



Direction des constructions, ingénierie, technique et sécurité  
Département d'oncologie

# Laboratoire de production cellulaire pour l'immunothérapie

Epalinges

Présentation de projet





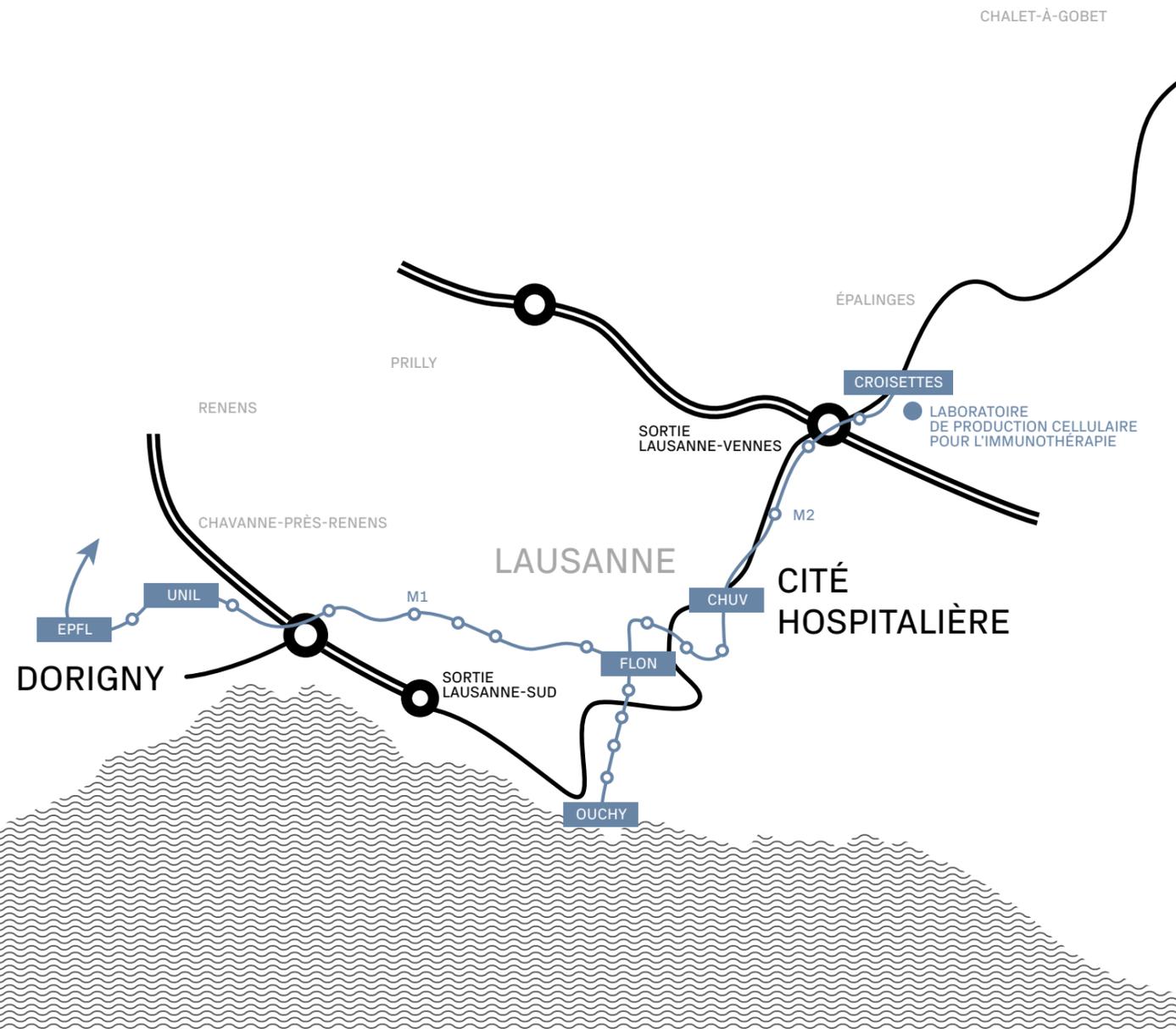


# Sommaire

<b>1</b>	<b><u>ÉDITORIAL DE LA DIRECTION GÉNÉRALE</u></b>	<b>04</b>
<b>2</b>	<b><u>DU LABORATOIRE AU CHEVET DU PATIENT, LE LIEN ENTRE PRODUCTION CELLULAIRE ET PRATIQUE CLINIQUE</u></b>	<b>10</b>
2.1	La salle blanche, un ouvrage à la technologie complexe	14
<b>3</b>	<b><u>UN JEU DE BOÎTES POUR UNE TECHNOLOGIE DE POINTE</u></b>	<b>20</b>
<b>4</b>	<b><u>DES THÉRAPIES INNOVANTES FONDÉES SUR LA MÉCANIQUE CELLULAIRE</u></b>	<b>26</b>

1

# Éditorial de la Direction générale



**Professeur Pierre-François Leyvraz**  
Directeur général du CHUV

## Immunothérapie: la dimension de l'infiniment petit ouvre la voie à d'immenses perspectives

Esquisser métaphoriquement les grandes lignes de ce projet ressemble à l'observation d'une cellule au microscope. Ses parois seraient les murs du Biopôle 3 qui abritent le nouveau laboratoire. A l'intérieur se trouveraient différents secteurs de production; enfin, des isolateurs constitueraient son noyau, le point central où la reprogrammation cellulaire devient possible.

Cette entité existe aujourd'hui, car le Grand Conseil vaudois a accordé en 2014 un crédit de 18,5 millions de francs pour sa réalisation. Le laboratoire de production cellulaire pour l'immunothérapie va permettre au Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) d'offrir des traitements à la pointe dans le domaine de la recherche translationnelle – la fabrication de produits thérapeutiques personnalisés élaborés à partir de cellules autologues. Des progrès majeurs ont en effet été accomplis dans la lutte contre le cancer cette dernière décennie, dont la mise au point de nouvelles approches qui ciblent directement les tumeurs. La localisation de ce laboratoire à Epalinges s'avère optimale, puisque les compétences d'équipes spécialisées en immunologie et vaccinologie se voient désormais regroupées sur un même site.

Sous l'égide du Département d'oncologie UNIL-CHUV dirigé par le professeur George Coukos, le Centre de thérapies expérimentales (CTE) a conçu et va exploiter ce laboratoire qui répond aux normes de l'industrie pharmaceutique pour la fabrication de cellules. L'une des missions menées par les équipes du professeur Lana Kandalaft, directrice du CTE, est de développer de nouvelles thérapies, soit l'immunothérapie qui est considérée comme l'avancée scientifique la plus significative. Elle devient même le quatrième traitement contre le cancer après la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Elle a pour but de stimuler le système immunitaire, notamment les lymphocytes T, pour qu'ils s'attaquent aux tumeurs. C'est un procédé qui peut être personnalisé (en utilisant la propre tumeur et les cellules sanguines du patient) ou universel (par le recours à des molécules ciblant différentes entités du système immunitaire). Il a donné d'excellents résultats cliniques contre des cancers agressifs tels que des leucémies et des tumeurs solides.

Ce laboratoire hautement spécialisé ouvre ses portes dans un contexte des plus favorables. L'Institut Ludwig pour la recherche sur le cancer (LICR), déjà présent dans le canton de Vaud, a décidé de réduire le nombre de ses centres à travers la planète pour concentrer ses ressources sur trois d'entre eux, dont Lausanne. Le développement et la consolidation de la présence du LICR s'avèrent une opportunité supplémentaire pour renforcer les synergies au niveau de la recherche et de la clinique, non seulement avec la création de ce laboratoire de production cellulaire pour l'immunothérapie, mais encore avec le bâtiment Agora, le centre suisse de recherche contre le cancer en construction sur le site de la Cité hospitalière, dont l'édification se fait grâce aux fonds de l'ISREC; il accueillera dès 2017 sous un même toit près de 300 chercheurs et cliniciens du CHUV, de l'UNIL et de l'EPFL.







2

# Du laboratoire au chevet du patient, le lien entre production cellulaire et pratique clinique

**Professeur George Coukos**  
Chef du Département d'oncologie UNIL-CHUV

C'est grâce au soutien de notre institution et des autorités locales que le Centre de production cellulaire pour l'immunothérapie, unité du Centre de thérapies expérimentales (CTE), a pu voir le jour sur le site Biopôle d'Epalinges.

En termes scientifiques, les processus pratiqués par cette unité sont des plus sophistiqués, en conséquence des plus exigeants. Nombreuses ont d'ailleurs été les étapes à franchir et les démarches nécessaires pour la mise en place de cette nouvelle structure: la conformité aux règles de bonnes pratiques de fabrication GMP (*Good Manufacturing Practice*), le respect des règlements et directives prévues par Swissmedic, l'établissement d'un système qualité, la conception de l'unité de production elle-même, ainsi que d'un secteur de contrôle qualité, pour ne citer que les principales.

Ce laboratoire se trouve au centre des activités du CTE, pierre angulaire de la prise en charge de pointe que nous nous devons d'offrir à nos patients en oncologie. Un devoir qui émane non seulement de notre serment individuel propre à la pratique médicale, mais aussi de notre rôle de maillon clinique au sein du Swiss Cancer Center Lausanne (SCCL).

En lien étroit avec nos collègues chercheurs fondamentaux, biostatisticiens et autres experts de nos institutions partenaires (UNIL, EPFL et ISREC), nous nous sommes engagés à rendre accessibles à la population les thérapies les plus innovantes et prometteuses. Ainsi, le fait de disposer d'un centre de production cellulaire dans notre domaine clinique va nous permettre de placer intégralement la recherche translationnelle au service de nos patients.

La recherche translationnelle, souvent évoquée sous l'appellation *Bench to Bedside* dans notre jargon, vient faciliter le passage d'une découverte en laboratoire et en étude clinique vers le chevet du patient. Elle œuvre à transformer des découvertes scientifiques en traitements médicaux, grâce au dialogue étroit qui s'établit entre scientifiques et cliniciens.

Les centres dits translationnels permettent d'identifier rapidement les patients qui pourraient bénéficier d'une nouvelle thérapie, afin de les enrôler dans un essai clinique. C'est d'ailleurs là que réside tout le sens du SCCL: grâce au CTE et à son Centre de production cellulaire, nous avons la possibilité de recruter des participants bien plus efficacement, ce qui peut à la fois sauver des vies et accélérer le développement d'un traitement.

Nous savons désormais qu'aider le corps à se défendre contre le cancer (en produisant des cellules immunitaires soit affinées, soit amplifiées, comme le décrit le Professeur Lana Kandalaf dans sa propre intervention à découvrir dans cette plaquette) peut avoir un impact significatif contre la maladie. C'est la vocation du Centre de production cellulaire de traiter, moduler et produire des cellules immunitaires à partir de cellules tumorales issues des patients eux-mêmes.

Ainsi, toujours en termes cliniques, cette unité représente une passerelle vitale. Elle relie les patients – parmi ceux pour lesquels les traitements standards se sont révélés inefficaces – à la possibilité de mettre en route d'autres solutions thérapeutiques, générées depuis le cœur de leur propre système immunitaire.



## 2.1 LA SALLE BLANCHE, UN OUVRAGE À LA TECHNOLOGIE COMPLEXE

**Jean-Michel Sieber**  
Architecte, directeur de travaux,  
Archipole architectes

Un siècle nous sépare de l'époque où le secteur hospitalier réalisait les premiers développements dans le domaine de l'asepsie, avec comme dessein d'éliminer les causes d'infection en salle d'opération. Depuis 1960, la notion de « salle propre » ou « salle blanche » s'est fortement développée, pour maîtriser les difficultés liées aux contaminations environnementales, aussi bien dans la pratique médicale et biotechnologique que dans l'industrie.

Les laboratoires se sont implantés dans un secteur hospitalier en pleine évolution, où l'utilisateur s'attend à recevoir un ouvrage techniquement fiable et d'exploitation aisée. Concevoir et réaliser des salles propres exige la maîtrise nombreuses et diverses technologies interactives. Chaque étape de conception est minutieusement exécutée de manière à ne pas entraver *in fine* les conditions d'exploitation.

Les acteurs, qui participent à cette réalisation, doivent non seulement exceller dans leur propre métier, mais se montrer également capables de prendre en compte les interférences et les interactions de leur choix sur les différents éléments de l'ouvrage. L'ingénieur spécialiste en ventilation et climatisation s'avère la personne clef du projet : il agit comme un généraliste et apporte son concours à la définition globale de la réalisation. Il vérifie ensuite l'ensemble des effets des infrastructures sur la qualité du climat intérieur.

En effet, la gestion de l'air est l'un des aspects les plus complexes dans un laboratoire. Car selon les exigences de classification des locaux, il doit être filtré pour éliminer les particules indésirables ayant une taille jusqu'à trente fois inférieure... à une cellule humaine. En complément à son rôle de décontamination, le traitement de l'air doit encore assurer le maintien de la température et de l'hygrométrie du milieu, quels que soient les apports ou les déperditions des parois (par conduction ou ensoleillement), la chaleur (sensible et/ou latente) générée par les occupants, la fabrication, l'éclairage et les variations des caractéristiques physiques de l'air extérieur.

D'un point de vue architectural, il est également nécessaire de protéger l'intérieur des locaux de l'environnement externe et réciproquement. Le « cloisonnement » désigne l'ensemble des éléments permettant de délimiter le volume de la salle propre ; il contribue à établir et à maintenir les conditions imposées par l'activité. Le choix des matériaux est dicté par les contraintes internes de l'espace : pas d'émission ni de rétention de particules, tenue à la corrosion, résistance aux variations et différences de température, pression, humidité relative, résistance aux chocs et rayures, étanchéité de la surface, compatibilité avec les produits de nettoyage ou de désinfection. L'âme de la cloison doit en outre remplir des critères de stabilité, de qualité d'isolation et conserver ses qualités physiques dans le temps.

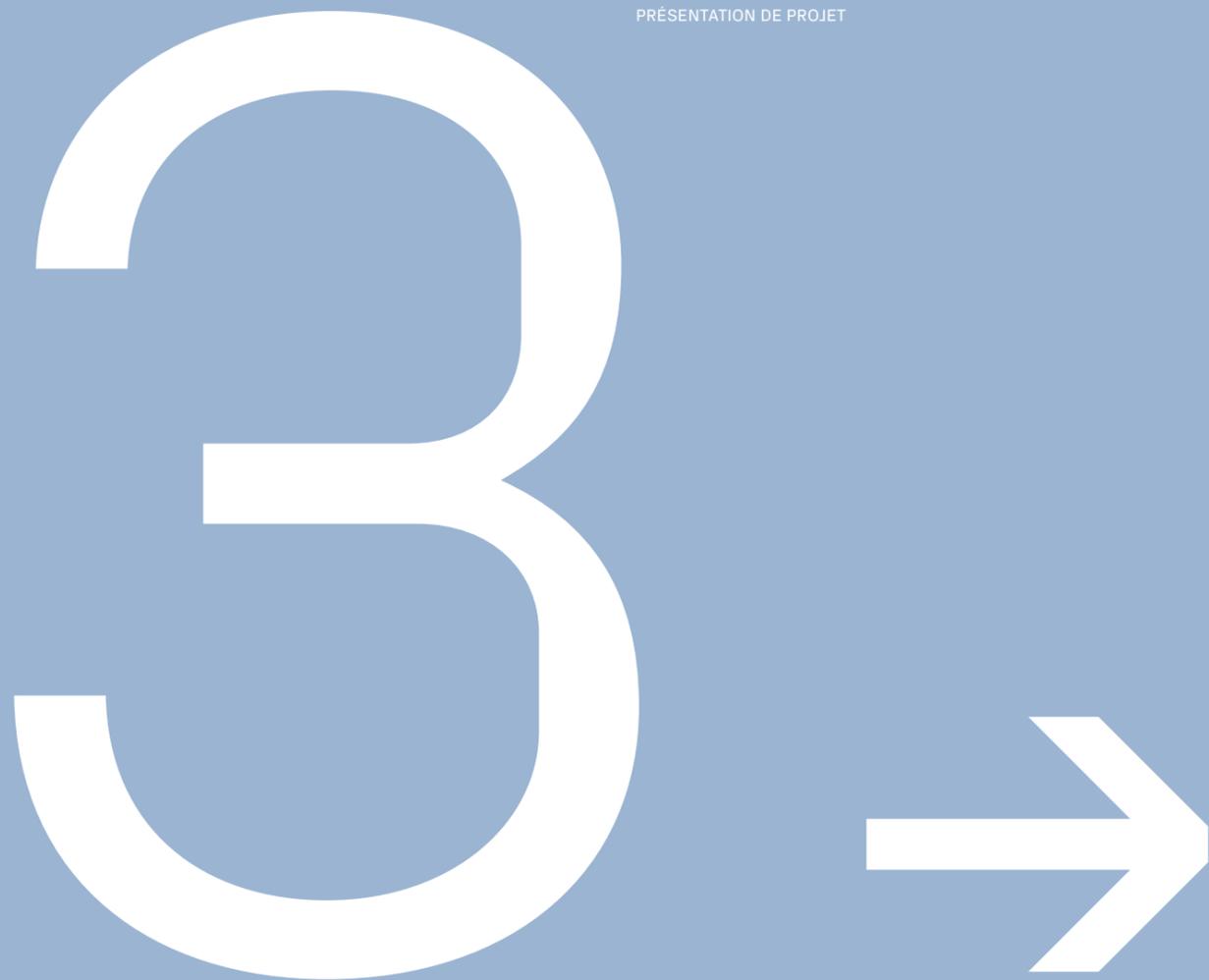
Les plafonds contribuent aussi à protéger l'intérieur de la salle propre, par rapport à son environnement. Circulables, ils permettent le passage d'un homme sur leur face supérieure pour les opérations courantes de maintenance et font l'objet d'études approfondies, afin d'en définir les performances mécaniques en adéquation avec la future exploitation des lieux. Quant au revêtement de sol, c'est un support fortement sollicité : il doit résister aux contraintes statiques et dynamiques, aux agents chimiques tels que solvants ou acides. Sont également pris en compte sa qualité hygiénique (encrassement, continuité du support, porosité, etc.), ses caractéristiques électriques, son confort dans les salles à basse hygrométrie, sa sécurité en cas de manipulation de produits inflammables, sa tenue au feu et... les risques de glissade pour le personnel.

Ces quelques éléments qui paraissent anodins contribuent – tel un coffre fort – à sécuriser la fabrication des cellules, un bien précieux pour conduire à la guérison.









3

# Un jeu de boîtes pour une technologie de pointe

**Tidiane Petit**  
Chef du Service d'ingénierie biomédicale  
du CHUV

**Yannick Rochais**  
Ingénieur biomédical

Une boîte qui contient d'autres boîtes... L'intégration des équipements techniques dans le centre de production cellulaire pour l'immunothérapie évoque un jeu de poupées russes. Pour répondre aux contraintes les plus strictes en matière de manipulation de cellules humaines, les utilisateurs et le Service d'ingénierie biomédicale du CHUV ont opté pour l'acquisition de six isolateurs. Pièces maîtresses dans ce projet, ces systèmes construits à façon fonctionneront comme un petit laboratoire stérile à l'intérieur des laboratoires conçus pour les accueillir au Biopôle 3 d'Epalinges.

L'isolateur est une boîte confinée; il offre un environnement de travail dans une atmosphère contrôlée sous flux laminaire, qui assure des conditions strictes en termes de taille et de nombre de particules, permettant une bio-décontamination de haut niveau. Ces caractéristiques sont garantes de la protection des produits fabriqués comme de la sécurité des spécialistes qui les élaborent. Faire croître des cellules humaines, avec une génétique modifiée ou non, nécessite le plus haut degré d'asepsie, soit le grade A, selon la classification des **bonnes pratiques de fabrication** de l'industrie pharmaceutique (*GMP – Good Manufacturing Practice*).

Obtenir ce niveau d'exigence biologique à l'échelle d'un bâtiment est une contrainte des plus onéreuses, aussi bien au niveau de sa réalisation que de son exploitation au quotidien et de sa maintenance. C'est pourquoi l'acquisition de six isolateurs – qui atteignent cette classification requise pour la fabrication de ces médicaments d'un nouveau type – a été privilégiée à l'option d'un confinement intégral des locaux.

Ces isolateurs ne sont pas les premiers que le CHUV acquiert. Plusieurs équipements similaires sont déjà en fonction sur le site du Biopôle, dans le Centre production cellulaire (CPC) qui fabrique notamment des tissus et des cellules appelés «transplants standardisés» destinés aux cliniciens pour les traitements des patients, dont les grands brûlés bénéficiant de greffe cutanée autologue. Les activités du CPC, de même que les traitements développés dans le nouveau laboratoire de production cellulaire pour l'immunothérapie, sont soumises à une autorisation d'exploitation délivrée par l'Institut suisse des produits thérapeutiques *Swissmedic*, instance habilitée à délivrer des certificats de conformité des *GMP*.

Dans le cadre de ce projet, les isolateurs acquis par le Service d'ingénierie biomédicale ont été conçus sur mesure; ils répondent aux exigences formulées par les utilisateurs. Des dimensions de la chambre de travail en passant par les ustensiles plus classiques de laboratoire comme une centrifugeuse ou un bain chaud / froid, tout l'équipement a été réalisé à façon par un partenaire industriel. Aucun modèle standard disponible sur le marché ne propose par exemple une centrifugeuse à l'intérieur de l'isolateur.

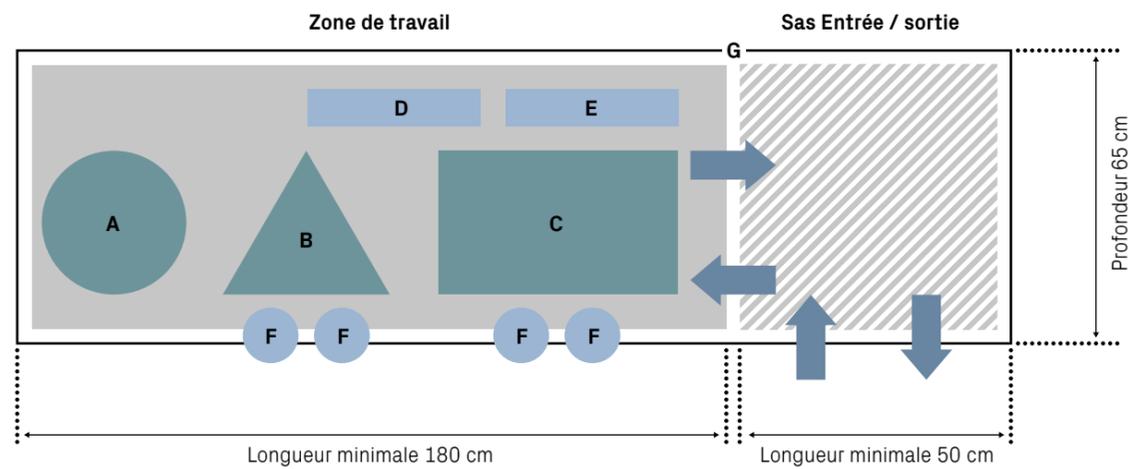
Le délicat travail des ingénieurs a consisté à obtenir des concepteurs d'isotechnie qu'ils réalisent un matériel parfaitement adapté à l'exploitation définie par les spécialistes de la production cellulaire, dans le respect des normes strictes imposées par les *GMP* et auditées par *Swissmedic*. Les étapes de cette procédure font toutes l'objet de tests approfondis pour réussir leur « qualification », examen indispensable à la mise en place d'infrastructures biotechnologiques.

Chaque patient aura un isolateur dédié à la fabrication de son « médicament » développé sur la base de ses propres cellules, d'où la nécessité de disposer de six systèmes confinés. Deux serviront au secteur des productions génétiquement modifiées, deux pour le secteur non modifié, enfin les deux restants seront réservés au développement de nouvelles mises en culture et à la fabrication des milieux de culture nécessaires à la croissance des futures cellules thérapeutiques.

Outre les isolateurs, le laboratoire sera encore doté de multiples équipements (140 pièces), comme des cytomètres de flux pour le tri des cellules, des incubateurs à CO<sub>2</sub>, des systèmes de spectrométrie et de cryoconservation des échantillons. Ces équipements standards pour un laboratoire ont, dans ce cadre, une contrainte supplémentaire avec une obligation de respect des GMP. Ils font l'objet d'une qualification en trois étapes : installation, stade opérationnel et performance. Enfin, plusieurs outils s'avèrent indispensables à la culture cellulaire : ils permettent de cultiver les cellules dans le laboratoire, hors de l'isolateur, grâce à des sacs spécifiques et un « rocker » ; cet appareil, orbital et rotatif, permet d'agiter les cellules qui baignent dans un liquide nutritif sous atmosphère contrôlée en oxygène et dioxyde de carbone, afin qu'elles croissent comme si elles se trouvaient dans un corps humain. Cette phase constitue l'ultime étape de leur parcours en laboratoire avant d'être injectées aux patients en traitement.

### Cahier des charges techniques

Comme dans tout projet similaire, c'est après un important travail d'étude et de veille technologique que le Service d'ingénierie biomédicale et les utilisateurs arrivent à une synthèse des définitions de leurs besoins, illustrée par un croquis du produit souhaité, ainsi qu'un cahier des charges techniques qui spécifie les futures caractéristiques minimales à atteindre.



- A → Centrifugeuse réfrigérée
- B → Microscope
- C → Plan de travail
- D → Refroidissement
- E → Prises vide et gaz
- F → Boîte à gants
- G → Système de soudure

-  Environnement de transition de Classe D à classe A
-  Environnement de classe A
-  Flux d'échantillons





Coupe façade



Niveau -01



Niveau 00



4

# Des thérapies innovantes fondées sur la mécanique cellulaire

**Professeur Lana Kandalaft**  
Directrice du Centre de thérapie expérimentale,  
Département d'oncologie UNIL-CHUV

Vingt pour cent des décès dans les pays industrialisés sont dus au cancer. Il désigne un groupe de maladies potentiellement mortelles, causées par une prolifération cellulaire anormale et invasive. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est un processus long, car il nécessite l'accumulation de plusieurs mutations indépendantes, qui ont échappé à des mécanismes intrinsèques de « sécurité » de la cellule. Les approches, qui seront développées dans le laboratoire de production cellulaire pour l'immunothérapie, touchent précisément le cœur de cette dynamique nucléaire; elles impliquent la transformation ou la manipulation de cellules du système immunitaire qui permettront de détruire les cellules tumorales de manière efficace, une fois ré-administrées aux patients.

Ces techniques innovantes ont déjà été testées avec succès lors de différents essais cliniques en particulier aux Etats-Unis, c'est pourquoi l'immunothérapie est considérée comme étant l'avancée scientifique la plus prometteuse. L'un d'eux a inclus dix patients adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique à un stade avancé, ainsi que deux enfants souffrant d'une leucémie lymphoblastique aiguë. Deux des trois premiers patients traités avec ce protocole - dont les cas ont été détaillées dans le *New England Journal of Medicine et Science Translational Medicine* en août 2011 - sont restés en bonne santé et en rémission complète plus de deux ans après leur traitement, les cellules modifiées étant toujours en circulation dans leur corps. Un autre essai a conduit à la rémission de 24 sur 27 adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë réfractaire, avec six patients restant sans maladie plus d'un an après (*The Scientist*, avril 2015). Ce cancer est extrêmement difficile à traiter et progresse rapidement quand il devient réfractaire; la plupart des patients décèdent malheureusement après quelques mois.

Ces résultats démontrent une première réussite de l'utilisation de la thérapie de transfert de gènes, à savoir une technique qui transforme les cellules immunitaires de notre propre corps en armes capables de vaincre des tumeurs cancéreuses. La possibilité d'offrir ces traitements nécessite des centres spécialisés dans la production cellulaire pour l'immunothérapie. Ces centres exigent un savoir-faire à la pointe de la technologie, incarné par un personnel hautement qualifié, et le recours à des instruments de laboratoire complexes, soit toute une infrastructure que seul un hôpital universitaire est à même d'apporter.

Ainsi, la mise en service d'une telle plateforme au sein du Centre de thérapies expérimentales (CTE) - dont dépend ce nouveau laboratoire - va favoriser l'innovation clinique et rendre accessible à la patientèle suivie en oncologie des traitements parmi les plus avancés au monde. Le Département d'oncologie UNIL-CHUV a constitué et formé une équipe de médecins et d'infirmières, qui encadreront les patients traités avec ces nouvelles thérapies. Ces professionnels formeront les unités de consultation et de traitement dédiées aux essais cliniques de « phase I » d'immunothérapie pour suivre et traiter certains types de cancers réputés incurables (leucémies, lymphomes, mélanomes, sarcomes, cancers de l'ovaire, du poumon, du pancréas et autres tumeurs). C'est grâce à ce dispositif que de nouvelles perspectives seront offertes aux patients, chez lesquels les traitements standards n'auront pas suffi, dans le but d'améliorer qualité et espérance de vie.





P.42



**COÛTS DE L'OPÉRATION**

CFC	LIBELLÉ	MONTANT	%
1	TRAVAUX PRÉPARATOIRES	297'558.00	3.04%
2	BÂTIMENT	9'056'525.00	92.47%
3	ÉQUIPEMENT D'EXPLOITATION	0.00	0%
4	AMENAGEMENTS EXTERIEURS	68'710.00	0.70%
5	FRAIS SECONDAIRES	96'515.00	0.99%
9	AGENCEMENTS DE LABORATOIRES	274'479.00	2.80%
<b>TOTAL DES TRAVAUX</b>		<b>9'793'787.00</b>	<b>100%</b>

**COÛTS PAR AFFAIRES**

	MONTANT	%
1 BIO3 CTE/CMF ONCOLOGIE	9'793'787.00	100%
<b>TOTAL DES TRAVAUX (CFC 1-2-3-4-5-9)</b>	<b>9'793'787.00</b>	<b>100%</b>

**RATIOS**

<b>BÂTIMENT</b>			
SP SURFACE DE PLANCHER	m <sup>2</sup>	746	
SUP SURFACE UTILE	m <sup>2</sup>	448	
SUP/SP		0.60	
VB VOLUME TRANSFORMÉ (SIA 416)	m <sup>3</sup>	3'358	
VOLUME TOTAL (SIA 416)	m <sup>3</sup>	3'358	
<b>COÛT CHF/M2 (SP)</b>	<b>CFC 2</b>	<b>fr. 12'137.00</b>	
<b>COÛT CHF/ M3 (VB)</b>	<b>CFC 2</b>	<b>fr. 2'697.00</b>	

**RATIOS PAR AFFAIRES**

	m2	CHF/m2	m3	CHF/m3
1 BIO3 CTE/CMF ONCOLOGIE	746	13'128	3'358	2'917
<b>TOTAL DES TRAVAUX (CFC 1-2-3-4-5-9)</b>	<b>746</b>	<b>13'129</b>	<b>3'358</b>	<b>2'917</b>

**Création**

SAM CHUV 19087

**Photographie**

Matthieu Gafsou

**Impression**

Centre d'impression et de reprographie – CHUV, août 2016

**Coordination rédactionnelle**

Joelle Isler, responsable de la communication à la Direction des constructions, ingénierie, technique et sécurité (CIT-S), CHUV



## COMMISSION DE PROJET

### **Python Lecoultre Anne-Lise**

Architecte CIT-S, présidente

### **Prod'hom Frédéric**

Adjoint aux constructions

### **Kandalajt Lana**

Directrice du Centre de thérapies expérimentales

### **Ellefsen-Lavoie Kim**

Directrice des opérations, CTE

### **Iancu Emanuela**

Responsable assurance qualité, CTE

### **Lejolivet Beatrice**

Directrice administrative du Département d'oncologie

### **Boland Laurence**

Managing Director, Département d'oncologie

### **Brunet Jean-Francois**

Directeur du Centre de production cellulaire

### **Johner Stéphane**

Directeur administratif et financier adjoint

### **Morier Patrick**

Responsable sécurité biologique et laboratoires

### **Meli Jacques**

Directeur de projets, logistique hospitalière

### **Lecourt Pascal**

Chef de projet, électricité, CIT-S

### **Rochais Yannick**

Ingénieur biomédical

### **Hahnart Silvia**

Cheffe du service hôtelier, logistique hospitalière

## INVITÉ PERMANENT

### **Sieber Jean-Michel**

Architecte mandataire, DT

## INGENIERIE

### **Espejo Ricardo**

Chauffage, ventilation, climatisation – CIT-S

### **Lecourt Pascal**

Electricité – CIT-S

### **Millia Hervé**

ADB-MCR – CIT-S

### **Rapit Jean-Jacques**

Sanitaire – CIT-S

## MANDATAIRES

### **Archipole architecte sàrl**

Architectes, Direction des travaux, Fribourg

### **Monod-Piguet et associés SA**

Ingénieurs conseils, Lausanne

### **3lément'Air SA**

Experts CVC, Crissier

### **JC Consult SA**

Bureau technique – consulting sanitaire

Le Mont-sur-Lausanne

### **BTH sàrl**

Bureau technique en électricité, Lutry