise 750 et 900 mm).
- ❖ Epaisseur nominale : 4/10 mm (gamme fournisseur comprise 3/10 et 6/10 mm).
- ❖ Diamètre du bourrelet de fixation : 300 mm (gamme fournisseur comprise 136 à 350 mm).
- ❖ Bourrelet de fixation : 5 mm.
- ❖ Couleur : Blanc intérieur et extérieur.

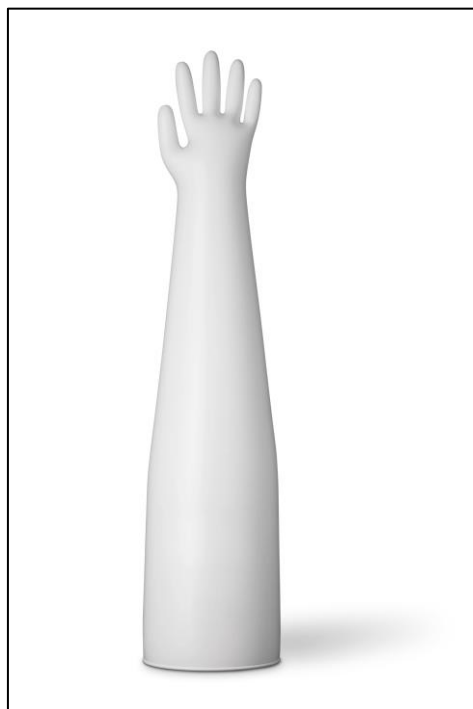


Figure 02 : Gant CSM 4/10 mm type « 97800 Y 9 E4 ».

La version sélectionnée du gant est fournie décontaminée et détalquée. Une version stérile par rayonnement gamma est également disponible, permettant une installation directe sur le système barrière sans étape préalable de nettoyage ou de stérilisation. Cette option représente un gain de temps significatif et réduit le risque de contamination lors de la mise en place, mais présente un surcout et un délai d'approvisionnement plus long lors de l'achat.

Concernant la gestion des déchets, ce type de gant n'est pas intégré aux filières de recyclage existantes et sont classés comme Déchets Industriels Banals (DIB). Ils ne présentent aucun danger dans les conditions d'utilisations sur cette ligne de remplissage.

Ces spécifications permettent de définir les conditions optimales de stockage, d'utilisation, de stérilisation et de décontamination, afin d'assurer la maîtrise des processus liés aux gants, de garantir leur intégrité et, par conséquent, les performances du système barrière

L'ensemble de ces caractéristiques techniques justifie le choix d'un gant pleinement adapté aux interventions en milieu aseptique et restreint, offrant un compromis équilibré entre ergonomie, sécurité et durabilité.

b. Contrôle qualité des gants, après fabrication chez le fournisseur PIERCAN.

D'un point de vue qualité, PIERCAN garantit les gants fabriqués grâce à un dispositif de contrôle⁷ rigoureux appliqué à chaque étape, depuis la réception des matières premières jusqu'à l'expédition du produit fini. Dans un premier temps, les matières premières sont contrôlées à réception afin de vérifier leur conformité au cahier des charges.

Au cours de la production, les paramètres physico-chimiques sont suivis par le laboratoire de contrôle qualité, tandis que les paramètres de trempage font l'objet d'une vérification par les opérateurs. En complément, les gants sont régulièrement soumis à des essais réalisés par des laboratoires indépendants, afin de confirmer la conformité des performances annoncées.

Enfin, chaque gant est soumis à un contrôle final en cinq étapes comprenant la vérification de :

- ❖ La longueur du gant : 800 mm [+/- 20 mm].
- ❖ Du diamètre du bourrelet : 5 mm [+/- 1 mm].
- ❖ De l'épaisseur en cinq points du gant : 4/10 mm [mini 3/10 mm, maxi 6.5/10 mm].
- ❖ De la conformité visuelle avec un contrôle à 100 %.
- ❖ De l'intégrité visuelle également réalisé avec un contrôle à 100 %.

Une fois ces contrôles effectués, le gant est marqué pour assurer sa traçabilité complète. Ce processus de contrôle permet de garantir un niveau élevé de fiabilité lors de l'utilisation des gants sur les systèmes barrières pharmaceutiques.

Toutefois, pour assurer pleinement l'efficacité du dispositif, la performance du gant dépend également de la qualité de son système de maintien. Cette interface, assurée par le rond de gant, joue un rôle déterminant dans le maintien, l'intégrité, et la stabilité mécanique du système barrière.

3. Rond de gant de type simple gorge.

Les ronds de gants utilisés sur les systèmes RABS⁷ ont été développés par l'entreprise EREA Pharma, société française spécialisée dans la conception d'équipements pour environnements classés pharmaceutiques et biopharmaceutiques. L'entreprise intervient notamment dans la fabrication d'isolateurs, de systèmes RABS, de lignes de remplissage aseptique et de solutions associées telles que les chariots de transfert ou dispositifs à flux laminaire.

Dans le cadre de sa gamme de technologies de confinement, EREA Pharma a conçu un dispositif spécifique de maintien et d'intégration des gants, appelé « rond de gant ». Ce composant occupe une place essentielle dans l'interface entre l'opérateur et l'environnement confiné, en assurant simultanément l'ergonomie de manipulation et le maintien des conditions lors du processus de remplissage aseptique.

Le rond de gant, fabriqué en Polyoxyméthylène - copolymère (POM-C), offre d'excellentes propriétés d'usinage, une grande robustesse mécanique et une durabilité élevée, en faisant un matériau particulièrement adapté aux contraintes industrielles. Ce dispositif se positionne sur la cartérisation du RABS et constitue la barrière finale du système. Il est composé de deux sous-ensembles, présentés dans la *figure 03*, fixés de part et d'autre de la cartérisation afin d'assurer le maintien du gant et de garantir l'intégrité du système barrière.

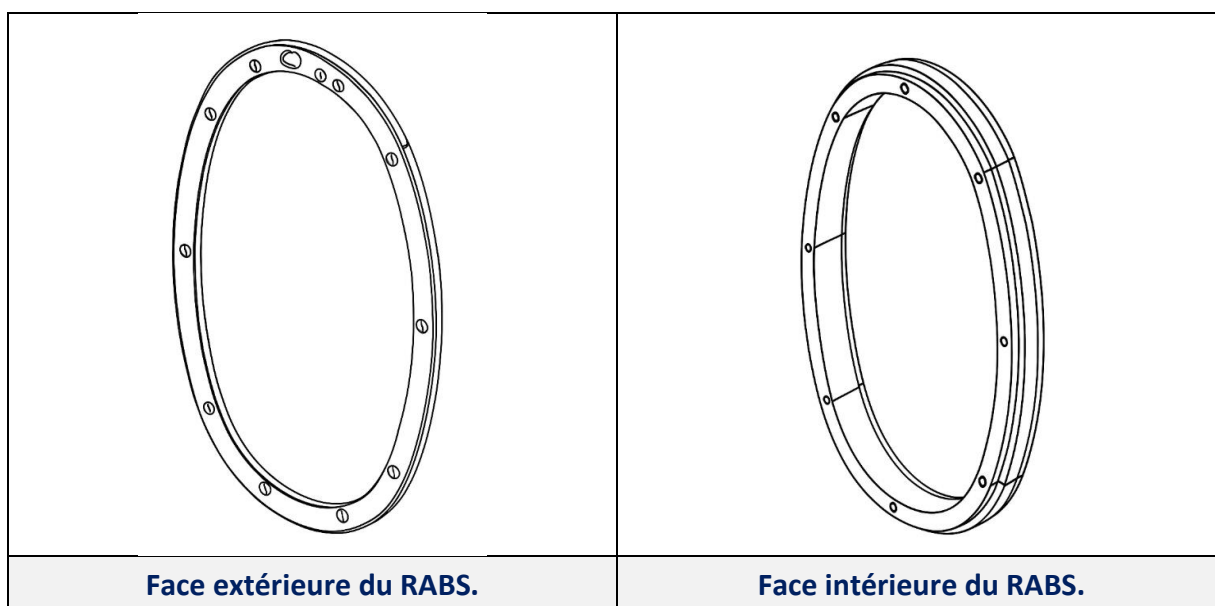


Figure 03 : Schéma rond de gant, vue éclatée des sous-ensembles.

Le rond de gant présente une géométrie ovoïde, spécifiquement développée pour garantir une stabilité mécanique optimale et empêcher toute rotation du dispositif une fois installé.

Lors de son usinage, il a été développé avec une simple gorge permettant d'assurer le maintien du gant sur le système. L'ensemble, illustré dans la *figure 04*, garantit un maintien sécurisé après la mise en place d'un joint de montage. Cette gorge assure l'intégration simultanée du bourrelet du gant et du joint, permettant ainsi une fixation fiable et durable.

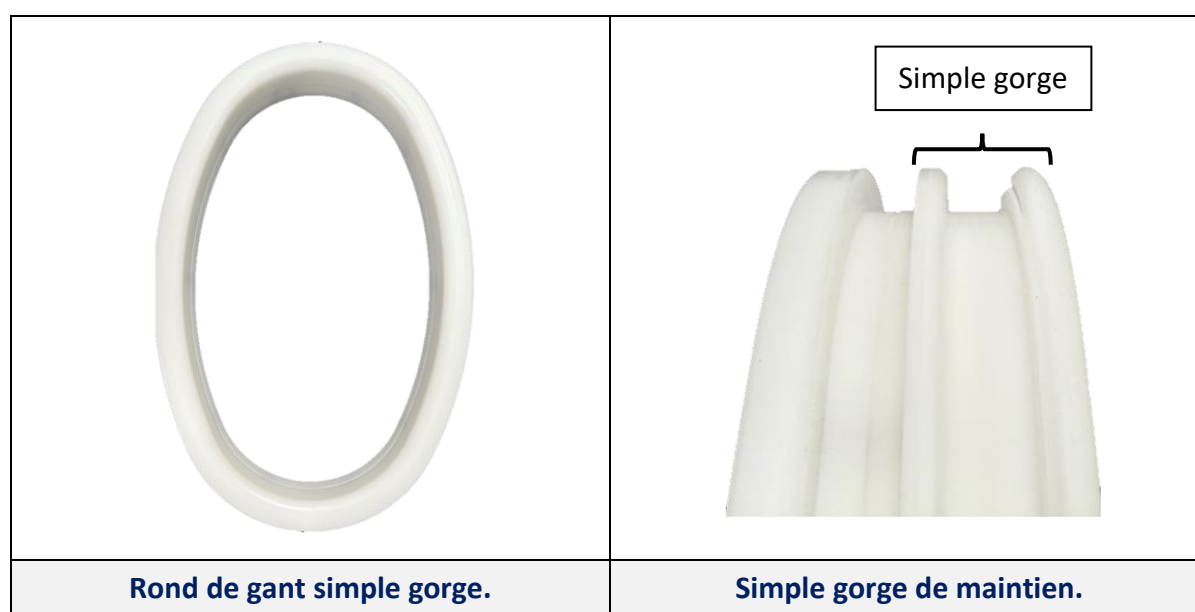


Figure 04 : Système rond de gant version 1 simple gorge, EREA.

Le positionnement du gant s'effectue lors de l'insertion du bourrelet périphérique dans la gorge du rond de gant, grâce à leur diamètre identique de 300 mm, qui permet un ajustement précis dans l'usinage prévu à cet effet.

Un joint torique en éthylène-propylène-diène-monomère (EPDM), appelé joint de montage, d'un diamètre intérieur de 275 mm, est ensuite positionné autour du gant à l'intérieur de la gorge. En raison de son diamètre inférieur, ce joint exerce une pression continue sur le gant, assurant son maintien ferme, stable et étanche dans le logement du rond de gant.

L'assemblage du système « gant / rond de gant / joint de montage » est représentée dans la *figure 05*.



Figure 05 : Technologie barrière gant / rond de gant / joint de montage.

De par sa conception, ce dispositif contribue directement au principe fondamental du RABS, puisqu'il participe à l'établissement de la barrière de confinement entre l'opérateur et l'environnement de remplissage stérile. La maîtrise de ses caractéristiques techniques ainsi que des modalités d'assemblage de l'ensemble gant / rond de gant constitue un prérequis essentiel à la compréhension du fonctionnement du dispositif barrière.

Cependant, au-delà de l'installation initiale du RABS et de la maîtrise technique du type de gant et du système de maintien sélectionné, le maintien du confinement exige une vérification rigoureuse et régulière de l'état fonctionnel du dispositif. Cette exigence conduit naturellement à aborder les contrôles associés à l'intégrité des gants du RABS.

III. Contrôle de la qualité et de l'intégrité des gants du RABS.

1. Typologie des contrôles réalisés sur les gants.

Dans le cadre de l'exploitation du RABS installé sur cette ligne, la qualité des médicaments produits repose sur l'association entre l'efficacité du système barrière et le maintien de l'intégrité des gants, qui en constituent l'interface critique. Afin d'assurer une maîtrise optimale du risque de contamination, il est indispensable de mettre en œuvre un ensemble de contrôles systématiques visant à détecter toute défaillance susceptible de compromettre l'intégrité du système.

Cette section présente les principes, méthodes, fréquences et objectifs qualité associés aux différents contrôles réalisés tout au long du cycle de vie des gants, depuis leur réception et leur stockage jusqu'à leur installation, leur période opérationnelle et les contrôles post-intervention.

À cette fin, plusieurs catégories de contrôles sont mises en œuvre en routine, incluant des contrôles à réception, des contrôles d'intégrité des gants et des contrôles microbiologiques.

Comme pour tout processus qualité, le personnel en charge de ces contrôles est formé à la réalisation des vérifications documentaires, des contrôles et des prélèvements associés.

L'articulation de ces contrôles permet d'assurer le maintien de l'intégrité du système barrière, contribuant directement à la qualité des médicaments produits.

2. Découpage fonctionnel d'un gant.

La maîtrise opérationnelle des contrôles réalisés sur les gants nécessite au préalable de comprendre les interactions entre le gant et son environnement. L'approche retenue consiste à définir un découpage fonctionnel, facilitant l'identification des zones critiques et permettant de structurer les contrôles d'intégrité associés.

Le gant sélectionné, d'une longueur de 800 mm, est ainsi réparti en quatre parties fonctionnelles, dont l'analyse constitue le fondement de la stratégie de contrôle d'intégrité visant à limiter le risque de brèche. Ainsi :

- ❖ Les doigts et espaces interdigitaux constituent la zone de contact principale avec le matériel et les outils. Ils sont les plus exposés aux sollicitations mécaniques et répétées, notamment frottements, pressions et manipulations fines.
- ❖ La main, incluant la paume et le poignet, représente la zone de préhension assurant la mobilité et la transmission des mouvements nécessaires à la dextérité de l'opérateur.
- ❖ La manchette forme la zone de longueur du gant, garantissant l'amplitude suffisante pour atteindre les zones éloignées et réaliser les interventions jusqu'à 80 cm de profondeur dans le RABS.
- ❖ Le tour de gant, ou rond de gant, constitue la zone de fixation assurant le maintien et l'intégrité du gant sur son port, point critique pour la continuité du système barrière.

Le découpage fonctionnel du gant est présenté dans la *figure 06*.

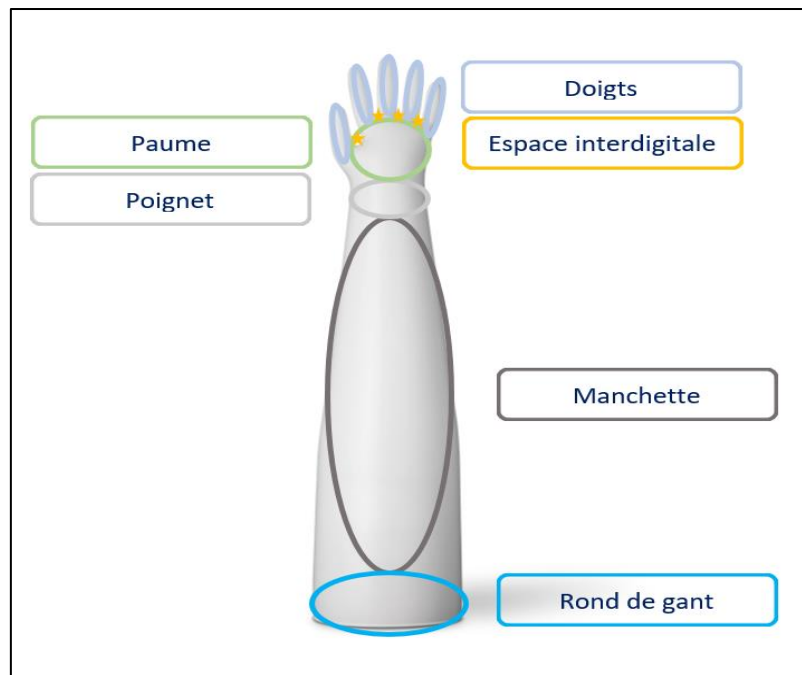


Figure 06 : Décomposition fonctionnelle du gant.

L'identification de ces différentes zones permet de comprendre les contraintes mécaniques et fonctionnelles auxquelles le gant est soumis. Cette segmentation facilite la mise en œuvre de méthodes de contrôle d'intégrité ciblées, adaptées à la nature des sollicitations subies par chaque surface.

3. Contrôle qualité à réception des gants.

Lors de la réception des gants, et préalablement avant toute mise en service, une vérification documentaire est réalisée afin de contrôler leur conformité aux exigences définies lors de l'installation sur le RABS. Cette étape vise à comparer les caractéristiques techniques des gants reçus avec celles définies, garantissant que les gants installés répondent strictement aux besoins opérationnels et aux exigences de maîtrise du risque de contamination.

Les paramètres tels que l'épaisseur du matériau, la longueur du gant ou la nature de la matière revêtent une importance particulière, dans la mesure où ils influencent directement la sécurité et la qualité des opérations de production. Par exemple :

- ❖ L'utilisation d'un gant trop court augmente le risque de désolidarisation et limite l'accessibilité lors d'interventions nécessitant une portée étendue, comme le montage du matériel de répartition.
- ❖ L'utilisation d'un gant présentant une épaisseur excessive peut réduire la dextérité et compromettre la réalisation de réglages fins ou de vérifications indispensables.

- ❖ L'utilisation d'un matériau inadapté peut conduire à une dégradation prématurée lors des cycles de décontamination ou à une résistance mécanique insuffisante, augmentant ainsi la probabilité d'apparition d'une brèche.

Ainsi à réception, l'opérateur procède au contrôle des documents de traçabilité, incluant notamment le certificat fournisseur, et l'étiquette d'identification du gant présentée dans la *figure 07*, afin de vérifier systématiquement le type, la longueur ainsi que l'épaisseur du gant livré, en comparaison avec les spécifications techniques définies dans le *tableau 03*.

	Forme	Longueur	Matière	Epaisseur	Diamètre
Marquages gant	97	800	Y	E4	5
Spécifications techniques	-	800 mm	CSM	4/10 mm	5 mm

Tableau 03 : Marquage gant PIERCAN.

Le marquage « 97800 Y E4 5 » correspond aux spécifications techniques du gant. Chaque élément du code renvoie directement aux caractéristiques du modèle ; par exemple, le marquage « 97800 Y E4 5 » indique respectivement une longueur de 800 mm, une matière de type CSM, une épaisseur de 4/10 mm et un diamètre de 5 mm.

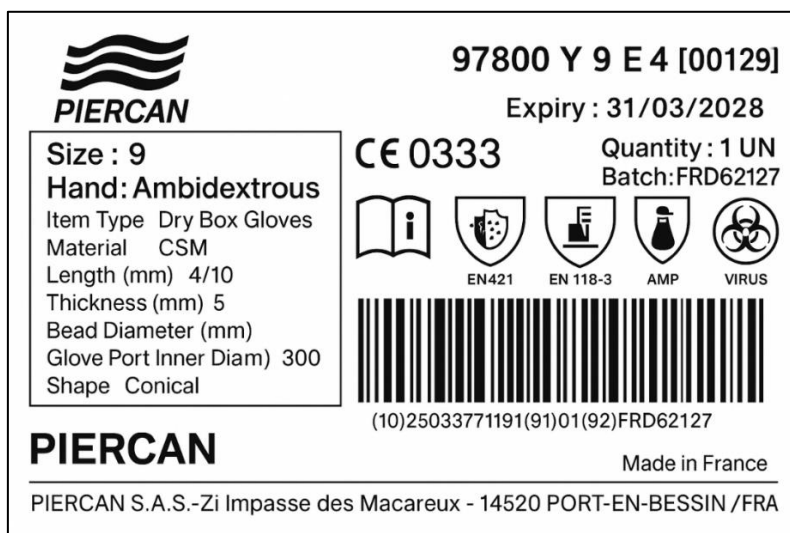


Figure 07 : Etiquette de traçabilité de gant PIERCAN.

La vérification inclut également la vérification de la date d'expiration fournie par le fabricant. Pour ce type de gants, la durée de conservation spécifiée par le fournisseur est de trois ans à compter de la date de fabrication. Toutefois, dans le cadre de la gestion interne, la durée d'utilisation opérationnelle est limitée à un an aux vues des contraintes d'utilisations exercés sur les gants.

Il est donc impératif que la période de validité restante soit d'au minimum un an au moment de leur installation sur le RABS. L'opérateur s'assure ainsi de la validité de la date d'expiration en contrôlant le marquage effectué par le fabricant.

Les informations collectées lors de la réception permettent d'établir, pour chaque gant, une fiche de vie garantissant une traçabilité interne complète et individualisée. Lors de l'enregistrement, un numéro d'identification interne à deux composantes [X.n] est attribué à chaque gant :

- ❖ X : correspond au positionnement du gant sur le RABS. Cette valeur, comprise entre 1 et 11, indique la position définitive du gant sur l'équipement.
- ❖ n : correspond au numéro de version du gant associé à cette position. Cette valeur, comprise entre 0 et n, augmente de 1 à chaque remplacement du gant sur la même position.

À titre d'exemple, le cinquième gant installé sur la position 8 portera le numéro d'identification 8.5.

Cette identification unique permet de localiser précisément chaque gant lors des opérations de montage, de démontage et de contrôle. Elle constitue un élément essentiel de traçabilité, notamment en cas d'anomalie, puisqu'elle permet d'associer sans ambiguïté un gant à sa position et à sa fonction spécifique sur le RABS.

Une fois l'étape de vérification et d'enregistrement finalisée, le gant peut être préparé en vue de sa mise en service. Le certificat fournisseur est systématiquement joint à la fiche de vie, assurant une traçabilité complète du gant depuis sa fabrication jusqu'à son installation.

4. Contrôles d'intégrité.

Le maintien de l'intégrité constitue un enjeu majeur concernant la maîtrise du risque tout au long de leur cycle de vie du gant. Afin d'assurer un suivi rigoureux de leur état fonctionnel, trois niveaux de contrôles complémentaires sont mis en œuvre à des moments clés :

- ❖ Contrôle automatisé effectué à une fréquence mensuelle.
- ❖ Contrôle visuel renforcé avant et après les opérations de production.
- ❖ Contrôle visuel réalisé après utilisation.

Ensemble, ces dispositifs de contrôle permettent de détecter tout type de brèche et ainsi de garantir la conformité et la continuité des opérations de remplissage. Les sections suivantes détaillent successivement chacun de ces contrôles.

a. Contrôle automatisé de l'intégrité.

Le contrôle automatisé de l'intégrité des gants constitue l'élément essentiel de la stratégie de maîtrise du risque de brèche. Il garantit une vérification à la fois objective, reproductible et indépendante de l'opérateur, en assurant le contrôle de l'étanchéité des gants. Réalisé mensuellement, ce test de fuite permet de confirmer l'absence de défaut susceptible de compromettre la fonction barrière du système.

L'opération est effectuée en dehors des périodes de production, lorsque la zone est en état de repos. Cette condition rend possible l'ouverture du RABS, assurant ainsi l'accès nécessaire aux gants pour la réalisation du test.

Le contrôle est réalisé à l'aide d'un dispositif automatisé appelé GLT (Glove Leak Tester), illustré dans la [figure 08](#), et installé au niveau du rond de gant. Le GLT est équipé d'un système de joint d'étanchéité qui se gonfle une fois en position, garantissant le maintien optimal de l'ensemble et préservant l'intégrité du montage durant toute la durée du test.



Figure 08 : Testeur automatisé de gant GLT, EREA.

Le contrôle repose sur la mesure du maintien de la pression à l'intérieur du gant et se déroule selon plusieurs phases successives :

- ❖ Étape 1 : L'opérateur positionne l'appareil dans le gant à tester, l'engage en butée dans le rond de gant, puis active le système de gonflement du joint d'étanchéité.
- ❖ Étape 2 : L'appareil initie le processus automatisé de contrôle en insufflant le gant jusqu'à atteindre une pression prédéfinie de 950 Pa.
- ❖ Étape 3 : Une phase de stabilisation est appliquée, durant laquelle l'appareil maintient la pression pendant 300 secondes afin d'éliminer les variations transitoires.

- ❖ Étape 4 : L'appareil réalise un test de fuite en mesurant, pendant 600 secondes, une éventuelle perte de pression.
- ❖ Étape 5 : Le système délivre le statut du contrôle : gant intègre / gant non intègre.
- ❖ Étape 6 : Le joint d'étanchéité est dégonflé et l'opérateur retire l'appareil du gant testé.

L'objectif de ce contrôle est de détecter, par un procédé automatisé, objectif et reproductible, toute brèche du gant, qu'elle soit visible ou non à l'œil nu. La mise en pression permet notamment d'identifier des défauts de très faible dimension, inférieur à 1 mm, dont la détection visuelle peut s'avérer difficile pour l'homme. Cette capacité de mise en pression est rendue possible par la composition des gants en polyéthylène chlorosulfoné, matériau offrant une tenue mécanique adaptée à ce type d'essai.

L'appareil compare la mesure de fuite obtenue à une valeur de référence et détermine ainsi l'intégrité ou la non-intégrité du gant. Les résultats sont consignés sur un formulaire papier dédié. En cas de non-conformité, un second test est systématiquement effectué ; si celui-ci confirme la non-intégrité, le gant est immédiatement retiré du service et soumis à un contrôle visuel renforcé, accompagné de l'ouverture d'une fiche d'anomalie. L'identification précise du défaut permet ensuite d'en caractériser l'origine et la typologie.

Conformément à la procédure interne, ce contrôle automatisé est réalisé mensuellement sur l'ensemble des gants en place. Il est également effectué à chaque opération de montage ou de démontage, afin de vérifier la qualité du montage et de garantir l'intégrité du système barrière avant la reprise des activités.

b. Contrôle visuel renforcé de l'intégrité.

Le contrôle visuel renforcé de l'intégrité des gants constitue le deuxième élément essentiel du processus de surveillance. Il est réalisé systématiquement en début et en fin de production. Effectué porte ouverte, il permet de confirmer le bon état général des gants avant toute opération pharmaceutique et de vérifier qu'aucune dégradation n'est survenue après l'achèvement des activités.

Ce contrôle repose sur une manipulation méthodique des différentes zones fonctionnelles du gant afin de procéder à une inspection visuelle visant à s'assurer de l'absence de brèche ou d'altération. Il permet également d'apprécier l'état global du gant et de confirmer qu'il ne présente aucun défaut susceptible de compromettre ses performances mécaniques ou son rôle de barrière.

La méthode de contrôle visuel renforcé se déroule en sept étapes successives, présentées dans le [tableau 04](#), et est effectuée selon la processus suivant :

- ❖ Étape 1 : L'opérateur examine les extrémités des doigts en les pinçant et en exerçant une traction selon deux axes, opération répétée pour chaque doigt.

- ❖ Étape 2 : L'opérateur contrôle la longueur de chaque doigt en l'étirant verticalement de la base vers l'extrémité.
- ❖ Étape 3 : L'opérateur inspecte les espaces interdigitaux en écartant les doigts de part et d'autre de chaque espace, en portant une attention particulière à la zone entre le pouce et l'index, plus exposée aux sollicitations mécaniques.
- ❖ Étape 4 : L'opérateur vérifie le dos de la main et la paume en tirant le gant horizontalement puis verticalement. Cette manipulation est répétée au minimum quatre fois afin de couvrir l'intégralité de la surface.
- ❖ Étape 5 : L'opérateur contrôle la zone du poignet en exerçant une tension verticale, manipulation répétée au minimum quatre fois pour assurer la couverture complète de la zone.
- ❖ Étape 6 : L'opérateur examine la manchette au niveau de l'avant-bras en tirant horizontalement puis verticalement, de manière à couvrir toute la surface de la manchette.
- ❖ Étape 7 : L'opérateur contrôle enfin la zone de fixation du gant au niveau du rond d'épaule en effectuant des tractions horizontales puis verticales sur l'ensemble du pourtour.

Le contrôle est consigné dans un formulaire dédié, garantissant la traçabilité complète du contrôle. En cas de non-conformité, une fiche d'anomalie est ouverte conformément à la procédure interne, permettant la documentation, l'analyse, le suivi du défaut détecté, ainsi que l'évaluation du risque pour le médicament produit.

		
Etape 1 Contrôle bout de doigts	Etape 2 Contrôle doigts	Etape 3 Contrôle espaces interdigitaux
		
Etape 4 Contrôle main	Etape 5 Contrôle poignet	Etape 6 Contrôle manchette
		
Etape 7 Contrôle zone rond de gant		

Tableau 04 : Contrôle visuel renforcé des gants.

c. Contrôle visuel de l'intégrité.

Le contrôle visuel des gants constitue une vérification indispensable à réaliser après chaque manipulation. Il s'agit d'une vérification effectuée sans mise en tension du gant, permettant d'évaluer visuellement son intégrité et de confirmer l'absence de toute brèche susceptible de compromettre la fonction barrière du dispositif.

Ce contrôle est systématiquement appliqué après chaque intervention, en raison du risque potentiel d'altération de l'étanchéité du système. En cas de détection d'une brèche, une intervention méthodique est mise en œuvre afin de colmater le gant par la pose d'un dispositif de patch stérile. Cette action permet d'obturer la brèche et de maîtriser la perte d'intégrité du système. Elle vise à maintenir la fonction barrière du gant, tout en prenant en compte l'impact de la brèche sur le produit et sur la maîtrise de l'environnement de remplissage.

L'objectif de ce contrôle est de détecter à l'œil nu toute brèche présentant un diamètre égal ou supérieur à 1 mm. La méthode de contrôle se déroule en trois étapes successives présentées dans le [tableau 05](#). Il est effectué selon le processus suivant :

- ❖ Étape 1 : L'opérateur introduit sa main dans le gant pour examiner visuellement chaque doigt sur toute sa longueur, de son extrémité jusqu'au poignet, en passant par la paume de la main. Le contrôle est réalisé sans exercer de tension, la vérification portant sur les deux faces externes du gant (gant ambidextre, utilisé des deux côtés).
- ❖ Étape 2 : L'opérateur examine les espaces interdigitaux. Une attention accrue est apportée à la zone située entre le pouce et l'index, particulièrement exposée aux contraintes mécaniques et donc davantage sujette aux risques de brèche.
- ❖ Étape 3 : Enfin, l'opérateur contrôle la zone de fixation également appelée zone du rond de gant ou « épaule » en vérifiant l'état de la partie accolée au système de fixation, cette zone étant sensible au risque de désolidarisation.

		
Etape 1 Contrôle main	Etape 2 Contrôle espaces interdigitaux	Etape 3 Contrôle zone rond de gant

Tableau 05 : Contrôle visuel des gants.

Les résultats de cette inspection sont consignés dans un formulaire dédié, garantissant la traçabilité des opérations. En cas de non-conformité, une fiche d'anomalie est ouverte afin d'assurer le suivi et la gestion de l'incident selon la procédure interne en vigueur.

d. Synthèse contrôles d'intégrité.

L'ensemble du dispositif de vérification de l'intégrité des gants repose donc sur trois niveaux de contrôles complémentaires, mis en œuvre à des moments distincts afin de garantir une surveillance continue et robuste.

Le contrôle automatisé assure une évaluation objective et reproductible de l'intégrité par test de fuite. Le contrôle visuel renforcé, réalisé en début de lot et en fin de production, permet une inspection approfondie et méthodique de l'ensemble du gant. Enfin, le contrôle visuel courant, effectué après toute manipulation, assure une surveillance de routine visant à détecter toute brèche immédiatement visible.

La combinaison de ces trois approches constitue un dispositif global de maîtrise du risque, dont les principales caractéristiques sont synthétisées dans le [tableau 06](#).

	Contrôle automatisé de l'intégrité	Contrôle visuel renforcé	Contrôle visuel
Interface de contrôle le gant	Appareil de contrôle GLT.	Homme.	Homme.
Fréquence	Mensuel. Montage gant.	Début / Fin de répartition En lot / Campagne.	Après chaque utilisation.
Zone en activité / hors activité	Hors activité.	Avant / après activité.	En activité.
Etat du RABS, ouvert / fermé	RABS ouvert.	RABS ouvert.	RABS fermé.
Type de contrôle	Test de fuite sous pression.	Etirement pour vérification visuelle.	Vérification visuelle.
Zone de contrôle du gant	Ensemble du gant.	Ensemble du gant.	Mains et zone rond de gant.
Type / Taille de brèche	Tout type / taille de brèche.	Tout type, taille ≥ 1 mm.	Tout type, taille ≥ 1 mm.

Tableau 06 : Synthèse des contrôles d'intégrité.

5. Contrôle microbiologique de surface.

En complément des contrôles d'intégrité, une surveillance microbiologique des gants est réalisée afin de garantir le maintien des conditions de remplissage durant les opérations de production. Ce contrôle repose sur un prélèvement de surface des gants, il est réalisé avec des swabs de type ICR (Immediate Contamination Recovery).

Les swabs ICR sont des écouvillons stériles utilisés en microbiologie pour l'échantillonnage standardisé des surfaces en environnements contrôlés. Ils sont constitués de deux éléments : une extrémité destinée au prélèvement de surface, et une seconde partie contenant un milieu de culture approprié. Après le prélèvement, le dispositif est conçu pour permettre la cassure contrôlée du bouchon, de manière à immerger immédiatement l'écouvillon dans le milieu de culture intégré. Cette configuration assure une mise en incubation rapide, favorisant la récupération et la croissance des micro-organismes viables avant la phase de lecture. Les swabs ICR représentent ainsi un outil essentiel pour la surveillance environnementale.

Les modalités de réalisation de ce prélèvement sont définies dans une procédure interne, qui décrit la méthodologie de swabbing et la fréquence des contrôles. Ces contrôles sont réalisés dans deux situations clés. D'une part, à l'issue d'une intervention réalisée à l'aide d'un gant de RABS en zone de classe A, identifiée comme critique selon l'analyse de risques. Pour toute manipulation susceptible de constituer une source potentielle de contamination. Le prélèvement de surface permet alors de vérifier le bon déroulement de l'intervention et la maîtrise de l'environnement. D'autre part, ces contrôles sont effectués en fin de remplissage, afin d'évaluer l'état final de la zone et de confirmer la conformité de l'ensemble des opérations menées.

6. Maîtrise du système RABS : bilan et défaillance observée.

L'ensemble du dispositif de contrôle mis en place permet d'assurer une maîtrise rigoureuse de la qualité et de l'intégrité du système RABS. L'analyse de la conception du dispositif, des caractéristiques des gants, et du système de maintien permet d'identifier les éléments clés garantissant la continuité et l'efficacité du système barrière.

Néanmoins, malgré une conception conforme aux exigences réglementaires en vigueur et la mise en œuvre de contrôles qualité adaptés, des brèches de gant ont été observées en condition de production.

La partie suivante est consacrée à l'analyse de cette problématique, à savoir la récurrence de brèches localisées en bordure de gant. Ce cas d'étude industriel constitue le point de départ d'une analyse approfondie, préalable à la définition et à la mise en œuvre d'actions correctives destinées à renforcer durablement l'intégrité du système RABS.

Partie III – Problématique industrielle : Récurrence de brèche en bordure de gant.

I. Identification et typologie des brèches de gants.

Depuis l’installation du système RABS sur la ligne en 2023, un suivi des anomalies liées à l’intégrité des gants a permis de recenser différents types de brèches présentant des caractéristiques distinctes. L’analyse a été conduite en prenant en compte la localisation des brèches, leur forme, leur taille ainsi que leur mode de détection, afin d’établir une typologie précise. L’analyse couvre la période du 1er juin 2023 au 1er mars 2024 et recense un total de 27 brèches.

1. Les brèches de zone et de taille variable, peu fréquentes.

Ce type de brèche représente une proportion limitée, avec 5 cas, soit près de 20 % des anomalies identifiées. Elles se distinguent par plusieurs caractéristiques communes. D’une part, leur localisation est variable, bien que majoritairement observée au niveau des doigts et de la paume, zones de contact les plus exposées lors des interventions. D’autre part, elles présentent une morphologie variable, allant de simples perforations de dimensions hétérogènes à des coupures plus marquées. Enfin, leur détection est réalisée principalement lors des contrôles d’intégrité visuels ou renforcés, effectués en production. Des exemples de ce cas de figure sont présentés dans le [tableau 07](#).

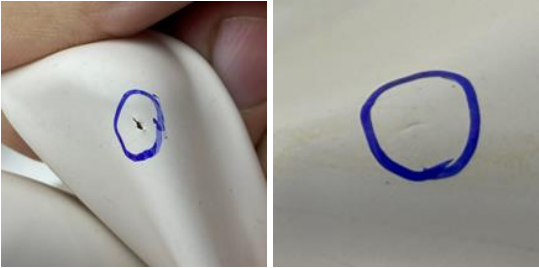
Type et taille de brèche	Zone de brèche	Photos des brèches constatées
Perforation. Taille variable.	Toute zone de contact. Principalement doigt et paume de main.	
Coupure. Taille variable.	Toute zone de contact. Principalement doigt et paume de main.	

Tableau 07 : Brèches variables.

2. Les brèches positionnées en bordure du gant, récurrentes.

Ce second type de brèche représente la majorité des anomalies observées depuis l'installation du RABS, avec 22 cas, soit près de 80 % des anomalies identifiées. Elles se caractérisent par un ensemble de constantes observées de manière répétitive. Sur le plan de la localisation, elles apparaissent systématiquement dans la zone de maintien du gant, à une distance maximale d'environ 35 mm du bourrelet. Sur le plan dimensionnel, ces perforations présentent une taille similaire, avoisinant 1 mm, et sont susceptibles d'évoluer en déchirure lorsqu'une contrainte mécanique est appliquée, notamment lors des contrôles d'intégrité. Enfin, la détection repose majoritairement sur le contrôle automatisé, la configuration de la zone montée sur le joint torique rendant son inspection visuelle partielle et limitée, en particulier lorsque la brèche est de petite taille. Des exemples de ce cas de figure sont présentés dans le *tableau 08*.

Type et taille de brèche	Zone de brèche	Photos des brèches constatées	
Perforation. +/- 1 mm.	Bordure de gant < 35 mm		
Déchirure. Taille variable, plusieurs mm / cm.	Bordure de gant < 35 mm		

Tableau 08 : Brèche bordure de gant.

II. Analyse des causes probables, application de la méthode des 5M.

L'apparition de brèche de gants dans un environnement contrôlé constitue un évènement conséquent, en particulier lorsqu'elle affecte la performance d'un système barrière tel que le RABS, dont la finalité est d'assurer le maintien du confinement.

Afin de comprendre les mécanismes susceptibles de conduire à ces défaillances et d'évaluer le niveau réel de maîtrise du dispositif, une analyse a été réalisée selon la méthode des 5M (Méthode, Main d'œuvre, Matériel, Milieu, Matière), outil de référence dans le management de la qualité pharmaceutique, pour la détermination structurée des causes potentielles.

Cette analyse a permis de distinguer deux types de brèches, de par leurs caractéristiques physiques, leur localisation et leur récurrence :

- Les brèches variables, identifiées sur les zones de contact des gants. Elles se manifestent de manière ponctuelle et présentent des caractéristiques hétérogènes.
- Les brèches typiques, sont homogènes dans leur présentation et se concentrent exclusivement dans la zone de maintien / bordure de gant.

1. Brèches variables - origine déterminée.

Les investigations menées ont mis en évidence une corrélation directe entre la survenue de ces brèches et le facteur humains, principalement liés à une gestuelle inadaptée et à l'exposition accidentelle du gant lors des interventions. L'analyse réalisée selon la méthode des 5M confirme que la catégorie Main d'œuvre constitue le facteur contributif à ce type de défaillance. Les autres catégories (Matériel, Méthode, Matière, Milieu) n'ont pas mis en évidence de cause aggravante ou récurrente :

- ❖ Méthode : Méthodologies d'interventions formalisées, aucune étape ne prévoit d'action susceptible d'endommager les gants. Formations des techniciens à la manipulation des gains, et à la réalisation des interventions au sein du RABS.
- ❖ Main d'œuvre : Gestuelles inadaptées et contacts accidentels avec la partie du gant la plus exposée lors des interventions (doigts et paume).
- ❖ Matériel : Aucun défaut, aucune aspérité ni élément saillant n'a été identifié sur le système, pouvant expliquer la détérioration des gants.
- ❖ Matière : Gants intègres à l'installation, et au démarrage des productions.
- ❖ Milieu : Environnement conforme aux spécifications. Aucun facteur (température, humidité, chimie, particules) susceptible de dégrader le gant identifié.

L'analyse conduite a établi que l'origine de ces brèches est principalement imputable à la manipulation. En raison de leur cause identifiée, ces brèches se révèlent relativement simples à corriger et ont fait l'objet de mesures correctives déjà mises en œuvre.

Celles-ci incluent notamment l'accompagnement et la formation des techniciens de production et de maintenance, ainsi que des actions de sensibilisations aux risques de brèches et à leurs impacts sur la maîtrise du système barrière. Cette problématique est étroitement liée à la perte de dextérité induite par l'usage du RABS et à la phase d'apprentissage des équipes lors de sa mise en œuvre.

Les caractéristiques de ce type de brèches sont synthétisées dans le [tableau 09](#).

Ces brèches ont été principalement observées en phase initiale d'exploitation, avec une diminution significative entre 2024 et 2025 grâce à la montée en compétence du personnel. À ce jour, cette catégorie de défaillance est considérée comme maîtrisée.

Critères	Descriptions
Fréquence	20% des brèches.
Localisation	Zone de manipulation : doigts et paume.
Type	Trous / coupures.
Origine	Main d'œuvre : Exposition accidentelle, mouvement à risque.
Détection	Contrôles visuels et renforcés en production.
Niveau de maîtrise	Cause identifiée et actions déjà mises en place.

Tableau 09 : Synthèse des caractéristiques des brèches variables.

2. Brèches typiques en bordure - origine non déterminée.

À l'inverse des brèches de nature variable liées à la manipulation, les brèches localisées en bordure de gant n'ont montré aucune corrélation directe avec les facteurs évalués dans l'analyse des 5M. Les investigations menées mettent en évidence un mode de défaillance distinct, dont l'origine ne peut être rattachée ni aux pratiques opératoires, ni à l'environnement, ni au matériel utilisé :

- ❖ Méthode : Aucune intervention ne prévoit d'action susceptible d'endommager la bordure du gant, aucun contact avec cette zone. Formations des techniciens à la manipulation des gains, et à la réalisation des interventions au sein du RABS.
- ❖ Main d'œuvre : Absence de manipulation directe de la bordure du gant, aucun contact possible de cette zone avec son environnement.
- ❖ Matériel : Contrôle du rond de gant sans identifier aspérité, sans élément saillant sur le système de maintien rond de gant.
- ❖ Matière : Gants intègres à l'installation lors du contrôle avec le GLT. Aucun rappel fournisseur.
- ❖ Milieu : Environnement conforme aux spécifications. Aucun facteur (température, humidité, chimie, particules) susceptible de dégrader le gant identifié.

Ces éléments mettent en évidence un mode de défaillance récurrent et reproductible, qui n'est pas expliqué par l'analyse réalisée à ce stade. Les investigations ont toutefois montré que l'étirement du gant, notamment lors des contrôles, peut révéler ou amplifier un défaut initial, faisant évoluer un micro-trou vers une déchirure, ce qui explique la détection occasionnelle de brèches de grande dimension.

En l'absence de cause racine clairement établie, la localisation en bordure de gant, la similarité des dimensions initiales, le mode de détection et la fréquence élevée de ces défauts suggèrent l'existence d'un mécanisme de rupture spécifique, qui nécessite d'être déterminé.

Les caractéristiques de ce type de brèches sont synthétisées dans le [tableau 10](#).

Critères	Descriptions
Fréquence	80% des brèches.
Localisation	Bordure du gant (≤ 35 mm du bourrelet).
Type	Trous ≈ 1 mm $\rightarrow$ Pouvant évoluer en déchirure.
Origine	Origine non déterminée, à ce stade.
Détection	Contrôle d'intégrité automatisé, par le GLT.
Niveau de maîtrise	Aucune cause identifiée.

Tableau 10 : Synthèse des caractéristiques des brèches typiques en bordure de gant.

3. Conclusion de l'analyse causale.

L'analyse met en évidence deux mécanismes de défaillance distincts :

- ❖ D'une part, les brèches variables sont attribuables à un facteur opérationnel identifié, et sont à ce jour maîtrisées.
- ❖ D'autre part, les brèches typiques localisées en bordure de gant présentent les caractéristiques d'un défaut récurrent, reproductible et sans cause racine identifiée, constituant ainsi une problématique qualité non résolue.

L'impact potentiel sur le système barrière est critique : bien que cette zone ne soit pas sollicitée lors des opérations, toute perte de confinement à ce niveau est susceptible d'altérer la qualité du médicament final.

En conséquence, les brèches en bordure de gant constituent un enjeu pour le système barrière. Cela nécessite une investigation technique approfondie, ciblée sur l'interface gant / rond de gant.

III. Investigation technique et benchmark - brèches en bordure de gant.

1. Objectifs et périmètre de l'investigation.

L'investigation technique a pour objectif d'identifier, de caractériser et de comprendre le mécanisme de défaillance à l'origine des brèches observées en bordure de gant, afin d'en déterminer les causes racines.

Le périmètre de l'étude est restreint aux brèches récurrentes localisées en bordure de gant, qui constituent à ce jour, les seules non-conformités non maîtrisées du système barrière RABS.

L'analyse des données collectées met en évidence un mode de défaillance récurrent, caractérisé par les éléments suivants :

- Localisation des brèches : systématiquement situées en bordure de gant, à une distance comprise entre 10 et 35 mm du bourrelet.
- Morphologie : Trous ou déchirures présentant une forme et un aspect similaires.
- Dimensions : Diamètre initial proche de 1 mm.

La constance de ces caractéristiques suggère que les brèches se forment dans la zone d'interface du système de maintien du gant. En conséquence, l'investigation se concentre sur les éléments structurants du système RABS, en particulier l'interface gant / joint de montage / rond de gant, afin de documenter les mécanismes à l'origine de ces brèches.

L'analyse est complétée par l'exploitation de données techniques et d'un benchmark réalisé auprès des fournisseurs spécialisés, notamment PIERCAN et EREA. Ces échanges ont permis d'enrichir l'exploitation des résultats et d'identifier les causes liées à la conception, aux matériaux ou aux conditions d'utilisation des éléments qui composent le système RABS.

2. Investigation gant : faiblesse et benchmark.

a. Faiblesse structurelle en bordure de gant.

Dans le cadre de l'analyse des brèches observées sur les gants du RABS, une réunion s'est tenue en avril 2024 avec le fournisseur PIERCAN. L'objectif de cet échange était de maîtriser les propriétés techniques des gants utilisés afin d'identifier les facteurs susceptibles d'expliquer l'apparition des brèches constatées.

L'examen de la localisation et de la configuration de ces défauts a constitué une étape déterminante pour en comprendre l'origine, et a conduit à mettre en évidence une zone structurellement plus vulnérable au niveau de la bordure du gant.

Les données techniques fournies par PIERCAN ont permis d'éclairer ce constat. Les gants destinés à ce type d'équipement sont en effet fabriqués selon un procédé industriel de multi-trempage par dissolution⁸, processus illustré dans la *figure 09* : un moule en porcelaine est immergé successivement dans une solution d'élastomère liquide, permettant la formation de couches successives jusqu'à obtention de l'épaisseur requise. À l'issue de ce processus, les gants sont soumis à une phase de vulcanisation destinée à induire la réticulation de l'élastomère et à assurer la cohésion des chaînes polymères. Cette étape confère au matériau fini des propriétés essentielles telles que la résistance mécanique, l'élasticité et la stabilité dimensionnelle.



Figure 09 : Fabrication des gants par trempage, PIERCAN.

Cependant, ce procédé de fabrication présente une particularité importante : le ruissellement naturel du polymère par gravité lors des différentes immersions entraîne une réduction progressive de l'épaisseur du matériau sur l'ensemble du gant, du bourrelet vers les doigts de gants. Ainsi, la zone la plus épaisse est localisée sur la zone de contact (main, doigts), et la zone la plus fine est localisée au niveau du bourrelet de gant.

Cette zone en bordure de gant se retrouve ainsi constituée d'une épaisseur moindre en comparaison avec le reste du gant. Cela constitue une faiblesse structurelle intrinsèque susceptible de rendre la bordure du gant plus vulnérable en condition d'utilisation.

Il convient toutefois de souligner que ce type de gants, ainsi que leurs caractéristiques techniques, notamment leur épaisseur, sont conçus pour résister aux contraintes mécaniques et chimiques associées à une utilisation en environnement RABS. En condition normale d'exploitation, ces propriétés doivent garantir l'intégrité du gant et ne devraient pas conduire à la formation spontanée de brèches.

b. Benchmark - type de gant.

Dans le prolongement de l'analyse réalisée, un benchmark des différentes solutions disponibles a été réalisé avec le fournisseur PIERCAN. Cette démarche visait à évaluer les alternatives potentielles au type de gant actuellement en place, en tenant compte de leur performance mécanique, leur robustesse, et leur compatibilité avec les opérations à réaliser en production.

Le gant en place est un modèle en polyéthylène chlorosulfoné de 800 mm de longueur et d'une épaisseur nominale de 4/10 mm, qui sert de référence pour l'ensemble des configurations analysées. Selon les tolérances dimensionnelles communiquées par le fournisseur tout en reprenant le processus de fabrication des gants par gravité, ce modèle présente une épaisseur minimale de 0,3 mm en bordure de gant, et une épaisseur maximale de 0,6 mm sur la paume de la main. Cette plage de [0,3 à 0,6 mm] constitue le cadre de comparaison utilisé pour évaluer la capacité des alternatives à renforcer la robustesse en bordure de gant.

L'analyse réalisée met en évidence qu'une des problématiques réside dans la faible épaisseur de la bordure du gant, qui est le point principal de localisation des brèches. Dans cette logique, l'enjeu essentiel consiste à augmenter l'épaisseur minimale, seule caractéristique permettant de renforcer durablement la résistance mécanique de cette zone. Ainsi, la comparaison des différentes options doit être conduite en examinant leur capacité à accroître cette valeur minimale, que ce soit par une augmentation d'épaisseur, par un changement de matière ou par une combinaison de ces deux leviers.

❖ Option 1 : Augmenter l'épaisseur du gant (4/10 mm → 6/10 mm).

L'augmentation de l'épaisseur du gant constitue le premier point d'amélioration visant à renforcer la résistance mécanique de la bordure. Le passage à une épaisseur nominale de 6/10 mm, tout en conservant le matériau CSM, présente l'avantage de maintenir la compatibilité matière, la nettoyabilité et les paramètres de validation déjà établis. Pour exemple, notamment ceux relatifs à l'efficacité des désinfectants stériles utilisés sur le site.

Selon les tolérances dimensionnelles du fournisseur, cette configuration s'accompagne d'une évolution de la plage d'épaisseur, passant d'un intervalle de [0,3 – 0,6 mm] pour le gant CSM en 4/10 mm, à un intervalle de [0,4 – 0,8 mm] pour le gant CSM en 6/10 mm⁹. L'augmentation de la valeur minimale de 0,3 mm à 0,4 mm, laisse entrevoir une amélioration de la tenue mécanique en bordure de gant, dans l'objectif de réduire l'amincissement localisé et donc le risque d'apparition de brèches.

Cependant, cette option comporte plusieurs limites. L'accroissement d'épaisseur induit une réduction notable de la dextérité, et donc de la préhension et de la sensibilité tactile, éléments essentiels pour les interventions techniques fines réalisées au sein du RABS, notamment sur une remplisseuse de cette configuration (anciennement remplisseuse conventionnelle). Les limitations de dextérité observées avec les gants en 4/10 mm sont déjà rapportées dans le

cadre des interventions réalisées, un passage à 6/10 mm amplifierait donc ces contraintes en raison de l'épaisseur supplémentaire.

Par ailleurs, la faisabilité mécanique devra être confirmée avec la réalisation d'essai : L'épaisseur accrue pourrait entraîner une tension supplémentaire lors du montage sur les ronds de gants, nécessitant la réalisation d'essais préalables pour s'assurer que le gant 6/10 mm peut être mis en place sans excès d'étirement et sans dégrader sa tenue mécanique.

❖ **Option 2 : Modifier le type de gant : EPDM, CSM doublés polyuréthane.**

La modification de la matière du gant constitue un second point d'amélioration visant à renforcer la résistance mécanique du gant, en particulier en zone de bordure. Plusieurs matériaux alternatifs ont été évalués, notamment le changement de gant en EPDM (Éthylène-Propylène-Diène Monomère, type de caoutchouc synthétique), ainsi qu'une configuration de gant en bicouche CSM doublé polyuréthane, l'ensemble offrant potentiellement des performances mécaniques supérieures au gant en CSM standard.

Concernant les gants en EPDM (noir / blanc), ils représentent une alternative pertinente. Outre leur bonne tenue mécanique et leur compatibilité avec les procédés de stérilisation, la configuration noir / blanc spécifique (sur-couche externe blanche / sous-couche interne noire) présente un avantage opérationnel notable : la face blanche facilite l'évaluation de la propreté et l'efficacité des opérations de nettoyage, en cohérence avec les exigences visuelles du secteur pharmaceutique ; la sous-couche noire permet une détection rapide des zones d'usure ou micro-brèches par contraste visuel, améliorant la capacité à identifier précocement une dégradation du gant. Mais bien qu'ils présentent des avantages mécaniques et opérationnels, leur procédé de fabrication est équivalent à celui du CSM. Aucune donnée ne permet de garantir un gain spécifique de performance en zone de bordure étirée, hormis l'option d'augmenter l'épaisseur du gant en 6/10 mm.

Concernant les gants en CSM doublés polyuréthane, ils présentent un intérêt particulier en raison de leur structure bicouche, qui leur confère une résistance accrue aux sollicitations mécaniques. Cette configuration permet notamment de limiter l'amincissement en bordure et de réduire le risque de formation de brèches, en améliorant la tenue du matériau lors des phases d'étirement caractéristiques des opérations menées en RABS. Le polyuréthane, utilisé comme couche additionnelle, apporte une robustesse supplémentaire, renforçant la stabilité du gant face aux contraintes répétées. Cependant, cette conception s'accompagne d'une rigidité plus importante, entraînant une diminution de la sensibilité tactile et de la précision gestuelle. Cette limitation peut affecter la réalisation d'opérations fines et délicates, particulièrement dans les environnements aseptiques où la maîtrise des manipulations constitue un enjeu majeur. De plus, le recours à une configuration bicouche entraîne un coût unitaire supérieur à celui des gants CSM standard, ce qui constitue un frein potentiel à une adoption généralisée.

L'évolution du type de gant implique un changement de matière, entraînant de nombreuses conséquences sur le plan qualité et opérationnel. Une telle évolution nécessite une réévaluation complète, incluant notamment : la validation de la matière (certificat, provenance, durabilité), l'étude de compatibilité avec les agents de nettoyage et de désinfection, la validation de la nettoyabilité, l'évaluation des conditions de montage, et la maintenabilité dans l'environnement RABS.

❖ **Option 3 : Combiner l'augmentation de l'épaisseur avec le changement de matière.**

La troisième approche consiste à associer simultanément une augmentation de l'épaisseur du gant et une modification du matériau, afin d'obtenir une amélioration plus significative de la résistance mécanique, particulièrement au niveau de la bordure. L'analyse croisée des caractéristiques dimensionnelles et des matériaux disponibles montre que plusieurs combinaisons peuvent être envisagées, avec des niveaux de performance distincts.

Les gants en CSM doublés polyuréthane¹⁰ constituent la configuration la plus robuste parmi celles évaluées. D'une épaisseur nominale de 7/10 mm, ils se situent dans une plage de [5/10 – 9/10 mm], soit des valeurs supérieures sur l'ensemble de l'intervalle par rapport aux gants de référence en CSM 4/10 mm. L'augmentation de l'épaisseur minimale à 5/10 mm représente un gain notable pour la tenue mécanique en bordure. Cette amélioration se fait toutefois au prix d'une perte de dextérité plus marquée, déjà évoquée dans les options précédentes.

Les gants en EPDM, disponibles en plusieurs épaisseurs nominales, offrent des performances variables selon la configuration retenue. Le modèle 4/10 mm¹¹ présente une plage de [3/10 - 6/10 mm], identique à celle du gant CSM 4/10 mm, et n'apporte donc pas d'amélioration significative en zone de bordure. Le modèle 6/10 mm¹², associé à une plage de [4/10 à 7,5/10 mm], constitue une alternative intermédiaire, avec un léger gain d'épaisseur minimale susceptible d'améliorer modestement la tenue mécanique. Toutefois, l'efficacité réelle de cette configuration devrait être confirmée par des essais en conditions opérationnelles, notamment dans le cadre des contraintes spécifiques du RABS.

❖ **Analyse des options présentées.**

L'analyse des données techniques du panel de gants étudié, mise en relation avec leur épaisseur respective, est synthétisée dans le [tableau 11](#).

Cette présentation permet d'évaluer, pour chaque type de gant, la pertinence de ses caractéristiques ainsi que le gain potentiel associé, au regard du panel de référence sélectionné.

Typologie de gant étudié	Epaisseur nominale (mm)	Epaisseur minimum (mm)	Epaisseur maximum (mm)	Evaluation du potentiel gain si changement :
Gant en CSM	4/10	3/10	6/10	Gant de référence.
Gant en CSM	6/10	4/10	8/10	Gain en épaisseur minimal. Sans changement de matière. = Potentiel intérêt.
Gant en CSM Doublé polyuréthane	7/10	5/10	9/10	Gain en épaisseur nominale et en valeur minimale / maximale. Changement de matière. = Potentiel intérêt.
Gant en EPDM (Noir / Blanc)	4/10	3/10	6/10	Equivalent au gant de référence CSM 4/10 mm. = Sans intérêt de changement.
Gant en EPDM (Noir / Blanc)	6/10	4/10	7,5/10	Equivalent au gant CSM 6/10 mm. Changement de matière. = Sans intérêt de changement.

Tableau 11 : Panel de gants PIERCAN étudiés.

Ainsi, à partir du comparatif réalisé :

- Les gants en CSM 6/10 mm présentent un gain d'épaisseur minimale tout en conservant la même matière que les gants actuellement utilisés. Ce changement apparaît donc pertinent au vu du contexte.
- Les gants en CSM doublés polyuréthane 7/10 mm présentent une réelle augmentation de l'intervalle d'épaisseur mais oblige à effectuer un changement de matériau. Dans l'état, cette substitution offre un intérêt au regard des performances recherchées.
- Les gants en EPDM 4/10 mm présentent les mêmes caractéristiques techniques que les gants en CSM 4/10 mm actuellement utilisés. Cette substitution n'apporte aucun renforcement de l'épaisseur par rapport à la problématique de brèche identifiée.
- Les gants en EPDM 6/10 mm présentent un gain d'épaisseur minimale, mais de mêmes caractéristiques techniques que les gants en CSM 6/10 mm, tout en ayant la contrainte d'un changement de matière. Dans l'état, ce changement apparaît comme non pertinent.

Afin de compléter l'analyse comparative réalisée à partir des données techniques, la *figure 10* met en évidence les différentes plages d'épaisseur (minimale et maximale) pour chaque type de gant étudié.

Cette représentation visuelle permet d'appréhender rapidement les différences entre matériaux et épaisseur, permettant de situer chaque option par rapport au gant de référence. Elle facilite ainsi l'évaluation du potentiel de gain en épaisseur, élément central dans la problématique de maîtrise du risque de brèche.

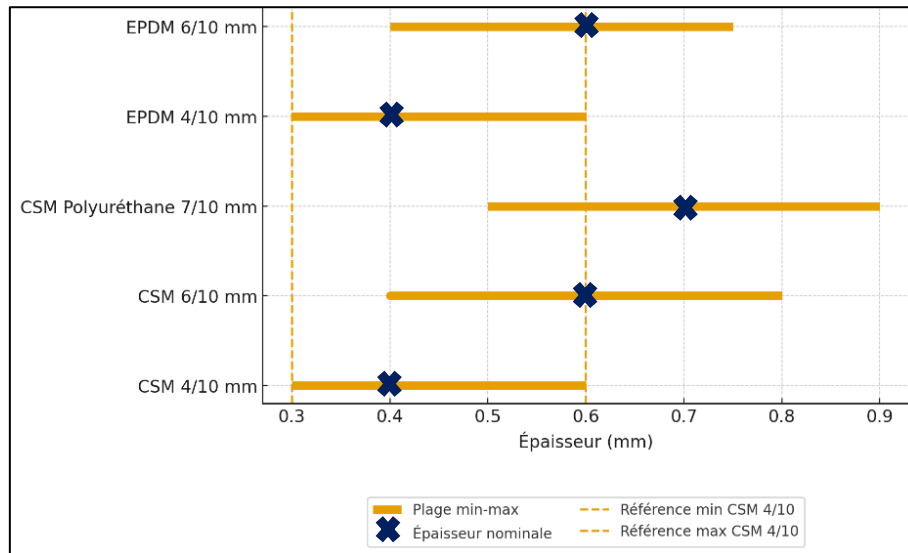


Figure 10 : Comparatif des intervalles d'épaisseur du panel de gant PIERCAN étudié.

En reprenant l'ensemble des éléments évalués dans l'analyse et le graphique, deux orientations apparaissent particulièrement pertinentes :

- L'augmentation d'épaisseur en 6/10 mm pour les gants en CSM déjà utilisés constitue la solution la plus évidente et la plus simple à mettre en place, mais reste limitée par son impact concernant la perte de dextérité pour les opérationnels.
- Le changement de gant en configuration bicouche polyuréthane offre quant à lui le meilleur gain en termes de résistance et d'épaisseur, au prix toutefois d'une requalification complète et d'une rigidité accrue.

c. Conclusion du benchmark concernant la typologie de gant.

L'analyse confirme que le facteur clé dans l'apparition des brèches est la faible épaisseur minimale en bordure de gant, liée à la résistance mécanique de cette zone de maintien.

Les différentes options de gants évaluées reposent sur procédé de fabrication similaire, ce qui limite les gains potentiels apportés par un changement de référence. Une augmentation d'épaisseur pourrait améliorer la tenue mécanique, mais son efficacité reste à démontrer par des essais représentatifs et s'accompagne d'une perte de dextérité incompatible avec les contraintes opérationnelles du RABS. Par ailleurs, toute modification de la typologie de gant impliquerait la mise en place d'une requalification du système.

Dans ce contexte, les gants en CSM actuellement utilisés demeurent être un bon compromis, et ne constituent pas, à eux seuls, la cause racine du phénomène observé. Il est nécessaire de poursuivre l'investigation en analysant les contraintes mécaniques exercées par les joints de montage et les ronds de gant, en interaction directe avec la bordure de gant.

3. Investigation Joint de montage : système de maintien.

Le joint de montage constitue un élément clé du système barrière et son rôle a été analysé afin d'évaluer sa contribution au mécanisme de brèche observé.

Également développé par PIERCAN, ce joint est installé au-dessus du gant après mise en place de celui-ci dans la gorge du rond de gant. Il se positionne sur l'ensemble du pourtour du bourrelet et, du fait de sa géométrie annulaire et de son diamètre nominal de 275 mm, assure le maintien du gant dans son logement. Le choix d'un diamètre volontairement inférieur à celui du logement permet de générer un maintien radial contrôlé, suffisant pour assurer la tenue du gant sans induire de sollicitation excessive.

L'action mécanique du joint est ainsi confinée à la zone du bourrelet et n'entraîne pas d'allongement du gant. Les brèches observées se situent à une distance comprise entre 10 et 35 mm du bourrelet, c'est-à-dire en aval de la zone directement sollicitée par le joint.

De plus, certaines positions de gants ne présentent aucune dégradation, alors que le joint est identique et agit de manière continue sur tout le pourtour, ce qui exclut un effet localisé du joint comme facteur initiateur.

Les données techniques fournies par PIERCAN indiquent par ailleurs que la géométrie arrondie et lisse du joint, associée à sa formulation en EPDM, assure une compression homogène du bourrelet, sans concentration de contraintes mécaniques.

L'ensemble de ces éléments montre que le joint remplit correctement sa fonction de fixation et qu'il ne constitue pas l'origine du mécanisme de défaillance observé.

4. Investigation rond de gant : faiblesse et benchmark.

a. Contraintes mécaniques excessives en bordure de gant.

Afin de compléter l'analyse technique, une réunion de travail a également été organisée en 2024 avec le fournisseur des ronds de gants EREA. Ces échanges ont permis de consolider la compréhension des interactions entre le gant et le système de maintien, ainsi que des contraintes mécaniques générées à cette interface critique.

L'analyse approfondie des conditions d'utilisation met en évidence que, dès son installation sur le rond de gant, le gant est soumis à une tension permanente au niveau de la bordure, précisément dans la zone présentant une épaisseur réduite.

❖ **Problématique 1 : Tension en bordure de gant lors du montage.**

La première sollicitation significative intervient au moment du montage. La mise en place du gant s'avère délicate : la bordure du gant doit être fortement étirée pour être insérée dans la gorge du rond de gant.

Cette tension initiale est directement observable et implique une déformation mécanique localisée sur la bordure du gant. Cette étape constitue ainsi le premier facteur de stress appliqué au matériau, et contribue à une pré-fatigue structurelle de la bordure.

❖ **Problématique 2 : Tension continue en bordure de gant, après montage.**

Une fois le gant installé, une tension résiduelle persistante demeure. Comme illustré à la [figure 11](#), cette tension s'étend sur environ 35 mm autour de la bordure du gant. Pourtant, la vérification dimensionnelle indique que le diamètre du gant (300 mm) correspond bien à celui du rond de gant (300 mm, de géométrie ovoïde). Cette contrainte résiduelle est anormale et participe directement à l'augmentation du niveau de sollicitation du matériau.

L'origine principale de cet étirement provient du dimensionnement de la simple gorge du système de maintien. Bien que nécessaire pour assurer la fixation mécanique du gant, cet écart génère une contrainte additionnelle permanente au niveau de l'interface. La zone de bordure plus fine, déjà fragilisée, subit ainsi une tension constante, ce qui accentue sa vulnérabilité et augmente le risque de dégradation.



Figure 11 : Tension en bordure de gant.

❖ **Problématique 3 : Mobilisation de la zone de maintien lors des interventions.**

L'analyse de l'usage en production met en évidence que les sollicitations augmentent lors des manipulations réalisées à l'intérieur du RABS. Les mouvements opératoires génèrent des étirements qui se reportent intégralement sur la zone de maintien, celle-ci jouant le rôle de point fixe.

Cette configuration est inhérente au design du système et ne peut être modifiée sans remettre en question son principe fonctionnel.

Toutefois, une réduction de la tension continue exercée en statique pourrait potentiellement préserver davantage l'intégrité du gant en limitant la surcharge mécanique cumulative.

L'ensemble des observations met en évidence une faiblesse fonctionnelle du système de maintien, liée à une tension excessive et non homogène exercée sur la bordure du gant. À ces contraintes statiques s'ajoutent les sollicitations dynamiques générées lors des interventions, qui amplifient les forces appliquées à la zone sensible. Ce cumul provoque une fatigue progressive du matériau, susceptible d'altérer la cohésion des chaînes polymères et de diminuer la stabilité mécanique locale. Au fil de l'utilisation, la matière devient plus fragile, favorisant l'apparition de microfissures pouvant évoluer en brèches avérées.

Ceci permet d'expliquer la localisation préférentielle des brèches au niveau de la bordure.

b. Benchmark – Type de rond de gant.

L'analyse menée a conduit à engager un travail approfondi avec le fournisseur EREA, développeur du rond de gant intégré au RABS. Les investigations conjointes ont mis en évidence que la conception de la première version du rond de gant simple gorge (V1), caractérisée par une gorge simple, constituait un facteur aggravant dans l'apparition des défaillances observées. Ce constat est par ailleurs corroboré par plusieurs retours clients transmis au fournisseur, soulignant la récurrence de brèches localisées au niveau de la bordure du gant.

Dans ce contexte, le fournisseur avait déjà initié le développement d'une version améliorée du rond de gant, spécifiquement destinée à réduire les contraintes mécaniques appliquées à la zone de bordure, identifiée comme à l'origine du mécanisme de défaillance. Cette démarche d'optimisation vise à atténuer les sollicitations excessives générées par la géométrie à simple gorge, dont les limites fonctionnelles ont été clairement établies lors de l'analyse.

Ainsi, pour éliminer durablement la récurrence des brèches associées au design initial, il est nécessaire de caractériser précisément les limites de la version V1 afin de définir les exigences de conception d'une nouvelle version optimisée du rond de gant. Cette étape constitue un préalable indispensable au développement d'un dispositif mécaniquement plus robuste et mieux adapté aux contraintes opérationnelles du RABS.

❖ Cause 1 : Géométrie de la simple gorge.

La simple gorge du rond de gant présente une géométrie imposant un étirement important de la bordure pour permettre l'insertion du bourrelet du gant dans la gorge prévue à cet effet. Ce dispositif de maintien est ensuite complété par la mise en place du joint assurant le montage finale.

Lors du montage, cette configuration oblige le technicien à exercer un étirement significatif sur le gant afin de tendre la bordure et d'insérer correctement le bourrelet. Cette manipulation génère une tension initiale élevée, précisément localisée sur la bordure, zone déjà fragilisée par un amincissement inhérent au procédé de fabrication du gant. L'étirement requis accentue donc la vulnérabilité structurelle du matériau et constitue un premier facteur de risque dans le mécanisme de défaillance.

Par ailleurs, la présence d'une gorge unique complique l'installation : le technicien doit souvent reprendre l'opération à plusieurs reprises pour positionner correctement le bourrelet et dégager l'espace nécessaire à l'insertion du joint. Cette complexité opérationnelle prolonge le temps de manipulation et amplifie les contraintes mécaniques induites par ce design.

Dans cette perspective, la version V2 proposée par le fournisseur intègre une modification de la géométrie de la gorge, visant à faciliter le montage et à préserver l'intégrité du gant dès son installation.

➤ Développement d'une nouvelle géométrie de gorge.

L'évolution consiste à modifier la conception du rond de gant initiale simple gorge par une double gorge, pour permettre un montage plus intuitif, sans étirement excessif du pourtour du gant. La nouvelle version intègre des améliorations majeures, tout en conservant strictement le principe technologique du système barrière : le gant reste monté sur le rond et maintenu par un joint torique garantissant la séparation opérateur/produit.

La double gorge permet de dissocier physiquement deux étapes du montage :

- Le positionnement du gant : le technicien insère d'abord le bourrelet du gant dans la première gorge, assurant un placement homogène tout autour de la bordure.
- Le positionnement du joint : le joint de montage est ensuite positionné dans la deuxième gorge, venant compléter le dispositif de maintien.

La nouvelle géométrie redessinée de la version 2 est présentée dans le [tableau 12](#). Elle est dotée d'un rayon de courbure adapté au profil arrondi du joint et du bourrelet et offre plusieurs bénéfices significatifs : une simplification de l'installation pour les techniciens, une insertion plus aisée du gant sans déformation excessive, une réduction de l'étirement imposé au matériau, une répartition plus homogène des forces exercées autour de la bordure du gant.

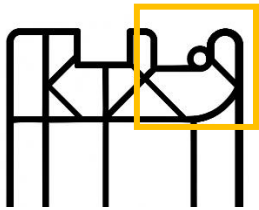
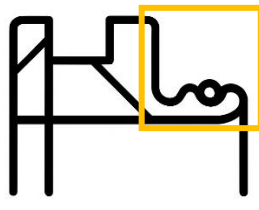
	
	
Rond de gant V1 simple gorge.	Rond de gant V2 double gorge.

Tableau 12 : Typologie de gorges rond de gant (V1 et V2).

Ainsi, la nouvelle version répond pleinement à la problématique n°1 : difficulté au montage et tension excessive de la bordure lors de l'installation, en améliorant directement les étapes opérationnelles sans modifier le principe fonctionnel du système barrière.

❖ Cause 2 : Dimensionnel de la simple gorge.

Les observations opérationnelles, corroborées par les mesures effectuées, ont démontré également que le gant demeure en tension continue sur une longueur d'environ 35 mm sur l'ensemble du pourtour du rond de gant.

L'examen du plan technique de la version 1 simple gorge, permet de mieux comprendre l'origine de ces contraintes. La gorge unique est usinée selon les caractéristiques suivantes :

- Longueur totale de la gorge : 19 mm (avec 7 mm en profil dur et 12 mm dédiés à la gorge).
- Profondeur intérieur de la gorge : 9 mm.
- Profondeur extérieure de la gorge : 22 mm.

L'analyse dimensionnelle met en évidence que la longueur disponible permet effectivement d'accueillir le bourrelet du gant (5 mm ± 1 mm) ainsi que le joint de montage (5 mm ± 1 mm).

En revanche, les profondeurs actuelles contribuent directement à la tension exercée sur le pourtour du gant : elles imposent un étirement permanent, correspondant aux 35 mm de bordure tendue mesurée.

Ces deux paramètres doivent donc être révisés pour corriger la tension continue appliquée à la bordure. Dans cette optique, la version V2 développée par le fournisseur intègre une modification du dimensionnel de la gorge, visant non seulement à faciliter le montage mais également à préserver l'intégrité du gant tout au long de son cycle de vie.

➤ **Dimensionnement d'une nouvelle gorge de maintien.**

La seconde modification apportée consiste à faire évoluer le design et les dimensions initiales, pour développer une double gorge optimisée. Ce changement doit permettre d'assurer une meilleure répartition des forces d'étirement tout autour de la bordure du gant. La gorge de la version 2 a ainsi été redessinée selon les caractéristiques suivantes :

- Longueur totale des gorges : 19 mm (2 profils durs de 3,5 mm et 2 gorges de 6 mm).
- Profondeur intérieur des gorges : 3 mm.
- Profondeur extérieur des gorges : 7 mm.

Comme pour la version 1, la longueur permet d'accueillir simultanément le bourrelet du gant (5 mm ± 1 mm) et le joint de montage (5 mm ± 1 mm). Toutefois, la largeur et la profondeur ont été significativement réduites afin de limiter l'étirement du pourtour du gant et ainsi de maîtriser les contraintes mécaniques appliquées à la bordure.

Les modifications dimensionnelles réalisées sont présentées dans le [tableau 13](#). L'ensemble répond à l'objectif fondamental du système barrière : maintenir le gant en position tout en assurant l'interface critique entre l'opérateur et le produit.

Données dimensionnelles V1 vs V2	Simple gorge V1	Double gorge V2	Différences V2 – V1
Longueur (mm)	19 mm dont 1 gorge de 12 mm.	19 mm dont 2 gorges de 6 mm.	Double gorge.
Profondeur Intérieur (mm)	9 mm	3 mm	- 6 mm
Profondeur Extérieur (mm)	22 mm	7 mm	- 15 mm

Tableau 13 : Comparatif dimensionnel des gorges.

L'analyse croisée des données met en évidence les améliorations introduites par la version 2 :

- La conception d'une double gorge, de longueur équivalente à celle de la gorge fonctionnelle de la V1 (2 x 6 mm en V2, pour 12 mm en V1).
 - Une diminution de la profondeur intérieure de la gorge, réduite de 6 mm (de 9 mm à 3 mm).
 - Une diminution de la profondeur extérieure de la gorge, réduite de 15 mm (de 22 mm à 7 mm).
- Soit une diminution totale de 21 mm entre les deux versions.

Ainsi, le gant monté sur le rond de gant version 1 est soumis à un contact plus important lors du montage dans la gorge, que le gant en version 2 qui aura un contact réduit et donc moins sous contrainte que la précédente version.

Le [tableau 14](#) présente la différence de tension mise en évidence pour chaque version du rond de gant.

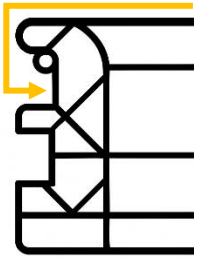
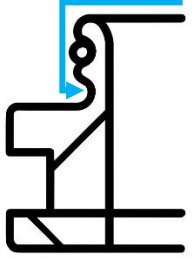
	
	
Rond de gant V1 simple gorge	Rond de gant V2 double gorge

Tableau 14 : Tension du gant en bordure en fonction du rond de gant.

Cette modification dimensionnelle permet un montage sans mise en tension excessive et limite l'amincissement mécanique de la bordure, réduisant ainsi le risque d'endommagement immédiat lors de l'installation. Cela diminue également la tension résiduelle observée en conditions d'utilisation.

Cette nouvelle version répond pleinement aux problématiques n°2 et n°3 : tension continue et mobilisation de la bordure en intervention, tout en préservant l'intégrité conceptuelle du système barrière et son mode de fonctionnement.

c. Conclusion du benchmark concernant la typologie de rond de gant.

L'analyse met en évidence que le design du rond de gant simple gorge génère des contraintes mécaniques excessives sur la bordure du gant, zone fragilisée par une faible épaisseur. Cette combinaison explique la localisation préférentielle des brèches en bordure de gant.

La version double gorge apporte une réponse ciblée en réduisant l'étirement lors du montage, et la tension résiduelle du gant, tout en conservant le principe fonctionnel du système barrière.

Cette évolution constitue une action prioritaire, car elle agit directement sur la cause mécanique principale sans imposer de changement de gant.

Cela constitue la base de déclenchement d'un processus CAPA et de la mise en œuvre d'essais en condition réelle avec le rond de gant double gorge, afin de valider l'efficacité de cette mesure corrective avant généralisation sur l'ensemble du RABS.

IV. Mise en place d'un processus CAPA : essais rond de gant double gorge.

1. Objectifs du plan d'action CAPA.

L'investigation technique met en évidence que les brèches en bordure de gant résultent de contraintes mécaniques générées par la conception du rond de gant simple gorge, appliquées sur la bordure du gant structurellement plus fine.

Conformément aux principes de l'ICH Q9 (Quality Risk Management), ce mécanisme de défaillance, à la fois récurrent et importante pour l'intégrité du système barrière, justifie la mise en œuvre d'un plan d'actions correctives et préventives (CAPA).

L'objectif de ce CAPA est de mettre en place une action corrective, permettant la réduction des contraintes mécaniques responsables de ces brèches, afin de restaurer et de garantir durablement la performance du système barrière RABS.

2. Actions correctives : essais rond de gant double gorge.

Avant toute généralisation à l'ensemble du RABS, l'efficacité du rond de gant double gorge doit être démontrée en condition représentative d'utilisation lors d'essais préalables.

Dans cette optique, une vérification des données techniques a été réalisée par le service Industrialisation sur la base du cahier des charges initial. L'examen des plans techniques a confirmé que les ronds de gant version V1 et V2 sont fabriquées dans le même matériau, présentent des dimensions hors gorge équivalentes et reposent sur une technologie de confinement identique.

Cette équivalence dimensionnelle et fonctionnelle, permet de conduire les essais sans modification du procédé ni remise en cause du RABS, tout en imposant une vérification ciblée des points critiques liés à l'évolution de la géométrie de la gorge, notamment en ce qui concerne le montage des gants et l'intégrité du système barrière.

La maîtrise du dispositif d'essai constitue un prérequis essentiel au regard des exigences qualité. Le dispositif d'essai a été revu et validé lors d'une réunion transverse réunissant les services Production, Industrialisation et Qualité, incluant l'Assurance Qualité Opérationnelle, l'Assurance Qualité Stérilité ainsi que l'Assurance Qualité Métrologie, Qualification et Validation. Cette validation collective garantit l'alignement des exigences techniques et opérationnelles pour mettre en les des essais avec le nouveau rond de gant double gorge.

3. Déploiement du plan d'action.

Le plan d'action est structuré en deux étapes successives permettant l'évaluation du nouveau rond de gant double gorge.

Dans un premier temps, la version double gorge a été installée sur le RABS afin de vérifier l'équivalence au montage par rapport à la version simple gorge de référence. Cette phase vise à confirmer la bonne intégration mécanique du nouveau rond de gant et à assurer le maintien de l'intégrité du système barrière, notamment au travers du contrôle automatisé d'intégrité.

Deux ronds de gant double gorge sont mis à disposition par EREA, deux positions d'essai ont été définies parmi les onze emplacements du RABS afin de garantir la représentativité de l'évaluation et la pertinence des données recueillies.

Dans un second temps, et uniquement après validation de la phase 1, les deux ronds de gant installés ont été suivis en conditions réelles d'utilisation afin d'évaluer leur impact sur la survenue des brèches en bordure de gant.

À l'issue de cette démarche, une analyse des résultats a permis de statuer sur la capacité de cette évolution à réduire durablement les brèches en bordure de gant.

4. Définition des positions de gants d'essais.

Les essais réalisés portent sur le montage et l'évaluation du rond de gant double gorge, installé en remplacement de deux positions équipées du rond de gant simple gorge. Le choix des positions testées a été établi selon deux critères complémentaires :

- L'identification des positions présentant la plus forte occurrence de brèches.
- La sélection d'une position témoin permettant un essai comparatif représentatif.

L'objectif est ainsi de disposer d'une comparaison équilibrée, afin de vérifier à la fois la capacité de la version double gorge à réduire les brèches sur les positions dites à risque, tout en s'assurant de l'absence de dérive ou d'événement inattendu sur une position témoin.

Il est important de préciser que l'ensemble des positions de gants sont concernées par la problématique de brèches associées au rond de gant version 1. Toutefois, plus un gant est sollicité en manipulation, plus les étirements répétés accentuent l'impact des contraintes mécaniques exercées par le rond de gant sur la bordure. En classant les gants selon leur historique de brèches, il est donc possible de déterminer les positions les plus exposées.

L'analyse réalisée ne prend en compte que les brèches spécifiquement attribuables au rond de gant. L'extraction des données d'anomalies a été effectuée le 01 mars 2024 et couvre la période allant du 01 juin 2023 au 01 mars 2024. Un total de 22 brèches en bordure de gant, réparties sur les 11 positions du RABS, ont été recensé et sont présentés dans le [tableau 15](#).

Position de gant	Nombre de brèches en bordure de gant	Pourcentage de survenue de brèche par position (%)
1	0	0%
2	2	9%
3	2	9%
4	1	5%
5	2	9%
6	2	9%
7	1	5%
8	4	18%
9	2	9%
10	4	18%
11	2	9%
Total de brèches	22	100%

Tableau 15 : Survenue des brèches en bordure, par position de gant.

L'analyse des brèches met en évidence plusieurs tendances significatives. La moyenne individuelle de survenue est de 2 brèches par gant sur la période étudiée. Par ailleurs, le calcul du troisième quartile montre que 75 % des gants présentent une occurrence inférieure ou égale à 2 brèches par gant.

L'attribution des fréquences a été réalisée sur la base du calcul de la moyenne et du troisième quartile de la population étudiée. La classification retenue présente trois niveaux distincts de fréquence de survenue, décrit dans le [tableau 16](#) comme suit :

Survenue des brèches	Fréquence
0 à 1 brèches par gant	Faible
2 brèches par gant	Modéré
> 2 brèches par gant	Elevé

Tableau 16 : Classification fréquence de survenue.

L'analyse des données a permis de classer les onze positions de gants en trois groupes distincts selon leur fréquence de défaillance.

Les positions n°8 et n°10 présentent une fréquence de survenue élevée (18% chacune) et correspondent aux gants les plus exposés aux brèches. Les positions n°2, 3, 5, 6, 9 et 11 présentent une fréquence modérée (9%), tandis que les positions n°1, 4 et 7 présentent une fréquence faible (de 0% à 5%) et sont peu affectées.

Cette répartition est cohérente avec les profils d'utilisation observés :

- Les positions n°8 et n°10 ne sont mobilisées que lors du montage du matériel de répartition, avec une intervention longue et répétitive qui sollicite intensément toute la longueur du gant.
- Les positions de fréquence modérée présentent des usages différenciés : les gants n°2 et n°3 sont utilisés pour l'introduction des ampoules en entrée de répartition sur une grande distance d'intervention. Les gants n°5 et n°6 interviennent également lors du montage du matériel de remplissage et permettent les vérifications des sécurités pharmaceutiques, le gant n°6 étant le plus sollicité. Le gant n°9 est exposé à des contraintes similaires aux positions n°8 et 10 du fait de sa localisation, mais son utilisation est moindre de par son positionnement central entre les deux. Le gant n°11 est utilisé pour l'approvisionnement du matériel, avec des charges importantes mais sur une zone d'intervention limitée.
- Les positions n°1, 4 et 7 sont peu sollicitées : la position n°4 est couverte par les positions n°2 et n°3, la position n°1 en sortie de tunnel est rarement utilisée, et la position n°7 en zone de scellage n'est mobilisée que ponctuellement.

Sur cette base, la position n°10 avait initialement été retenue comme position à risque et la position n°2 comme position témoin. Toutefois, lors de la préparation de l'essai en juin 2024, il est apparu que la position n°10 ne pouvait pas être isolée.

En effet, la mise en place du RABS sur cette ligne conventionnelle a nécessité le regroupement fonctionnel de trois positions de gants pour couvrir toute la surface d'intervention lors du montage du matériel. Sur cette zone, l'espace disponible est limité et les opérations mobilisent simultanément les trois positions n°8, 9 et 10.

Ces trois ronds de gant forment un sous-ensemble solidaire et indissociable assurant la couverture complète de la zone de travail. Ainsi, ces trois positions ont donc été exclues du périmètre de l'essai, bien qu'elles concentrent la majorité des brèches observées. Cette contrainte a été transmise au fabricant afin d'envisager ultérieurement une évolution globale de ce sous-ensemble si l'essai est concluant.

Dans ce contexte, la position n°2 a été maintenue comme position témoin, car elle reste représentative des interventions courantes de production, impliquant des mouvements fréquents et une sollicitation étendue du gant.

Pour identifier une position à risque compatible avec les contraintes de montage, l'analyse s'est recentrée sur les positions n°5 et n°6, seules positions encore impliquées dans le montage du matériel. La position n°5, sollicitée de façon plus ponctuelle, n'a pas été retenue. En revanche, la position n°6 s'est révélée particulièrement pertinente : elle est utilisée de manière répétée pour l'installation des aiguilles et tuyaux, ainsi que pour les vérifications des sécurités pharmaceutiques à chaque arrêt et reprise de production. Sa localisation centrale lui confère une large zone d'intervention, générant des sollicitations mécaniques comparables à celles observées sur les positions les plus exposées.

Ainsi, l'essai a été conduit avec deux positions représentatives et complémentaires :

- La position n°2, retenue comme position témoin, représentative des interventions de routine et d'une fréquence modérée de brèches.
- La position n°6, retenue comme position d'essai, représentative d'une forte sollicitation mécanique et d'un risque réel de brèche.

Ces deux positions constituent un échantillon pertinent et cohérent pour évaluer de manière fiable l'efficacité du rond de gant double gorge.

5. Evaluation du montage rond de gant double gorge.

Cette première phase a pour objectif d'évaluer l'équivalence du rond de gant double gorge après montage en place sur le RABS. Elle constitue une étape déterminante, puisqu'elle permet de confirmer que l'intégration de cette nouvelle version n'altère ni l'intégrité du système barrière, ni la conformité du montage, ni le positionnement des gants. Le maintien

de l'intégrité du système après installation du nouveau support est un enjeu essentiel pour garantir la maîtrise des conditions de remplissage de l'équipement.

Sur le plan opérationnel et qualité, l'essai a été encadré par un protocole de production, assurant la traçabilité, l'archivage et le respect du dispositif qualité associé à ce type de modification.

❖ Paramètres critiques évalués.

Ce protocole de production permet l'évaluation de plusieurs paramètres critiques :

- Le montage du rond de gant double gorge : L'objectif est de vérifier l'équivalence stricte du montage sur le RABS, en confirmant que la nouvelle version s'intègre sans difficulté, sans jeu et selon une logique un pour un par rapport à la version de référence. Cette étape permet d'évaluer l'adéquation dimensionnelle du design.
- Le positionnement des gants dans les ronds de gant à double gorge : Cette évaluation porte sur la mise en place du gant dans la première gorge, puis sur l'installation du joint de montage dans la seconde gorge. L'objectif est de vérifier que le montage est facilité, qu'il ne nécessite pas de tension excessive de la bordure du gant et demeure pleinement conforme une fois en place. Cet élément est essentiel pour confirmer que la nouvelle version réduit les contraintes mécaniques exercées lors de l'installation sur la bordure du gant.
- L'étanchéité globale du dispositif : Elle est évaluée au moyen d'un contrôle automatisé au GLT, permettant une mesure objective et reproductible. L'objectif est de vérifier que l'intégrité du système barrière, immédiatement après remplacement du rond de gant, demeure strictement équivalente à celle obtenue avec la version 1 de référence.

Ces paramètres doivent présenter une équivalence avec les ronds de gant gorge simple, qui constitue la version de référence validée dans le cadre des Aseptic Process Simulations (APS).

❖ Critères de validation.

Ainsi, pour que l'essai soit considéré conforme, plusieurs conditions doivent être remplies :

- Le montage du rond de gant double gorge doit s'effectuer sans difficulté, sans jeu et dans les mêmes conditions que la version de référence.
- Le positionnement des gants doit être correct, facilité et exempt de mise en tension excessive.
- L'intégrité du système barrière doit être démontrée à l'aide d'un contrôle automatisé conforme.

L'ensemble de ces critères vise à garantir que la nouvelle version constitue une alternative pleinement équivalente à la version de référence.

❖ Déroulement de l'essai.

L'essai a été réalisé en juin 2024, suite à la validation du protocole de production. Conformément aux pratiques en vigueur, les opérations de contrôle d'intégrité et de démontage préalable des gants en positions n°2 et n°6 ont été effectuées par du personnel formé et habilité à intervenir sur le RABS.

L'étape de démontage / montage des ronds de gant n'est pas réalisée en intervention de routine, un mode opératoire spécifique a donc été rédigé et intégré au protocole afin d'encadrer l'ensemble des manipulations. Ce document a permis d'assurer la maîtrise du processus et la reproductibilité des opérations réalisées.

Après confirmation de l'intégrité des gants en place, l'opérateur a procédé au retrait du joint de montage, au démontage du gant, puis à la dépose du rond de gant version 1. L'essai a été réalisé par le même opérateur sur les deux positions, afin de garantir la reproductibilité des conditions. Un ensemble de contrôles a ensuite été réalisé afin d'évaluer l'équivalence entre les versions 1 et 2. Les résultats sont présentés dans le [tableau 17](#).

	Contrôles	Réponses attendues	Réponses pour les positions n° 2 / 6
1	Intégrité des gants avant démontage.	Conforme / Non conforme.	Intégrité conforme.
2	Difficulté au démontage du rond de gant simple gorge V1.	Réponse écrite.	Démontage sans difficulté opératoire.
3	Difficulté au montage du rond de gant double gorge V2.	Réponse écrite.	Montage sans difficulté.
4	Equivalence du montage réalisé ? Attendu : Montage « un pour un » entre V1 et V2.	Conforme / Non conforme + Justification.	Montage conforme, équivalent.
5	Positionnement du rond de gant sur la cartérisation. Attendu : absence de jeu.	Conforme / Non conforme.	Conforme, sans jeu.
6	Positionnement du gant et joint dans la double gorge.	Réponse écrite.	Conforme, positionnement avec moins de tension pour la V2.
7	Conformité montage du gant sur le rond de gant V2.	Conforme / Non conforme.	Montage conforme
8	Intégrité des gants après montage sur les ronds de gant V2.	Conforme / Non conforme.	Intégrité conforme.

Tableau 17 – Evaluation montage rond de gants double gorge.

❖ Analyse des résultats obtenus.

Les contrôles préalables n°1 et 2 confirment que le système barrière était conforme avant toute intervention. Les contrôles d'intégrité automatisés réalisés avant démontage sont conformes pour les deux positions testées, garantissant que l'essai a été conduit à partir d'un état initial maîtrisé. Le démontage des ronds de gant simple gorge s'est déroulé sans difficulté, ce qui confirme l'absence d'anomalie mécanique préalable.

L'évaluation de l'équivalence du montage, réalisée au moyen des contrôles n° 3, 4 et 5, montre que l'installation du rond de gant double gorge est équivalent à la version de référence. Le positionnement sur la cartérisation est conforme et sans jeu sur les deux positions évaluées. Ces résultats démontrent que la nouvelle géométrie n'introduit ni dérive dimensionnelle ni risque mécanique supplémentaire, et que l'interface avec le RABS est strictement équivalente à celle de la version de référence.

Les contrôles n°6 et 7, relatifs à la mise en place du gant et du joint, montrent que l'installation dans la double gorge est conforme et s'effectue avec une tension visuellement réduite par rapport à la version de référence. Cette observation est cohérente avec les objectifs de conception de la nouvelle version et confirme la réduction des contraintes mécaniques exercées sur la bordure du gant lors du montage.

Le contrôle n°8 d'intégrité automatisé au GLT, réalisé après montage du gant en positions n°2 et 6 confirme l'intégrité complète du système barrière pour les deux configurations testées, démontrant que la modification du rond de gant n'altère pas la performance de confinement du RABS.

❖ Conclusion de l'essai

Ce premier essai démontre que le rond de gant double gorge est mécaniquement et fonctionnellement équivalent à la version simple gorge de référence, tout en améliorant les conditions de montage du gant. L'intégrité du système barrière est maintenue, et aucun nouveau risque n'a été identifié.

Cette nouvelle version répond ainsi aux critères d'acceptation définis pour la phase 1 du CAPA et peut être conservée en position n°2 6 du RABS, afin de conduire la phase suivante d'évaluation de l'efficacité en condition réelle d'utilisation.

6. Evaluation de l'efficacité du nouveau rond de gant double gorge.

Cette deuxième phase a pour objectif d'évaluer l'efficacité du rond de gant double gorge après sa mise en place sur le RABS, en conditions réelles de production. Elle constitue l'étape la plus déterminante de l'évaluation, puisqu'elle vise à mesurer l'impact réel du changement mis en

œuvre, dont l'objectif principal est de réduire l'occurrence des brèches en bordure de gant grâce au nouveau design à double gorge.

Au-delà de la diminution attendue des brèches, cet essai permet également de vérifier que l'introduction de cette nouvelle version n'engendre aucune problématique nouvelle en conditions opérationnelles (production, contrôles, monitoring microbiologique).

Sur le plan opérationnel et qualité, cet essai a été encadré par un protocole de production dédié, garantissant la traçabilité des données, l'archivage des résultats et le respect du dispositif qualité applicable à ce type de modification. L'essai initial s'est déroulé sur une durée de six mois, entre le 01/06/2024 et le 01/01/2025.

❖ Critère de validation.

Les critères de validation de l'efficacité du rond de gant double gorge reposent sur l'amélioration de l'intégrité du système barrière et sur l'absence d'impact négatif en condition de production. Ils sont définis comme suit :

- ✓ Intégrité des gants lors des contrôles visuels / visuels renforcés réalisés en production.
- ✓ Intégrité des gants lors des contrôles automatisés d'intégrités réalisés mensuellement.

Ces contrôles permettent en condition réelle d'utilisation, d'assurer le suivi continu de l'intégrité du système barrière, applicable également dans le cadre de l'essai réalisé.

Ces contrôles constituant la méthode de référence pour l'identification préférentielle des brèches localisées en bordure de gant. À ce titre, les résultats des contrôles d'intégrité devront être à minima strictement équivalents à ceux obtenus avec les gants montés sur les ronds de gant de première génération simple gorge, qui constituent la référence.

En complément, comme réalisé en production, un suivi du monitoring microbiologique est réalisé par prélèvements de surface (swabs) sur les gants, afin de compléter l'analyse technique du nouveau design.

❖ Analyse des résultats obtenus.

L'analyse porte sur la période comprise entre le 01/06/2024 et le 01/01/2025, correspondant à six mois de suivi en condition de production. Il est à noter qu'entre l'extraction initiale des données ayant permis l'identification des positions à risque et le démarrage effectif des essais, un délai de quatre mois s'est écoulé. Durant cette période, trois brèches supplémentaires ont été recensées sur la position n°6, confirmant le caractère pertinent de cette position pour évaluer l'efficacité du changement.

Les positions d'essais ont été contrôlées et gérées selon les mêmes modalités que celles montées sur la version simple gorge, conformément à la procédure en vigueur.

Les deux ronds de gant double gorge installés depuis juin 2024 présentent les résultats suivants :

- Aucune non-conformité observée lors des contrôles visuels, visuels renforcés en production, et lors des contrôles automatisés d'intégrité réalisés mensuellement.
- Aucune non-conformité microbiologique observée lors des prélèvements par swabbing (après intervention et en fin de production).
- Première simulation procédé aseptique (APS) conforme, en 2024 durant l'essai.

Ces résultats doivent être analysés au regard de l'ensemble des positions de gants du RABS.

Les positions d'essai n°2 et 6 présentent une absence de brèche en bordure de gant, en comparaison avec les autres positions de gant en place, qui totalisent 9 brèches supplémentaires sur la période analysée, les données sont présentées dans le [tableau 18](#).

	Nombre de brèches par gant « Rond de gant ».		
Position de gant	Extraction données 01/03/2024	Démarrage essai 01/06/2024	Evaluation essai 01/01/2025
1	0	0	0
2	2	3	3
3	2	2	2
4	1	1	1
5	2	2	3
6	2	5	5
7	1	2	3
8	4	5	8
9	2	4	5
10	4	5	6
11	2	2	4
Total de brèches	22	31	40

Tableau 18 : Evolution survenue des brèches par position de gant.

L'analyse globale de la phase d'essai met en évidence une augmentation du nombre de brèches en bordure de gant pour la majorité des positions (indiquées en jaune dans le tableau 17). Cette tendance ne s'observe toutefois pas pour les positions d'essai n°2 et 6, équipées de ronds de gant double gorge, ni pour les positions n°1, n°3 et n°4, qui sont classées comme présentant un risque faible à modéré de survenue de brèche en bordure de gant.

Suite à la mise en place du nouveau rond de gant double gorge, aucune brèche n'a été identifiée sur les positions n°2 et n°6 pendant la durée de l'essai. À titre comparatif, ces mêmes positions présentaient une survenue significative de brèches entre leur installation sur le RABS et les mois précédant l'essai, lorsqu'elles étaient équipées de ronds de gant gorge simple :

- Position n°2 : remplacement du gant à trois reprises entre juin 2023 et le démarrage de l'essai en juin 2024, correspondant à 3 brèches sur 12 mois.
- Position n°6 : remplacement du gant à cinq reprises sur la même période, correspondant à 5 brèches sur 12 mois.

Ce résultat met en évidence une diminution marquée de l'apparition des brèches en bordure de gant sur ces positions.

Concernant les positions de gant n°1, 3 et 4, ils font partie des gants les moins sollicités en production, en raison de leur localisation au sein du RABS. Cette faible sollicitation mécanique explique leur niveau de risque réduit vis-à-vis de l'apparition de brèches.

Concernant les positions de gant n°5, 7 et 11, ils présentent une augmentation du nombre de brèches, imputable à l'impact du rond de gant à gorge simple lors des sollicitations mécaniques. Cette évolution est cohérente avec les conclusions de l'analyse des causes des brèches observées.

En revanche, les positions n°8, 9 et 10 présentent un niveau de dégradation significativement plus élevé. Elles concentrent 19 des 40 brèches en bordure de gant recensées au 01/01/2025, soit 48% des brèches, alors qu'elles ne représentent que 3 positions sur les 11 du RABS (soit 27% des gants).

Dans ce contexte, l'absence totale de brèches sur les positions équipées du rond de gant double gorge constitue un premier résultat significatif, démontrant l'intérêt du nouveau design pour la réduction des brèches en bordure de gant, en particulier sur des positions historiquement à risque.

❖ Perte de gant.

Au cours de l'essai, deux événements de perte de gant ont été recensés lors de l'utilisation du gant en position n°2, tous deux impliquant le même technicien. La perte d'un gant constitue un risque critique au regard de la maîtrise de la contamination et ne peut, à ce titre, être considérée comme acceptable au regard des exigences applicables aux opérations de ce type.

Les investigations menées ont permis d'identifier une origine liée à une manipulation inadaptée du gant par l'opérateur, caractérisée par un appui excessif et un non-respect de la distance d'intervention dépassant la longueur nominale du gant de 800 mm. L'opérateur concerné a en conséquence, été accompagné et sensibilisé aux bonnes pratiques de manipulation des gants.

Dans ce contexte, bien que l'essai d'efficacité démontre l'absence de brèches et le maintien de l'intégrité des gants sur la période évaluée, il apparaît nécessaire de compléter cette évaluation par la réalisation d'un essai spécifique dédié à la vérification du maintien du gant sur le rond de gant double gorge.

Cet essai doit permettre de confirmer que le maintien du gant avec la version double gorge est strictement équivalent à celui observé avec la version à simple gorge et qu'il ne génère aucun risque accru de désengagement du gant en condition normale d'utilisation.

❖ Conclusion essai efficacité.

Sur la période évaluée, les positions d'essai équipées de ronds de gant double gorge n'ont présenté aucune brèche en bordure de gant, alors que les autres positions équipées de ronds simple gorge, à fréquence de survenue équivalente, ont continué à en générer.

L'intégrité du système barrière a été pleinement maintenue sur toute la durée de l'essai, comme confirmé par les contrôles automatisés mensuels, les contrôles en production et le premier APS réalisé en 2024. Aucune dérive microbiologique ni défaut d'intégrité n'a été observé. Ces résultats démontrent que la version double gorge permet de réduire les contraintes mécaniques responsables des brèches, sans dégrader la performance du système barrière.

Les deux événements de perte de gant observés sont liés à une mauvaise pratique opératoire identifiée et corrigée, mais justifient la réalisation d'un essai complémentaire spécifique afin de confirmer que le maintien du gant avec la version double gorge est strictement équivalent à celui de la version simple gorge.

Sous réserve de ce point, le rond de gant double gorge constitue une action corrective efficace et une solution robuste pour la maîtrise durable des brèches en bordure de gant. Au regard des résultats obtenus et du bénéfice identifié, les ronds de gant double gorge sont maintenus en place sur les positions n°2 et 6.

7. Evaluation du maintien du nouveau rond de gant double gorge.

Ce dernier essai vise à vérifier que le nouveau rond de gant double gorge assure un niveau de maintien équivalent au rond de gant de référence, en condition normale d'utilisation en production.

L'objectif est d'analyser le comportement mécanique du maintien du gant lors de sollicitations représentatives des interventions réalisées en production, dans l'objectif de garantir l'intégrité du système de confinement.

Sur le plan opérationnel et qualité, l'essai a été encadré par un protocole de production, assurant la traçabilité, l'archivage et le respect du dispositif qualité associé à ce type de processus.

❖ Paramètres critiques évalués.

Pour cet essai, deux paramètres critiques ont été retenus et croisés afin d'évaluer le maintien des gants de manière reproductible et représentative des sollicitations rencontrées lors des interventions en environnement RABS : la distance et l'angle d'intervention du gant.

La distance d'intervention du gant, présentée dans le [tableau 19](#), a été évaluée selon trois niveaux : 60 cm, correspondant à une intervention proche avec le gant partiellement plié ; 80 cm, correspondant à une intervention longue avec le gant tendu ; et une distance comprise entre 80 et 100 cm, correspondant à une extension hors norme du gant. Cette dernière configuration excède la longueur nominale des gants de 800 mm, elle a été définie comme une condition excessive et intégrée à titre exploratoire afin d'évaluer le comportement du système en situation dégradée.

Paramètre évalué	Distance d'intervention	Intervention simulée	Description opérationnelle
Distance d'extension du gant	60 cm	Intervention sous le gant (gant plié).	Le bras est engagé à faible distance, le gant est partiellement replié.
	80 cm	Intervention devant le gant (gant tendu).	Le bras est engagé jusqu'à la longueur nominale du gant (800 mm).
	85 à 100 cm*	Intervention éloignée (gant en extension).	Le bras est engagé au-delà de la longueur nominale du gant.

Tableau 19 : Evolution du maintien du gant, en fonction de la distance d'intervention.

L'angle d'intervention, présentée dans le [tableau 20](#), a également été considéré comme un paramètre critique, avec trois configurations évaluées : 60°, correspondant à une intervention latérale droite ; 90°, correspondant à une intervention frontale ; et 120°, correspondant à une intervention latérale gauche.

Paramètre évalué	Distance d'intervention	Intervention simulée	Description opérationnelle
Angle d'intervention	60°	Intervention à droite.	Le bras est orienté vers la droite par rapport à l'axe du rond de gant.
	90°	Intervention frontale.	Le bras est aligné avec l'axe du rond de gant.
	120°	Intervention à gauche.	Le bras est orienté vers la gauche par rapport à l'axe du rond de gant.

Tableau 20 : Evolution du maintien du gant, en fonction de l'angle d'intervention.

❖ Critère de validation.

Le critère d'évaluation retenu pour cet essai est le maintien du gant sur le rond de gant lors de la simulation des interventions, définies par le croisement des paramètres de distance et d'angle.

Pour chaque position testée, les trois niveaux de distance combinés sont combinés aux trois angles d'intervention, conduisent ainsi à neuf configurations d'essai par type de rond de gant.

Ainsi, chaque version de rond de gant (simple et double gorge) est évaluée dans neuf conditions mécaniques distinctes, couvrant à la fois les situations représentatives de l'utilisation en production et les conditions dégradées à plus de 80 cm de distance.

Le résultat est évalué de manière qualitative et classé conforme lorsque le gant reste correctement positionné sur le rond de gant, ou non conforme en cas de décrochement ou de perte de maintien.

❖ Déroulement de l'essai.

L'essai a été réalisé hors production sur le RABS. Pour se faire, l'essai évalue comparativement le rond de gant double gorge installé en position de gant n°2, au rond de gant simple gorge de référence, sélectionné en position de gant n°3.

Ces deux positions de gants présentent la même amplitude d'intervention en production, permettant la comparaison. Un régleur d'une longueur d'un mètre a été introduit dans le RABS, afin de matérialiser les distances d'extension du gant et d'assurer la reproductibilité des mesures.

Pour chaque configuration expérimentale (type de rond de gant, distance d'extension et angle d'intervention), le gant a été progressivement tendu jusqu'à la position de référence définie.

❖ Analyse des résultats obtenus.

L'essai réalisé avec le rond de gant simple gorge en position n°3, met en évidence un maintien du gant pour l'ensemble des distances et des angles évalués. Le gant est resté correctement positionné dans toutes les conditions correspondant aux interventions définies en production. Par ailleurs, aucune perte de maintien n'a été observée lors des essais réalisés en conditions excessives, à des distances supérieures à 80 cm.

Concernant le rond de gant d'essai double gorge en position n°2, le maintien du gant est conforme pour l'ensemble des angles d'intervention aux distances de 60 cm et 80 cm, correspondant aux conditions normales d'utilisation. En revanche, à une distance de 100 cm, un risque de perte de maintien a été mis en évidence lors des interventions latérales. Ces résultats sont présentés dans le [tableau 21](#). Ils indiquent que le rond de gant double gorge assure un maintien satisfaisant dans son domaine d'utilisation nominal, mais qu'une extension excessive du gant, correspondant à un mésusage, peut conduire au détachement du gant.

Essai maintien Gant en position n°2	60 cm	80 cm	100 cm
60°	Gant maintenu.	Gant maintenu.	Gant non maintenu.
90°	Gant maintenu.	Gant maintenu.	Gant maintenu.
120°	Gant maintenu.	Gant maintenu.	Gant non maintenu.

Tableau 21 : Evolution du maintien du gant, sur le rond de gant double gorge.

Il est à noter qu'aucune intervention réalisée en zone de production au sein du RABS ne nécessite une distance d'intervention équivalente à la condition excessive testée. Les gants en CSM, d'une longueur nominale de 800 mm, permettent de couvrir l'ensemble des distances et des surfaces requises.

Les opérations nécessitant un accès plus éloigné sont prises en charge par une organisation spécifique des postes, impliquant l'utilisation de plusieurs ensembles de gants répartis de part et d'autre du RABS, limitant ainsi la sollicitation excessive d'un seul gant.

❖ Conclusion de l'essai.

L'essai comparatif montre que le rond de gant double gorge assure un maintien du gant équivalent à la version simple gorge, dans l'ensemble des conditions normales d'utilisation en production, correspondant à des distances d'extension de 60 cm et 80 cm, quel que soit l'angle d'intervention.

En conséquence, le rond de gant double gorge est jugé compatible avec l'usage prévu et ne présente pas de risque supplémentaire pour le maintien du confinement. Le dispositif peut donc être retenu comme solution corrective, sous réserve du respect des conditions normales d'utilisation définies.

8. Conclusion des essais et clôture du CAPA.

Suite à l'investigation technique réalisée et à l'identification des causes racines des brèches en bordure de gant, le CAPA (Corrective and Preventive Action Plan) mis en œuvre a pleinement répondu aux objectifs définis lors de son ouverture.

Le benchmark réalisé a permis d'approfondir la maîtrise de la technologie barrière mise en œuvre sur le RABS, tant sur le plan technique que sur les limites intrinsèques de ses composants. Une modification de la configuration des gants visant à renforcer la zone de bordure a été étudiée comme action corrective potentielle ; toutefois, compte tenu de l'ampleur du changement induit et de ses impacts associés, cette option n'a pas été retenue comme solution principale.

Concernant le rond de gant, l'analyse du design a permis d'identifier les contraintes mécaniques exercées sur les gants dans la configuration à simple gorge. Sur la base de ces éléments techniques, une nouvelle version de rond de gant double gorge a été développée afin de répondre directement aux causes racines identifiées.

Une solution technique adaptée a ainsi été développée et évaluée en conditions réelles de production. Son efficacité et sa compatibilité ont été démontrées par des essais représentatifs couvrant le montage, l'intégrité du système barrière, la performance en production et le maintien mécanique des gants.

L'ensemble de ces essais démontre que le rond de gant double gorge réduit significativement les contraintes mécaniques appliquées à la bordure du gant et supprime l'apparition des brèches sur les positions testées. Cette évolution agit directement sur la cause racine identifiée.

Au vu des résultats obtenus, le CAPA est considéré comme clôturé.

La mise en place du rond de gant double gorge est assurée par l'ouverture d'un Change Control dédié, visant au déploiement sur l'ensemble des onze positions du RABS, conformément aux exigences du système qualité et aux principes de maîtrise des modifications.

V. Change Control, déploiement du rond de gant double gorge sur le RABS.

1. Objectif du Change Control.

Le Change Control a pour objectif de consolider l'ensemble des données issues du CAPA, afin d'en assurer la traçabilité et la maîtrise du changement au sein du système qualité.

Le Change Control constitue ainsi une étape de validation documentaire et organisationnelle, permettant l'intégration pérenne de la modification sur toutes les positions de gant, conformément aux exigences de l'ICH Q10, et fondée sur une approche de gestion du risque selon les principes de l'ICH Q9.

2. Évaluation de l'impact et retour d'expériences.

L'évaluation de l'impact a été conduite de manière rétrospective à partir des données collectées lors des essais, selon une approche structurée par domaines d'expertises. Cette analyse a permis d'identifier de façon exhaustive les impacts potentiels sur l'intégrité du système barrière, la maîtrise de la zone, les conditions opérationnelles d'utilisations et la conformité aux pratiques en vigueur.

Du point de vue de l'assurance qualité opérationnelle, les essais démontrent que l'installation du rond de gant double gorge n'entraîne aucune dégradation de l'intégrité du système barrière sur les positions évaluées. Aucune brèche en bordure de gant n'a été observée. Les modalités de montage, d'utilisation et de décontamination des gants demeurent identiques à celles de la version initiale, garantissant la continuité des pratiques validées et limitant l'introduction de variabilité.

Du point de vue de l'assurance qualité stérilité, le retour d'expérience inclut l'analyse des données issues des simulations aseptiques (APS) réalisées en 2024 avec des ronds de gants double gorge installés sur les positions 2 et 6 du RABS. Ces données ne révèlent ni défaut d'intégrité ni dérive des contrôles microbiologiques de surface, confirmant l'absence d'impact défavorable sur la maîtrise de la stérilité.

Du point de vue de l'assurance qualité métrologie, qualification et validation, cette évolution ne constitue pas une modification de la technologie barrière du RABS. Aucun impact n'est identifié sur la maîtrise de la zone, le maintien des flux laminaires unidirectionnels et la performance du système barrière. Le changement est donc considéré comme localisé et maîtrisé, sans remise en cause de l'état validé du RABS.

Du point de vue industriel, la technologie et le principe de maintien des gants, ainsi que les caractéristiques dimensionnelles hors gorge, demeurent inchangés. La modification porte exclusivement sur la géométrie de la gorge, dans un objectif de réduction des contraintes

mécaniques exercées sur la bordure du gant, sans modification de l'interface globale ni des équipements associés.

Enfin, du point de vue de la production, l'évaluation opérationnelle montre que la conception à double gorge facilite le montage des gants, notamment par un positionnement plus distinct des bourrelets et une diminution des efforts requis. En exploitation, aucune perte de gant n'a été observée lorsque les interventions sont réalisées dans le respect de la distance maximale d'intervention de 80 cm, correspondant à la longueur des gants. Ce point constitue un élément clé de vigilance opérationnelle pour garantir l'intégrité du RABS.

3. Adaptation spécifique du rond de gant en positions n°8, 9 et 10.

Concernant les positions de gant 8, 9 et 10. Un support commun intégrant trois ronds de gants double gorge a été fabriqué par EREA, permettant le maintien simultané des trois gants requis pour les opérations de montage du matériel de répartition.

La géométrie de la double gorge utilisée dans cet assemblage est strictement identique à celle évaluée et validée lors des essais. L'adaptation porte exclusivement sur la configuration du support, sans modification du principe de fixation ni de la technologie barrière du RABS, garantissant ainsi la cohérence et la continuité du système sur l'ensemble des positions.

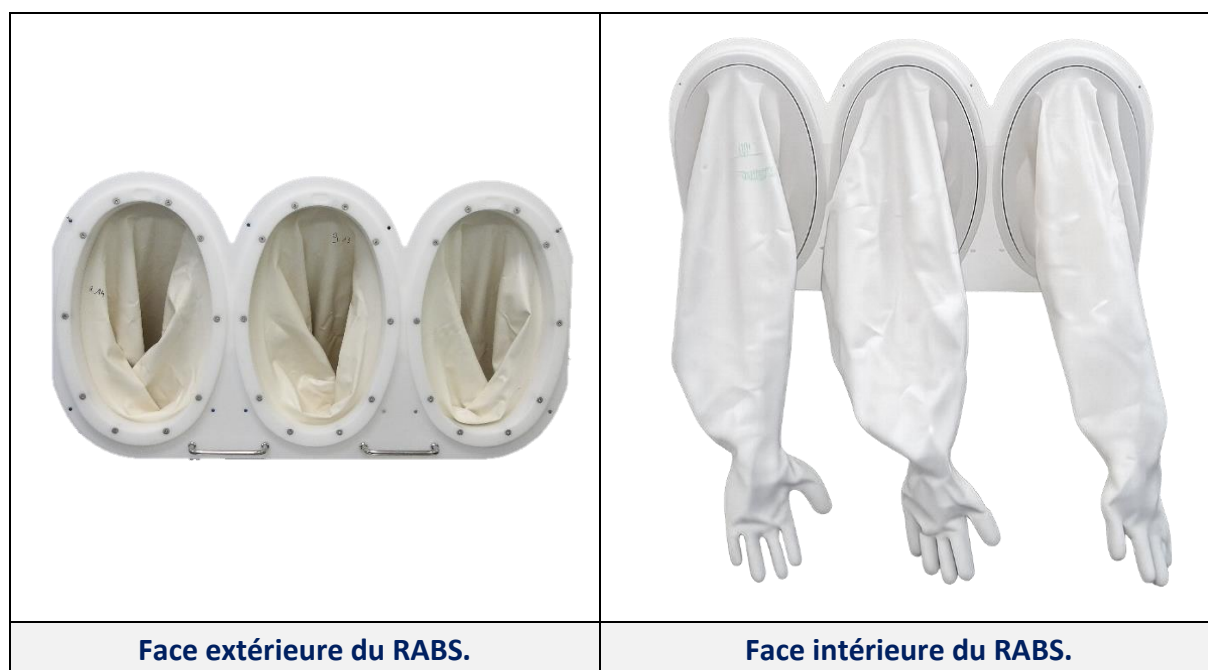


Figure 12 : Rond de gant double gorge en position n°8,9 et 10.

4. Formation des opérationnels.

Le processus mis en œuvre a confirmé que la maîtrise du système barrière repose sur une compréhension globale de son fonctionnement et du respect strict des pratiques opératoires. Les travaux réalisés ont permis de renforcer les compétences des équipes et d'identifier les principales sources de fragilité, notamment le risque de perte de gant en cas de mésusage.

Ce risque a conduit à la sensibilisation de l'ensemble des techniciens lors du déploiement de la nouvelle version de rond de gant, afin de prévenir tout impact sur la qualité du produit.

Dans cette logique, le module de formation au remplissage sous RABS a été mis à jour pour intégrer les enseignements issus de l'analyse. La formation met l'accent sur l'application rigoureuse de la méthodologie d'intervention, avec une gestuelle réduite et maîtrisée, le choix adapté de la position de gant au plus près de l'opération, et le respect strict de la distance maximale d'intervention de 80 cm, afin de limiter les sollicitations mécaniques, le risque de perte de gant et, le risque de brèche.

Cette approche préventive permet de maîtriser et préserver l'intégrité du système barrière, pour garantir un remplissage conforme aux exigences de qualité d'un médicament sûr et efficace.

5. Conclusion et mise en place des ronds de gant double gorge.

Le Change Control relatif à l'installation des ronds de gant double gorge sur l'ensemble des 11 positions de gants du RABS, a permis de formaliser et de sécuriser l'intégration de cette évolution au sein du système qualité.

L'évaluation conduite confirme que l'évolution vers un rond de gant double gorge ne modifie pas la technologie barrière du RABS, n'impacte ni l'intégrité du système, ni la maîtrise microbiologique, ni l'état validé de l'installation, et n'introduit aucune dérive dans les pratiques de production, de nettoyage ou de décontamination.

La modification est strictement localisée à la géométrie de la gorge du rond de gant et vise exclusivement à réduire les contraintes mécaniques exercées sur la bordure du gant, ce qui renforce la robustesse du système sans remettre en cause ses principes de fonctionnement ni son état validé.

L'adaptation spécifique développée pour les positions 8, 9 et 10, sous forme d'un support commun intégrant trois ronds de gant à double gorge, garantit une cohérence technologique et fonctionnelle sur l'ensemble du RABS, y compris dans les zones de montage du matériel de répartition, permettant une application homogène de la solution sur les onze positions.

Au-delà de l'aspect matériel, le Change Control a permis d'intégrer les enseignements issus du retour d'expérience dans les pratiques opérationnelles, notamment par la mise à jour des modules de formation et la sensibilisation des opérateurs au respect des distances

d'intervention et à une gestuelle adaptée. Ces mesures contribuent directement à la préservation de l'intégrité du système barrière.

En conséquence, la modification est considérée comme maîtrisée, conforme et pleinement intégrée au sein du système qualité. Les ronds de gant double gorge ont été installés sur l'ensemble des onze positions du RABS en août 2025.

Un suivi renforcé est mis en place après le déploiement afin de vérifier, sur la durée, que le rond de gant double gorge prévient l'apparition de brèche et maintient l'intégrité du système barrière sur l'ensemble des positions. Ce suivi permet de détecter précocement toute dérive éventuelle et de garantir que la solution reste efficace en conditions réelles d'exploitation, dans une logique d'amélioration continue et de maîtrise du risque pour le produit et le patient.

VI. Discussions

L'analyse approfondie de cette problématique industrielle a permis d'améliorer significativement la maîtrise globale du processus de remplissage associé au RABS de cette ligne. L'étude menée, fondée sur l'exploitation des données qualité, les analyses techniques réalisées et les échanges avec les fournisseurs, a contribué à une montée en compétence collective des acteurs opérationnels face à la problématique récurrente de brèches en bordure de gant. Cette démarche a mis en évidence l'importance de conserver une maîtrise fine du système, afin d'anticiper et de limiter les risques de perte d'intégrité liés à ces dégradations.

La technologie RABS étant relativement récente dans l'industrie pharmaceutique, sa compréhension approfondie apparaît comme un facteur clé pour garantir à la fois la performance opérationnelle de l'installation et la fabrication de médicaments conformes aux exigences de qualité et de sécurité pour le patient. L'enjeu principal réside ainsi dans la recherche d'un équilibre entre la maîtrise technologique, l'intégrité du système de confinement et le maintien d'un haut niveau de qualité du produit.

Depuis la mise en place de la nouvelle version du rond de gant à double gorge, deux brèches ont néanmoins été détectées sur les gants en positions 8 et 9. Ces détectations ont été réalisées lors de contrôles automatisés et concernaient des brèches localisées en bordure de gant.

Ces événements soulèvent la question de l'efficacité réelle du rond de gant double gorge pour réduire l'apparition de brèches en bordure, en particulier pour les positions fortement sollicitées telles que les positions 8, 9 et 10. Les essais initiaux n'ayant pas pu être réalisés sur cette portion du RABS en raison de l'incompatibilité du rond de gant individuel, une nouvelle phase de monitoring sur une durée d'un an a été engagée. Cette phase vise à évaluer l'efficacité du changement à plus grande échelle, sur les 11 positions de gants, avec pour objectif principal d'analyser la survenue de brèche pour les positions les plus à risque.

Les essais réalisés et l'introduction du nouveau rond de gant apportent une réponse partielle à la problématique initiale. En effet, si la zone de bordure du gant est désormais moins

soumise aux contraintes mécaniques induites par le rond de gant, elle demeure une zone de faible épaisseur et reste donc intrinsèquement sensible à l'usure et à la dégradation. Cette observation souligne la nécessité d'une approche complémentaire, intégrant non seulement les aspects mécaniques mais également les caractéristiques physiques du matériau.

Dans cette perspective, il apparaît indispensable de s'interroger sur la criticité réelle des brèches en fonction de leur taille. À ce jour, aucune donnée scientifique robuste ne permet de statuer clairement sur l'impact des brèches de petite dimension. Une étude est actuellement en cours avec l'A3P afin d'évaluer le passage potentiel de micro-organismes à travers des brèches inférieures à 1 mm. Cette étude devra notamment prendre en compte le risque microbiologique en fonction de la localisation de la brèche sur le gant ainsi que le niveau d'étirement de la zone concernée lors de l'utilisation.

Enfin, un travail complémentaire consisterait à mener une analyse de risques approfondie visant à identifier les positions de gants les plus exposées à la formation de brèches et celles présentant le plus fort impact potentiel sur la qualité du produit. En combinant les données techniques (solllicitations mécaniques, fréquence d'utilisation), les caractéristiques physiques des gants (épaisseur, zone de localisation des brèches) et les enjeux qualité, cette approche permettrait d'obtenir une vision critique et détaillée du risque de survenue de brèches, et ainsi de prioriser les actions de prévention et de maîtrise.

Bibliographie

- (1) Bonnes Pratiques de Fabrication 2024.
- (2) *EudraLex - Volume 4 - Santé publique - Commission européenne.*
https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en
(accessed 2025-12-29).
- (3) *Actualité - Publication et entrée en vigueur de l'annexe 1 des bonnes pratiques de fabrication des médicaments stériles.* ANSM.
<https://ansm.sante.fr/actualites/publication-et-entree-en-vigueur-de-lannexe-1-des-bonnes-pratiques-de-fabrication-des-medicaments-steriles> (accessed 2025-12-29).
- (4) *ICH Q9 Quality risk management - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA).* <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management-scientific-guideline> (accessed 2025-12-29).
- (5) *ICH Q10 Pharmaceutical quality system - Scientific guideline | European Medicines Agency (EMA).* <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system-scientific-guideline> (accessed 2025-12-29).
- (6) *PIERCAN Gant de boîte à gants | 4/10 mm CSM.* <https://piercan.fr/piercan-gloves/produits-gants/articles-gants?matériau=Y&produit=acbe56d9cfe19d69&type=BAG> (accessed 2025-12-29).
- (7) *Contrôle qualité gants - Piercan.* <https://piercan.fr/a-propos-de-piercan/qualite/controle-qualite-gants> (accessed 2025-12-29).
- (8) *RABS - EREA.* EREA. <https://www.erea.fr/rabs-erea-securite-avant-tout/> (accessed 2025-12-29).
- (9) *Processus de fabrication par trempage - Piercan.* <https://piercan.fr/piercan-gloves/les-procedes/la-dissolution> (accessed 2025-12-29).
- (10) *PIERCAN Gant de boîte à gants | 6/10 mm CSM.* <https://piercan.fr/piercan-gloves/produits-gants/articles-gants?epaisseur=6-10&matériau=Y&produit=6c0702137ca2dc44&type=BAG> (accessed 2025-12-29).
- (11) *PIERCAN Gant de boîte à gants | 7/10 mm CSM/Polyuréthane.*
<https://piercan.fr/piercan-gloves/produits-gants/articles-gants?epaisseur=7-10&matériau=YPUR&produit=d6271d0e85e53625&type=BAG> (accessed 2025-12-29).
- (12) *PIERCAN Gant de boîte à gants | 4/10 mm EPDM.* <https://piercan.fr/piercan-gloves/produits-gants/articles-gants?epaisseur=4-10&matériau=EBEW&produit=bee02d70869994e7&type=BAG> (accessed 2025-12-29).
- (13) *PIERCAN Gant de boîte à gants | 6/10 mm EPDM.* <https://piercan.fr/piercan-gloves/produits-gants/articles-gants?epaisseur=6-10&matériau=EBEW&produit=87bb6c19595976de&type=BAG> (accessed 2025-12-29).

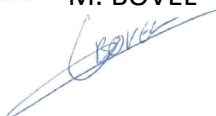
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **BOVEL Raphaël**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature : **M. BOVEL**



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21503805

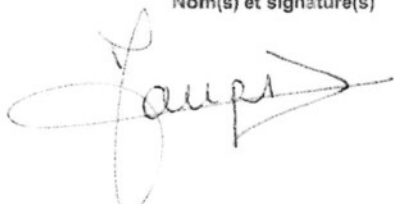
N° Thèse : 9

Nom et Prénom : BOVEL Raphaël

Sujet : Maîtrise et amélioration de l'intégrité des gants de confinement, en
environnement de remplissage aseptique. Approche appliquée à la
technologie barrière de type RABS.

Tours, le : 05/02/2026

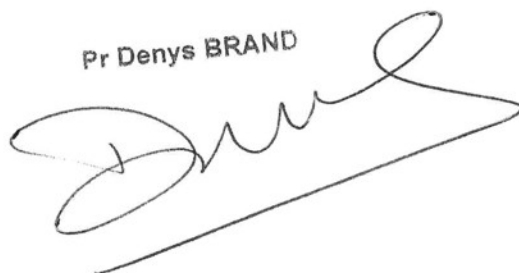
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)


V. MAUPAS

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : BOVEL Raphaël

N° 9

TITRE DE LA THÈSE

Maîtrise et amélioration de l'intégrité des gants de confinement, en environnement de remplissage aseptique. Approche appliquée à la technologie barrière de type RABS.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

La production de médicaments injectables repose sur une maîtrise rigoureuse du risque de contamination, notamment grâce aux technologies de confinement telle que le RABS. Ce travail présente la transition d'une ligne de remplissage conventionnel vers un RABS, en se focalisant sur l'intégrité des gants de confinement. Une étude de cas a mis en évidence des défauts récurrents en bordure de gant, dont les causes ont été identifiées par une analyse 5M. La mise en œuvre d'actions correctives, incluant l'optimisation du type de gant et du système de fixation, a permis d'améliorer significativement l'intégrité des gants et la maîtrise du risque de contamination.

The production of injectable medicines relies on strict control of contamination risks, notably through the use of containment technologies such as RABS. This work describes the transition from a conventional filling line to a RABS, with a focus on the integrity of containment gloves.

A case study highlighted recurring defects at the glove edge, whose root causes were identified using a 5M analysis. The implementation of corrective actions, including optimization of the glove type and the fixation system, significantly improved glove integrity and contamination risk control.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Gants de confinement. Intégrité et brèche de gant. Système de maintien des gants.
RABS (Restricted Access Barrier System).

JURY

PRÉSIDENT : Madame MAUPOIL-DAVID Véronique, Pharmacien et Professeur en
MEMBRES : Pharmacologie, à la Faculté de Pharmacie Philippe Maupas de Tours.

Madame CARLIER Lucie, Pharmacien Assurance qualité opérationnelle, au sein du laboratoire Delpharm Tours.

Madame PLOURDEAU Florette, Responsable Production répartition injectables & aseptiques, au sein du laboratoire Delpharm Tours.

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Le 30/01/26, Faculté de Pharmacie Philippe-Maupas, à Tours.