



MEDICAMENTS THERAPIES INNOVANTES

**Création d'une unité de production pharmaceutique
Sur le site de l'Hôpital Jean Minjoz**



**PROGRAMME TECHNIQUE DETAILLE –
TOME 1 – PROGRAMME FONCTIONNEL**

V1.0 – 26 mars 2025

SOMMAIRE

1	Présentation de l'opération	4
1.1	Le contexte général	4
1.1.1	Un peu d'histoire....	4
1.1.2	Le contexte institutionnel.....	5
1.1.1	Le contexte architectural et environnemental	6
1.2	Le Projet.....	6
2	Données Générales sur le Projet	8
2.1	Les objectifs de la Maîtrise d'Ouvrage	8
2.1.1	Objectif calendaire.....	8
2.1.2	Objectifs généraux d'exploitation des locaux.....	8
2.1.3	Objectifs relatifs au développement durable.....	8
2.1.4	Architecture (symbolique, insertion dans le site, etc.).....	9
2.1.5	Objectifs fonctionnels :.....	9
2.1.6	Sécurisation des locaux.....	10
2.1.7	Les espaces extérieurs et voiries	11
3	Exigences fonctionnelles	13
3.1	Fonctionnement général et exigences macroscopiques.....	13
3.1.1	Organisation fonctionnelle.....	13
3.1.2	Evolutivité technique	13
3.1.3	Les flux : Principe de marche en avant.....	13
3.2	Fonctionnement et exigences liées aux différentes fonctions	16
3.2.1	Horaires de fonctionnement.....	16
3.2.2	Analyse fonctionnelle	16
3.2.3	Fonctionnement des différents locaux	18

PRESENTATION DE L'OPERATION

1 Présentation de l'opération

1.1 Le contexte général

1.1.1 Un peu d'histoire....

Le CHU de Besançon base son fondement historique sur le site de l'hôpital St Jacques situé au centre-ville de Besançon. En 1984, l'hôpital J. Minjoz dit bâtiment Gris (850 lits et places environ) est mis en service pour accueillir les services de médecine et de chirurgie ainsi qu'un plateau technique complet (imagerie, laboratoire, blocs opératoires...). Les activités liées principalement à l'obstétrique, la pédiatrie et la psychiatrie restent basées sur l'hôpital St Jacques.

Le CHU de Besançon a construit il y a environ 10 ans un Plan Directeur visant à regrouper l'ensemble de ses activités médicales sur le site de l'hôpital J. Minjoz. Il en a résulté l'aboutissement des projets suivants,

- 2012 : Mise en service du Bâtiment Mère-Enfant / Médico chirurgical dit bâtiment Vert (450 lits, Plateau chirurgical 32 salles d'opérations) regroupant les activités de gynécologie/obstétrique et pédiatrie ainsi que l'ensemble des services médicaux situés auparavant sur l'hôpital St Jacques. Seule la psychiatrie demeure à ce jour sur le site de St Jacques pour permettre des travaux de mise en sécurité sur le Bâtiment Gris (opérations tiroirs),

- 2015 : Mise en service du bâtiment Cancérologie/Biologie dit bâtiment Bleu (150 lits, Oncologie/radiothérapie et laboratoires) regroupant l'ensemble des services avec des activités liées au traitement du cancer et les laboratoires. Ce regroupement a permis de remonter une partie des laboratoires restés jusqu'alors sur le site de l'Arsenal,

- 2021 : Mise en service du bâtiment Administration dit bâtiment Blanc regroupant l'ensemble des services administratifs du CHU ainsi qu'un centre de formation. Ce regroupement a permis de libérer une autre partie du site de Saint Jacques et de l'Arsenal,

Enfin, les services de médecine et de chirurgie, à l'exception de la psychiatrie, des explorations du sommeil, du REPPPOP et de la médecine légale, sont désormais regroupés sur le site unique de Jean Minjoz.

Le Centre d'Enseignement et de Soins Dentaires (CESD) a été livré en juin 2024 sur le site de l'hôpital J. Minjoz du CHU de Besançon

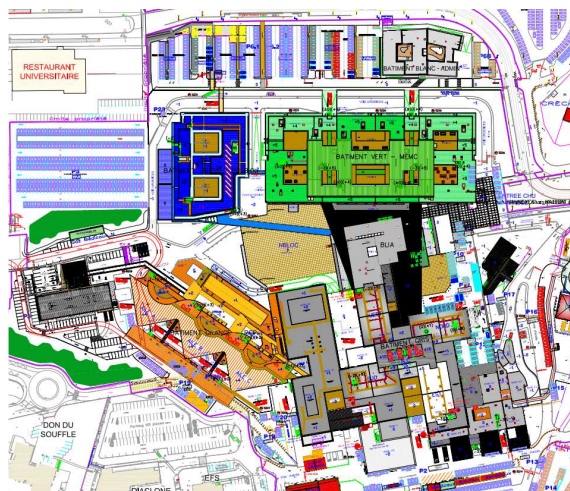


Figure 1 : Plan de masse actuel

1.1.2 Le contexte institutionnel

L'enjeu principal pour le CHU en tant qu'établissement de recours est d'assurer l'accès à l'innovation thérapeutique au travers des Médicaments Thérapeutiques innovantes (MTI) pour les patients pris en charge à l'échelle de l'hémi région, le CHU Dijon disposant déjà d'une telle unité. Dans cette dynamique d'attractivité et de compétitivité, le développement des MTI revête un enjeu de positionnement régional et national en matière de recherche et d'accès aux soins. Au-delà de l'attractivité sur le plan national, plusieurs MTI font désormais partie intégrante de la stratégie thérapeutique des patients dans plusieurs pathologies notamment concernant l'hémopathie maligne, les Mélanomes et autres tumeurs solides, la Maladie de Crohn, ainsi que la dystrophie rétinienne par la suite.

a. Opportunité à l'origine du projet

Le développement de la thérapie cellulaire et génique incite à considérer les médicaments immunologiques et de thérapie innovante comme faisant partie intégrante de l'arsenal thérapeutique des cancers, des hémopathies, des maladies auto-immunes et orphelines. L'arrivée sur le marché de nombreuses thérapies innovantes nécessite la constitution d'une expertise pharmaceutique spécifique dans les hôpitaux en particulier pour la gestion et le déploiement des MTI.

Le déploiement des *CAR-T cells* à l'échelle nationale a conduit le CHU de Besançon à mettre en place une nouvelle organisation permettant leur gestion au sein de l'établissement. Cette organisation incluait notamment la PUI qui a bénéficié d'une autorisation délivrée par l'ARS et d'autorisations délivrées par les industriels fabriquant ces traitements.

La création d'une unité au sein de la PUI permettant la manipulation des MTI permettra de réaliser cette activité dans des locaux dédiés et conforme à la réglementation.⁵ Les locaux actuels ne permettent plus de répondre aux besoins résultant d'une activité de préparation des MTI forte et empiétant sur nos activités préexistantes et ne répondent que partiellement au référentiel opposable des Bonnes Pratiques de Préparation (BPP) 2023. La création de cette unité s'inscrit dans un contexte local de compétitivité accrue allant de pair avec le projet de développement de la bioproduction mené par l'EFS (plateforme de production de MTI, AMTI).

Bien que le vaccin peptidique curatif UCPVax ne soit pas un MTI dans sa définition stricte, ses campagnes de production (en constante augmentation) nécessaires au développement d'essais cliniques de phase 3 pourraient être réalisées dans la future unité MTI.

b. Contexte lié au projet médical

A ce jour, le potentiel de développement des MTI est exponentiel, comprenant entre autre :

- Les *CAR-T cells* désormais utilisés précocement dans les stratégies thérapeutiques des hémopathies malignes et en recours pour certaines tumeurs solides,
- Les vaccins curatifs anticancer à base d'ARN messenger,
- Les virus oncolytiques (mélanome, autres tumeurs solides),
- Les Cellules Souches Mésoenchymateuses (CSM) : maladie auto-immunes, prise en charge des effets indésirables des allogreffes (GvH), régénération tissulaire (accidents vasculaires cérébraux, insuffisance cardiaque, sclérodémie, maladie de crohn) ...
- Thérapie génique pour le traitement des Hémophilie, B thalassémie, drépanocytose, amyotrophie spinale, dystrophies rétiniennes héréditaires résultant de mutations bi-alléliques du gène RPE65 ...
- Proliférations EBV (thérapie cellulaire).

A terme au sein du CHU, le projet médical est de garantir le développement de nouvelles thérapeutiques dont l'utilisation est en augmentation (cf tableau ci-dessous) dans le cadre d'essais cliniques (7 essais cliniques en mars 2024), d'accès dérogatoires (5 thérapeutiques en mars 2024) et de la prise en charge des patients sur la base de médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (4 thérapeutiques en mars 2024). De nombreux CHU ont d'ores et déjà mis en place une dynamique de développement des MTI au sein de leur PUI qui dispose d'une unité dédiée à la gestion et à la manipulation des MTI.

Actuellement, les équipes médicales du CHU sont fortement demandeuses de ces nouvelles thérapeutiques :

- Oncologie, hémopathies malignes (*CAR-T cells*, Virus oncolytiques, ARNm, CSM)
- Hématologie (CSM, thérapie cellulaire et génique)
- Pédiatrie (Thérapie génique)
- Ophtalmologie (thérapie génique)
- Médecine régénérative (CSM)
- Neurologie (CSM)
- Gastro enterologie (CSM)
- Cardiologie (CSM)

En ce sens, le développement des MTI permettrait de valoriser le rayonnement du CHU en matière de recherche et d'innovations, tant sur le volet de la pharmacotechnie qu'auprès des spécialités médicales du CHU

1.1.1 Le contexte architectural et environnemental

Le projet de création de l'unité MTI doit se faire au sein des locaux de la PUI (Pharmacie à Usage Intérieur). Elle devra donc rejoindre l'UPCO (Unité de Préparation et de Pharmacie Clinique en Onco-hématologie).

Cette dernière est située au niveau R-1 du Bâtiment Bleu qui abrite la cancérologie et les laboratoires.

1.2 Le Projet

Tenant compte du contexte cité ci-dessus, le CHU de Besançon a décidé d'apporter une réponse architecturale en créant cette unité avec un double objectif qui se dessine pour l'institution :

- d'une part, développer l'innovation en matière de pharmacotechnie dans le domaine des MTI dans une démarche de compétitivité et d'accroissement dans les secteurs des essais cliniques, des accès dérogatoires et du soins courant.
- d'autre part, garantir la maîtrise de l'organisation et des moyens tant techniques qu'humains dans le secteur de la pharmacotechnie des MTI.

DONNEES GENERALES SUR LE PROJET

2 Données Générales sur le Projet

2.1 Les objectifs de la Maîtrise d'Ouvrage

2.1.1 Objectif calendaire

Pour répondre aux éléments de contexte précisés ci-dessus au §1, la livraison de l'unité est souhaitée en **avril 2027**. C'est un objectif majeur et incontournable de la maîtrise d'ouvrage.

2.1.2 Objectifs généraux d'exploitation des locaux

La proposition des concepteurs devra prendre en compte les objectifs suivants :

- Limiter le coût d'investissement par une optimisation des choix concernant les options fonctionnelles, les matériaux, les principes constructifs et techniques et les équipements ;
- Garantir une accessibilité aisée aux équipements pour le personnel de maintenance, sans gêne aux utilisateurs, pour les opérations courantes et de renouvellement ;
- Repérer les réseaux et leurs commandes ;
- Choisir et mettre en œuvre les revêtements (sols, murs, plafonds) pour minimiser les salissures et l'empoussièrement et optimiser leur nettoyage.

L'équipement, le dimensionnement et la localisation des locaux d'entretien sont optimaux pour la meilleure facilité d'entretien.

Les matériaux retenus, tant extérieurs qu'intérieurs, pour la réalisation de l'ouvrage devront assurer un bon vieillissement pour un minimum de coût d'entretien. Tous les matériaux et matériels utilisés seront soumis à l'agrément du Maître d'Ouvrage.

Le petit matériel courant tel que : appareillage électrique, robinetterie, quincaillerie, devra être conçu dans un grand souci d'accessibilité et de standardisation. Son remplacement devra pouvoir s'effectuer très aisément par les agents du Maître d'Ouvrage, sans matériel spécifique.

Les réseaux doivent être accessibles sur l'ensemble de leur longueur.

2.1.3 Objectifs relatifs au développement durable

a. La démarche de développement durable

Même si le Maître d'Ouvrage n'a pas pour objectif de rechercher un éventuel label, il attache beaucoup d'importance au respect des critères de qualité relatifs au développement durable.

Sur le volet social, en plus de sa compacité, il est très important que le personnel intègre des locaux esthétiquement et fonctionnellement agréables à vivre.

Sur le volet environnemental, la cible reste l'efficacité énergétique traduite par la minimisation des consommations énergétiques en travaillant sur l'efficacité et la simplicité des équipements et solutions techniques mise en œuvre

L'application des normes actuelles de performances ou en vigueur au moment des études (RT EN 2020) est une base qu'il conviendra de prendre en compte et d'améliorer sans rentrer dans la mise en œuvre de systèmes complexes et onéreux.

Sur le volet économique, et au-delà du strict respect de l'enveloppe dédiée à ce projet, les concepteurs s'attacheront à minimiser au maximum les coûts ultérieurs de maintenance et d'exploitation. Cela passe par une attention particulière portée sur la mise en œuvre de systèmes simples et efficaces et sur la maintenabilité des équipements (accessibilité des organes de coupure et de commande, surface des locaux techniques, ...)

b. La démarche de qualité environnementale

La hiérarchisation des critères selon 3 degrés d'importance a pour but de guider le concepteur dans les priorités qu'il doit respecter sur la prise en compte des exigences environnementales et notamment lors des arbitrages de conception qu'il devra nécessairement opérer en cas de conflit entre plusieurs exigences.

3 thèmes majeurs de niveau TRES PERFORMANT :

- Gestion (Maîtrise) de l'énergie ;
- Maintenance et pérennité des performances environnementales ;
- Confort hygrothermique.

5 thèmes majeurs de niveau PERFORMANT :

- Conforts acoustique et visuel;
- Insertion du bâtiment dans son environnement ;
- Choix raisonné des matériaux de construction ;
- Qualité sanitaire de l'air et de l'eau.
- Gestion de l'eau.

2 thèmes majeurs de niveau BASE :

- Gestion des déchets d'activité ;
- Chantier à faible impact environnemental ;

« La Qualité Environnementale d'un Bâtiment est l'aptitude de l'ensemble des caractéristiques intrinsèques du bâtiment, des équipements et de la parcelle à satisfaire les exigences liées à la maîtrise des impacts sur l'environnement extérieur et la création d'un environnement intérieur confortable et sain. ». Aucune certification n'est exigée par le maître d'ouvrage, cependant la conception et la réalisation de ce projet devront être menées avec une approche environnementale dont certains points feront l'objet d'une attention particulière.

2.1.4 Architecture (symbolique, insertion dans le site, etc.)

Sans objet – restructuration de locaux existants.

2.1.5 Objectifs fonctionnels :

a. Localisation et liaison avec l'ensemble hospitalier existant

La future unité sera implantée au sein du bâtiment Bleu au niveau R-1.

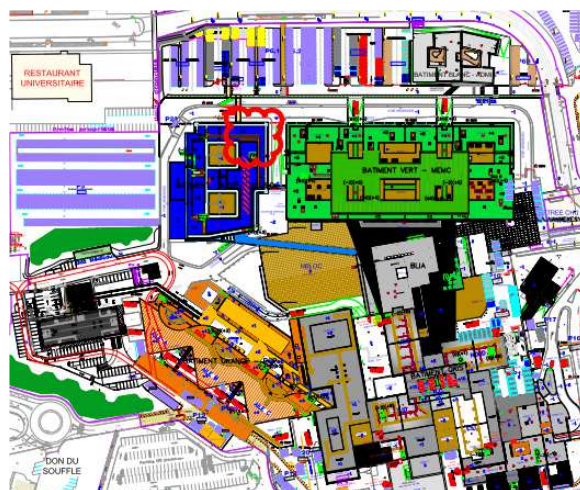


Figure 2 Plan de localisation du bâtiment

b. Les accès principaux

Cette unité est strictement réservée au personnel hospitalier. Elle ne reçoit ni patients ni visiteurs.

Son accès contrôlé et sécurisé sera donc mutualisé avec l'unité UPCO existante.



Figure 3 : plan d'accès à l'unité MTI

2.1.6 Sécurisation des locaux

Les locaux de l'UPCO sont déjà sécurisés. L'unité MTI sera donc sécurisée au même niveau par le système de contrôle d'accès du CHU.

2.1.7 Les espaces extérieurs et voiries

Sans objet – restructuration de locaux existants

EXIGENCES FONCTIONNELLES

3 Exigences fonctionnelles

3.1 Fonctionnement général et exigences macroscopiques

3.1.1 Organisation fonctionnelle

L'unité est composée de 2 secteurs indépendants pour la production et d'un secteur de stockage central et commun aux 2 autres.

Les 2 secteurs de production sont directement reliés au local de stockage et à son sas sans avoir à sortir (personnels) des laboratoires de production.

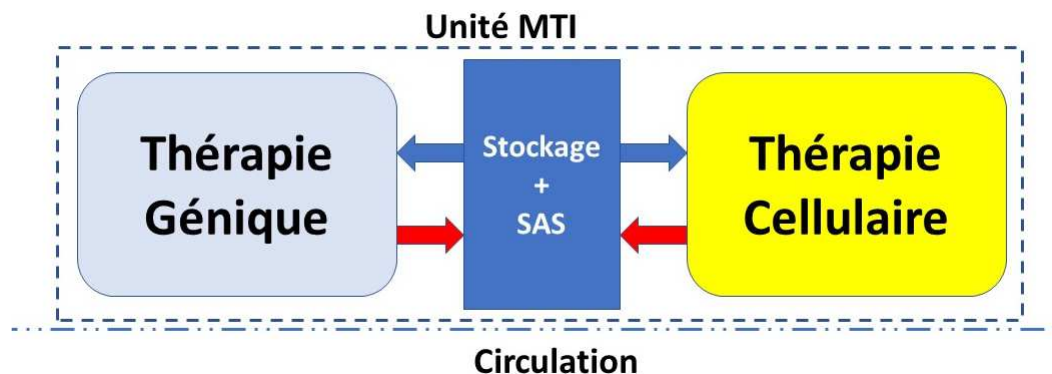


Figure 4 : Organisation fonctionnelle

3.1.2 Evolutivité technique

Les locaux devront intégrer dans leur conception des possibilités de modifications internes de cloisonnement ou d'affectation.

Le concepteur évitera les dispositions de locaux « bloquantes », interdisant toute possibilité de réaffectation ou d'agrandissement d'une unité fonctionnelle ou d'un local.

Le second œuvre, le traitement thermique, les distributions de fluides devront rendre possible des changements à court, moyen ou long terme dans l'affectation ou la distribution des locaux.

Les câblages seront réalisés en plenum ou encastré dans les locaux, et chemin de câble dans les circulations.

3.1.3 Les flux : Principe de marche en avant

Quelques exigences devront guider la conception et l'organisation des locaux :

- **Exigences incontournables** :

Le principe de marche en avant dans chaque secteur de l'unité est une obligation.

- **Les flux** :

Les flux à prendre en compte sont les suivants :

- Le personnel
- Les produits bruts
- Les produits finis

o Les déchets

Les localisations et positionnement des entrées et sorties de l'unité se feront, pour chaque flux en tenant compte des règles et recommandations prévues dans le cadre de ce programme.

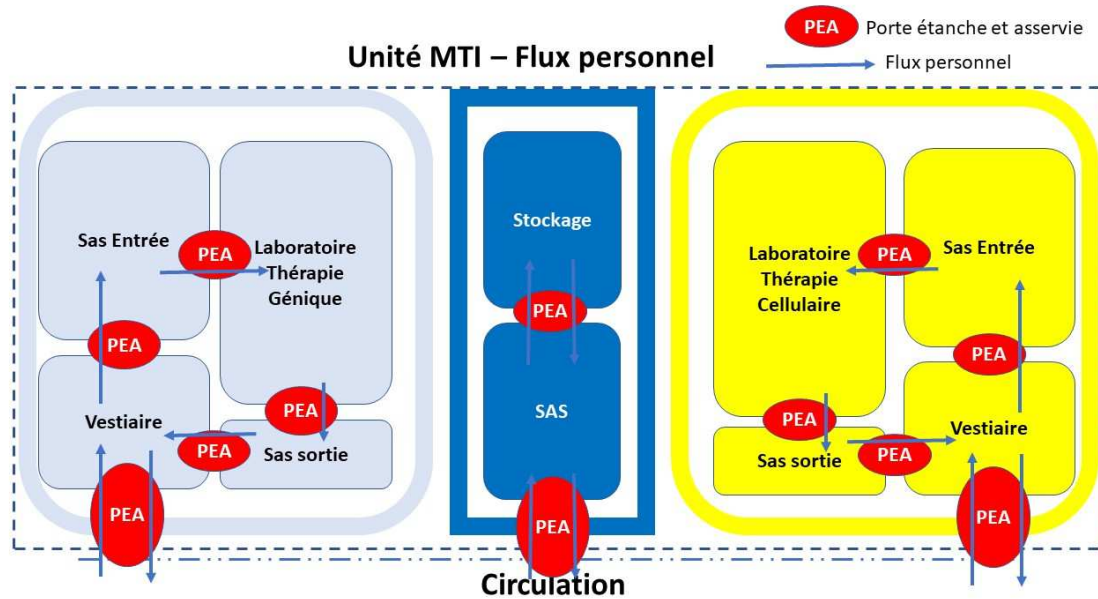


Figure 5 : Flux personnel

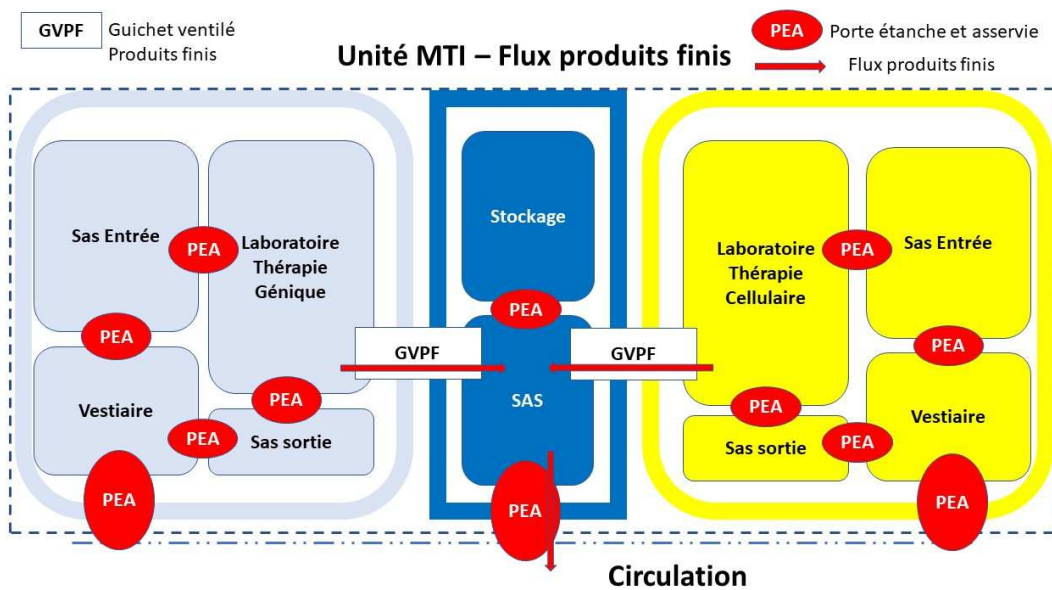


Figure 6 : Flux produits finis

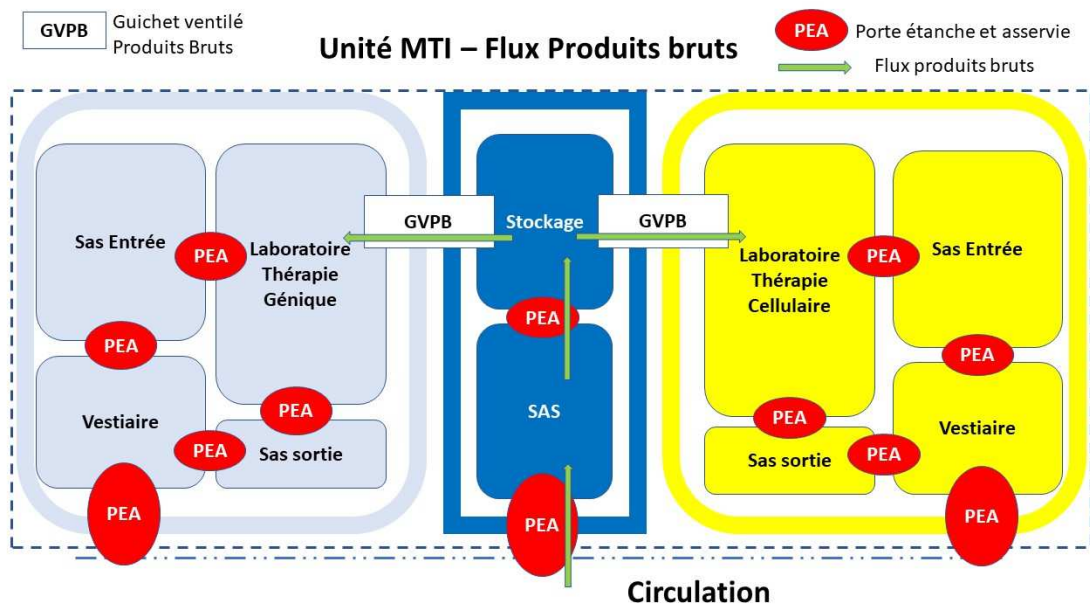


Figure 7 : Flux produits bruts

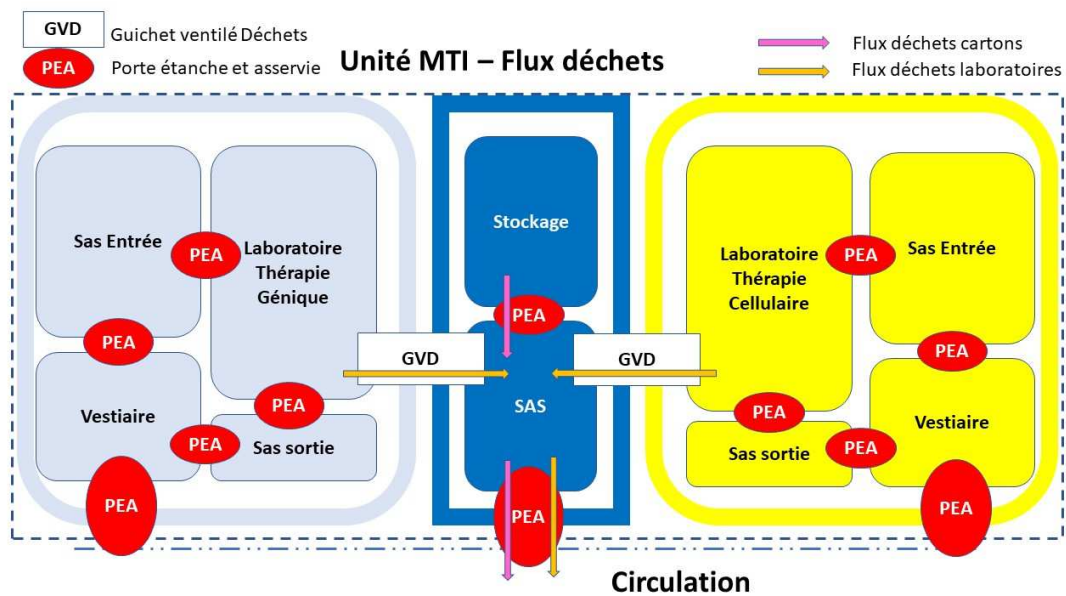


Figure 8 : Flux déchets

3.2 Fonctionnement et exigences liées aux différentes fonctions

3.2.1 Horaires de fonctionnement

Le laboratoire fonctionne en horaire de journée du lundi au vendredi de 7h à 18h.

3.2.2 Analyse fonctionnelle

L'unité fonctionne autour de 2 laboratoires distincts permettant de travailler sur 2 types de productions pharmaceutiques :

- La thérapie cellulaire
- La thérapie génique.

a. La thérapie Cellulaire

La manipulation de cellules impose de travailler dans une atmosphère protégée et donc en « surpression » afin d'éviter toute pollution venue de l'extérieur.

b. La Thérapie Génique

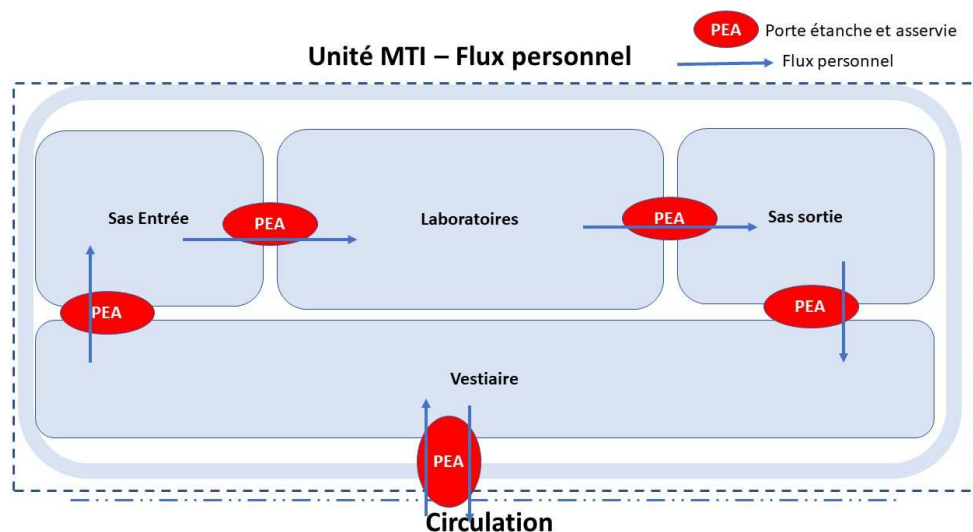
La manipulation des Gènes impose de protéger l'extérieur de toute contamination par ces médicaments. Il sera donc impératif de travailler en « dépression ».

c. Les accès aux laboratoires

Les accès des personnels aux différents laboratoires se font, en entrée et en sortie, depuis la circulation en passant par les locaux suivants :

- Les vestiaires
- Un sas d'entrée
- Un sas de sortie

Le principe de la marche en avant sera respecté en partant de la circulation vers le laboratoire (entrée) et du laboratoire vers la circulation (sortie)



Les gradients de pression entre les différents locaux seront adaptés en fonction de l'activité. La valeur de ces gradients est précisée dans les exigences (tome 2 du présent PTD)

Pour un local donné, les différentes portes seront étanches et asservies entre elles afin qu'une seule porte puisse s'ouvrir à un instant donné. Les autres portes devant rester bloquées fermées pendant toute la durée d'ouverture.

d. La livraison des produits bruts

Les livraisons de produits bruts se font, depuis la circulation en passant par les locaux suivants :

- Le sas stockage
- Le local de stockage

Le principe de la marche en avant sera également respecté. Les produits bruts sont livrés depuis la circulation vers le local de stockage en passant par le sas « stockage ». Ils sont décartonnés et stockés avant d'être utilisés dans les différents laboratoires.

Pour un local donné, les différentes portes seront étanches et asservies entre elles afin qu'une seule porte puisse s'ouvrir à un instant donné. Les autres portes devant rester bloquées fermées pendant toute la durée d'ouverture.

Les produits bruts sont passés dans le laboratoire concerné par des guichets ventilés respectant les gradients de pressions. Les portes des guichets sont étanches et asservies entre elles.

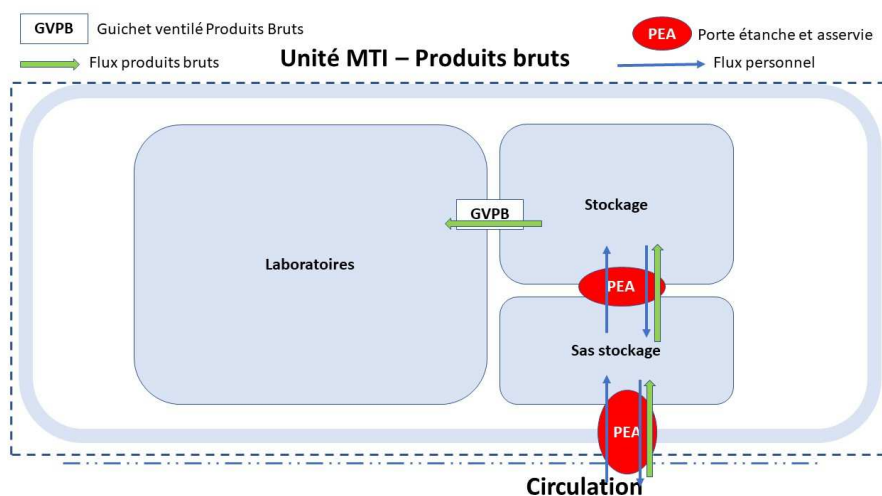


Figure 9 : Livraison des produits bruts

e. Le départ des produits finis

La sortie des produits finis se fait, depuis le laboratoire en passant par les locaux suivants :

- Le sas « stockage »
- La circulation

Le principe de la marche en avant sera également respecté. Les produits finis sont passés depuis le laboratoire concerné vers le sas « stockage » par des guichets ventilés respectant les gradients de pressions. Les portes des guichets sont étanches et asservies entre elles.

Pour un local donné, les différentes portes seront étanches et asservies entre elles afin qu'une seule porte puisse s'ouvrir à un instant donné. Les autres portes devant rester bloquées fermées pendant toute la durée d'ouverture.

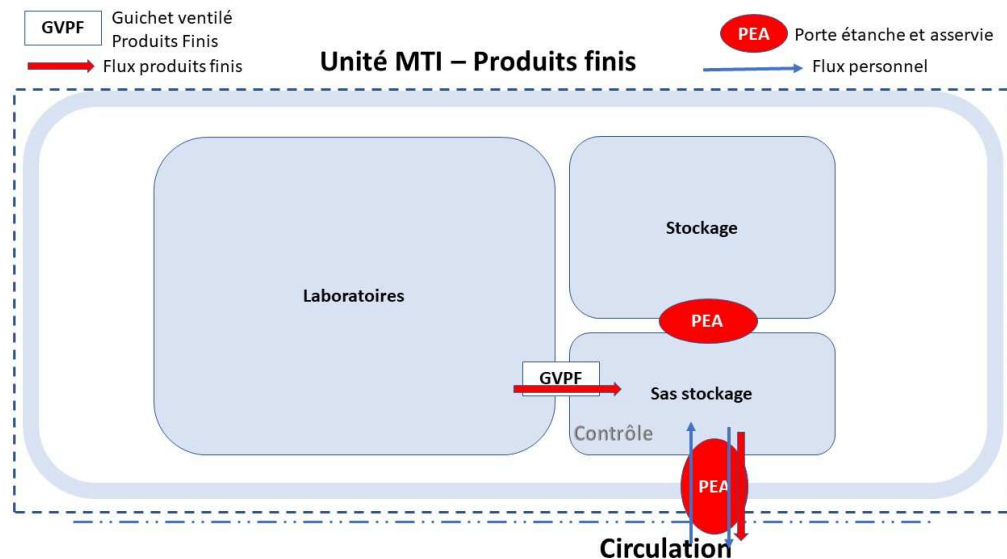


Figure 10 : départ des produits finis

3.2.3 Fonctionnement des différents locaux

a. Les laboratoires

Ils doivent permettre la réalisation des manipulations sous isolateurs et permettre l'accès aux différents équipements installés sur paillasse.

Les isolateurs (type Qube) ou autres gros matériels devront pouvoir être installés et évacués depuis la circulation sans démontage. Un mur ou cloison « fusible » sera prévu pour être ouvert et refermé en restant étanche à l'air.

L'accès aux différents guichets devra être aisé et ergonomique.

La forme des locaux devra permettre la mise en place des issues suivantes

- L'accès du personnel depuis le sas « entrée » (porte)
- La sortie du personnel vers le sas « sortie » (porte)
- L'accès des produits bruts (guichet)
- La sortie des déchets (guichet)
- La sortie des produits finis (guichet)

Une paroi vitrée sera prévue pour avoir une vue sur le local de stockage (prioritaire), sur la circulation (sécurité du personnel) et sur le sas stockage si possible.

Un poste ménage sera installé dans le laboratoire. Afin de garantir la qualité du traitement d'air, il sera nécessaire d'intégrer ce poste dans un placard fermé avec porte étanche.

Le poste ménage sera dédié à chaque laboratoire.

Les paillasse et plans de travail seront mobiles.

b. Les Vestiaires

Leur fonction première est de permettre au personnel de se préparer pour accéder aux différents laboratoires.

Ils doivent permettre :

- L'accès du personnel à l'unité et au sas d'entrée du personnel une fois changé.
- La sortie du personnel en passant par le sas « sortie »

Le personnel rentre dans le vestiaire en tenue hospitalière (blanche). Il met les sur-chausses, le calot et le masques avant de rentrer dans le sas « entrée ».

Un meuble ou étagère de stockage (rangement mural) sera prévu.

Un espace pour pendre des vêtements sera également prévue pour permettre l'accès des personnels techniques dans le cas d'une intervention de maintenance.

c. Les sas d'entrée du personnel

Ils doivent permettre l'accès du personnel au laboratoire depuis les vestiaires.

Un rangement traversant sur la cloison commune avec le sas sortie permet de déposer avec accès bilatéral :

- Les accessoires, documents et sabots dédiés au laboratoire
- Les sabots non dédiés au laboratoire pour pouvoir les récupérer depuis le sas « sortie ».

En entrant dans ce sas, le personnel revêt une combinaison jetable

Un « banc sauté » horizontal de 15 à 20 cm de haut sera prévu.

Après le passage du banc ci-dessus, le personnel enfle les sabots dédiés au laboratoire ou une seconde paire de sur-chaussures.

d. Les sas de sortie du personnel

Ils doivent permettre la sortie du personnel du laboratoire vers le vestiaire.

Le rangement traversant décrit ci-dessus devra permettre :

- La récupération des accessoires, documents et sabots non dédiés au laboratoire
- La dépose des sabots et de la combinaison jetable dédiés au laboratoire pour pouvoir les récupérer depuis le sas d'entrée en cours de journée.

e. Les sas stockage

Il doit permettre le passage :

- Des produits bruts au local de stockage (porte) depuis la circulation (porte).
- Des déchets de production à la circulation (porte) depuis les laboratoires (guichets)
- Des déchets de décartonnage secondaires à la circulation (porte) depuis le local de stockage (porte)
- Des produits finis à la circulation (porte) depuis les laboratoires (guichets)
- Du personnel de la circulation (porte) vers le local de stockage (porte) et inversement.

Il comprendra les équipements suivants :

- La centrale de surveillance de la détection de peroxyde d'hydrogène dans le laboratoire
- Un autoclave de laboratoire posé sous paillasse
- Un ordinateur mural

Une paillasse sèche sera prévue pour le contrôle des produits (60 x 40 cm, h 90 cm)

Exemple d'organisation des guichets ventilés :



Figure 11 : Exemple d'organisation des guichets

f. Le local de stockage

Ils doivent permettre l'accès du personnel pour le décartonnage, le stockage et la distribution des produits bruts vers les deux laboratoires.

Il comprend :

- Un réfrigérateur
- Un congélateur -20°C
- Un congélateur -80°C
- Rayonnage pour stockage ambiant

Une hotte de décontamination sera prévue en position centrale contre un mur et à proximité des guichets, pour permettre un accès à ces derniers. Une paillasse sera prévue de chaque côté de la hotte pour faire la liaison avec les guichets vers les laboratoires.

Un ou deux ordinateur(s) mural(aux) sera(ont) positionné(s) à une hauteur compatible avec le travail debout.

g. Les locaux techniques

La surface et l'accès des locaux techniques devront être définis en tenant compte des équipements qui y seront installés, de leurs dimensions et des volumes nécessaires pour en assurer la maintenance y compris leur remplacement intégral.

L'accès aux armoires électriques devra être positionné pour permettre les interventions ultérieures sans perturber le fonctionnement des locaux.