



PREFET DU RHONE

Direction départementale
de la protection des populations

Lyon, le 21 MARS 2011

Service protection de l'environnement
Pôle installations classées et environnement

Affaire suivie par Véronique VOLAY
☎ : 04 72 61 67.90
✉ : veronique.volay@rhone.gouv.fr

ARRETE

**Portant agrément de la société SANOFI CHIMIE
pour la mise en œuvre de certains organismes génétiquement modifiés
dans son établissement situé
31-33, quai Armand Barbès à NEUVILLE-SUR-SAONE**

*Le Préfet de la zone de défense Sud-Est
Préfet de la région Rhône-Alpes
Préfet du Rhône
Chevalier de la Légion d'Honneur*

VU le code de l'environnement, notamment ses articles L. 515-13, R. 515-32 à R. 515-36 ;

VU l'arrêté préfectoral, en date du 21 décembre 1983 modifié, régissant le fonctionnement des activités exercées par la société SANOFI CHIMIE dans son établissement situé 31-33, quai Armand Barbès à NEUVILLE-SUR-SAONE ;

VU l'arrêté préfectoral, en date du 22 décembre 2009, autorisant la société SANOFI CHIMIE à implanter un pôle vaccins dans l'établissement susvisé ;

VU la demande d'agrément, présentée le 24 juillet 2008, par la société SANOFI CHIMIE, en vue de la mise en œuvre industrielle d'organismes génétiquement modifiés (OGM) du Groupe I Classe 1 dans l'enceinte de son établissement de NEUVILLE-SUR-SAONE ;

VU l'avis n° 08/305, en date du 13 novembre 2008, formulé par le président de la commission de génie génétique (actuel Haut Conseil des Biotechnologies) portant sur le classement (Classe I – Groupe 1) de l'organisme génétiquement modifié mis en œuvre ;

VU l'avis n° 08/436, en date du 28 novembre 2008, formulé par le président de la commission de génie génétique (actuel Haut Conseil des Biotechnologies) portant sur les conditions de confinement à mettre en œuvre ;

.../...

VU le courrier, en date du 16 mars 2010, de la société SANOFI CHIMIE sollicitant un nouvel avis du comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies ;

VU l'avis complémentaire, en date du 30 mars 2010, formulé par le président du comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies portant sur les conditions de confinement à mettre en œuvre ;

VU le rapport, en date du 16 février 2011, de la direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement Rhône-Alpes, service chargé de l'inspection des installations classées ;

CONSIDERANT que, par arrêté préfectoral en date du 22 décembre 2009, la société SANOFI CHIMIE a été autorisée à implanter un pôle vaccins dans son établissement situé 31-33, quai Armand Barbès à NEUVILLE-SUR-SAONE ;

CONSIDERANT que cet arrêté précité subordonne la mise en œuvre d'organismes génétiquement modifiés à l'obtention préalable de l'agrément prévu à l'article L. 532-2 du code de l'environnement susvisé ;

CONSIDERANT que la demande d'agrément présentée par la société SANOFI CHIMIE est conforme aux dispositions de l'arrêté ministériel du 28 août 1996 modifié relatif à la composition du dossier d'agrément prévu à l'article R. 515-33 du code de l'environnement ;

CONSIDERANT que les avis des 13 et 28 novembre 2008 susvisés de la commission de génie génétique (actuel Haut Conseil des Biotechnologies) précisent le classement des opérations et conditions de confinement à mettre en œuvre ;

CONSIDERANT qu'en application des dispositions de l'article R. 515-34 du code de l'environnement, l'avis du Haut Conseil des Biotechnologies, en date du 13 novembre 2008, est favorable sous réserve d'un confinement L2 des installations de production Vrac de l'établissement ;

CONSIDERANT que les locaux de production Vrac tels que décrits dans le dossier déposé le 24 juillet 2008 permettent bien de respecter le confinement L2 requis ;

CONSIDERANT que les mesures de confinement prévues par la société et les prescriptions techniques déjà imposées par l'arrêté préfectoral du 22 décembre 2009 susvisé sont suffisantes et n'imposent pas l'établissement du plan d'urgence prévu à l'article R. 515-35 du code de l'environnement ;

CONSIDERANT, dans ces conditions, qu'il y a lieu d'accorder à la société SANOFI CHIMIE l'agrément sollicité pour la mise en œuvre d'organismes génétiquement modifiés du groupe I Classe I ;

CONSIDERANT dès lors qu'il convient de faire application des dispositions de l'article R. 515-32 du code de l'environnement ;

SUR la proposition du directeur départemental de la protection des populations ;

ARRÊTE :

ARTICLE 1^{er} :

La société SANOFI CHIMIE est agréée, au sein de son établissement situé 31-33, quai Armand Barbès à NEUVILLE-SUR-SAONE, pour l'utilisation industrielle, en vue de la fabrication de lots de vaccins contre la Dengue, de l'organisme génétiquement modifié suivant :

- Famille : Flaviviridae
- Genre : Flavivirus
- Espèce : virus de la Dengue
- Souche : souches sauvages sérotypes 1,2,3,et 4 comme suit :
- PUO359, isolée en 1980 en Thaïlande pour le type 1,
- PUO218, isolée en 1980 en Thaïlande pour le type 2,
- PaH881/88, isolée en 1988 en Thaïlande pour le type 3,
- 1228, isolée en 1978 en Indonésie pour le type 4.

L'avis de classement du Haut Conseil des Biotechnologies pour cette souche est le suivant :

Groupe I – Classe 1 – confinement L2 pour les opérations de production industrielle proprement dites et confinement L1 pour les opérations de Contrôle Qualité.

ARTICLE 2 :

Les installations industrielles de production de lots de vaccin contre le Dengue seront installées et exploitées conformément aux dispositions exposées dans le dossier de demande d'agrément du 24 juillet 2008, sous réserve des dispositions de construction et d'exploitation des articles 3 à 7 ci après.

Pour l'application de ces dispositions, les définitions suivantes sont retenues :

- décontamination : procédé permettant la réduction d'un agent biologique viable non désiré à un niveau défini et maîtrisé permettant de garantir l'absence d'infectiosité par rapport aux conditions naturelles,

- stérilisation : procédé utilisé pour rendre un système dépourvu d'agent biologique viable avec une probabilité spécifiée et conforme à la réglementation,

- agent pathogène : tout organisme ou microorganisme ayant la capacité à provoquer une maladie après pénétration et multiplication dans l'organisme,

- agent biologique viable : tout organisme ou microorganisme pouvant survivre ou se multiplier dans un environnement qui lui est approprié,

- poste de sécurité microbiologique : enceinte ventilée destinée à assurer la protection de l'utilisateur et de l'environnement contre les dangers liés aux aérosols dans la manipulation d'organismes ou microorganismes potentiellement dangereux, l'air rejeté dans l'atmosphère étant filtré.

ARTICLE 3 : Conception et aménagement des bâtiments et installations

La production du vaccin sera réalisée exclusivement au niveau du bâtiment VRAC (référence A100) spécialement conçu et aménagé pour recevoir les activités de culture cellulaire et culture virale et les installations de stockage associées, tout en assurant, au plus faible niveau possible, l'exposition des lieux de travail et de l'environnement à tout agent physique, chimique ou biologique.

En particulier, les matériels de culture cellulaire et de culture virale, de filtration, de purification, de concentration, ... ainsi que les stockages des suspensions virales obtenues, seront placés exclusivement dans une zone contrôlée dont les locaux seront aménagés en locaux de confinement de niveau 2 minimum au sens de l'arrêté ministériel du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les industries et les laboratoires de recherche où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes.

Cette zone contrôlée sera équipée de :

- sas à double porte pour le passage du personnel ;
- autoclave frontière de décontamination pour la sortie du matériel et/ou des déchets ;
- sas de décontamination chimique pour la sortie des matériels ou produits sensibles à la chaleur.

Le niveau 2 de confinement requis ci dessus sera obtenu par application des dispositions exposées par la société dans son dossier du 24 juillet 2008 et rappelées ci après:

Mesures de confinement	Dispositions réglementaires Classe 2	Mesures en place dans l'installation et commentaires
1° Signalisation du lieu de travail (pictogramme danger biologique).	Oui	Oui
2° Séparation du lieu de travail des autres activités dans le même bâtiment	Déterminés au cas par cas	Oui (Art. 10.2)
3° Localisation des systèmes clos dans	Déterminés au	VRAC : Oui

la zone contrôlée.	cas par cas	
4° Accès à la zone contrôlée via un sas.	Non	Oui
5° Accès à la zone contrôlée réservé aux seuls travailleurs autorisés	Oui	Oui : contrôle d'accès par badge individuel (Art. 3.2)
6° Présence d'une fenêtre d'observation ou système équivalent permettant de voir les occupants	Déterminés au cas par cas	Oui
7° Résistance des surfaces à l'eau et nettoyage et désinfection aisés.	Oui (sol)	Oui (sol, mur, plafond)
8° Surfaces des paillasse résistantes aux acides, alcalis et solvants et désinfectants	Oui	Oui
9° Installations pour le lavage et la décontamination des mains munies de robinets à commande non manuelle.	Oui	Oui
10° Installations sanitaires dans la zone contrôlée	Déterminés au cas par cas	Non
11° Le personnel doit prendre une douche avant de quitter la zone contrôlée	Non	Non (une douche est cependant prévue en cas de projection accidentelle de milieu de culture)
12° Vêtements de protection	Oui	Oui (usage unique)
13° Gants	Déterminés au cas par cas	Oui
14° Fenêtre	Fermées	Hermétiquement closes
15° Possibilité de rendre la zone contrôlée hermétique pour permettre la désinfection par méthode gazeuse	Déterminées au cas par cas	Oui
16° Ventilation adaptée de la zone contrôlée pour minimiser la contamination de l'air	Déterminées au cas par cas	Recyclage de l'air. VRAC : Gaine classe C + filtration H13 avant recyclage et avant rejet
17° Système de ventilation de secours	Non	Non
18° Maintien d'une pression négative dans la zone contrôlée	Non	VRAC : pression nulle ou négative
19° Système d'alarme adapté pour détecter des changements inacceptables de la pression d'air.	Non	Oui

20° Filtration HEPA de l'air entrant et extrait de la zone contrôlée	Non	VRAC : Oui (filtration U15 au soufflage en zone, filtration H13 de la reprise en gaine)
21° Lutte efficace contre les vecteurs (par exemple rongeurs et insectes).	Oui	Oui (Art. 10.9) Plan de lutte contre les vecteurs
22° Présence d'un autoclave double entrée dans la zone contrôlée	Non	VRAC : Oui (autoclave de décontamination prévu pour l'ensemble du bâtiment via un couloir confiné)
23° Manipulation des micro-organismes viables dans un système qui sépare physiquement le procédé de l'environnement.	Oui	VRAC : Oui (système clos, poste de sécurité microbiologique dans le laboratoire de classe A/B)
24° Prélèvement des échantillons, apport de substances au système clos et transfert de micro-organisme viables à un autre système clos effectués de façon à :	Minimiser la dissémination	Empêcher la dissémination
25° Conception des joints et garnitures des systèmes clos de façon à :	Minimiser la dissémination	Empêcher la dissémination (Art.10.5 et 10.6)
26° Sauf si le micro-organisme génétiquement modifié vivant est le produit, sortie du système clos des fluides de cultures après que les micro-organismes ont été :	Inactivés par des moyens validés	Les micro-organismes sont notre produit. Inactivation thermique des effluents pouvant contenir des micro-organismes (Art.10.5 et 10.6)
27° Traitement des gaz rejetés du système clos de façon à :	Minimiser la dissémination	Empêcher la dissémination (filtration des événements, simple filtration ou grilloir si rejet en zone, double filtration ou grilloir si rejet hors zone par ex. pour les autoclaves)
28° Conception de la zone contrôlée de façon à retenir le déversement total du grand contenant	Oui	Oui et rétention des eaux incendie dans le bâtiment
29° Installation d'un système de collecte et d'inactivation des effluents des éviers, douches et de lavage des sols avant rejet.	Non	Oui
30° Inactivation du matériel contaminé et des déchets	Oui	Oui (autoclaves)
31° Inactivation des effluents biologiques par des moyens validés	Oui	Oui, décontamination thermique des effluents (autoclaves et réseaux

avant rejet final.		d'inactivation biologique) (Art.10.10)
32° Moyens de communication avec l'extérieur	Non	Oui

Les locaux de la zone contrôlée devront pouvoir être fermés hermétiquement pour permettre leur désinfection des locaux par méthode gazeuse.

Les murs, plafonds, sols et plans de travail devront être faciles à nettoyer, imperméables aux liquides, et résistants à l'eau, aux produits chimiques et aux produits désinfectants normalement utilisés. Les conduites et tuyaux apparents doivent être suffisamment écartés des cloisons. Les espaces libres entre et sous les plans de travail, les divers appareils, sont accessibles au nettoyage.

Les ouvertures pratiquées dans les plafonds, les murs et les planchers pour laisser passer des conduites et/ou des câbles (électricité, eau, air, azote, ...) devront être limitées au strict nécessaire et parfaitement jointoyées.

Les sols sont disposés de façon à ce qu'en aucun cas des liquides contaminés ne puissent s'écouler dans les égouts ou à l'extérieur de ces locaux, si ce n'est par le biais des canalisations exclusivement prévues à cet effet. En particulier, les locaux de la zone contrôlée seront conçus pour retenir le déversement total du plus grand contenant.

Les locaux de la zone contrôlée ne comporteront pas d'installations sanitaires.

Les cultures cellulaires et cultures virales seront réalisées dans des systèmes clos, et en particulier leurs joints, garnitures, prises d'échantillon, ... seront conçus pour prévenir toute dissémination.

ARTICLE 4 : Formation du personnel et conduite des installations

1 - L'ensemble des opérateurs recevra une formation spécifique aux différentes opérations réalisées ; elle portera notamment sur les risques des produits et procédés mis en œuvre, et sur les installations, procédures et consignes propres au procédé.

2 - Les installations seront conduites par du personnel présent en permanence à proximité. Les premières opérations seront réalisées avec le renfort de personnels expérimentés sur les différentes opérations.

3 - Les opérateurs disposeront de procédures écrites comportant, outre le mode opératoire détaillé, des informations sur la nature et les risques des produits manipulés et des opérations réalisées.

.../...

Les aspects spécifiques aux risques de contamination et de dispersion particulaire et microbienne dans l'environnement et l'importance des opérations de décontamination ou stérilisation sera particulièrement soulignée.

Pour toute opération présentant un risque particulier notamment en matière de protection de l'environnement ou de sécurité, il sera prévu un contrôle préalable par un agent de l'encadrement.

ARTICLE 5 : Exploitation

L'exploitant tiendra à jour un inventaire précis des souches et des lots de semences présents dans l'établissement.

L'accès à la zone contrôlée du bâtiment de production VRAC (référence A100) sera réservée au personnel formé et habilité à cet effet.

Entre les phases de production proprement dites, tous les équipements de production ayant été au contact des cultures cellulaires ou virales, et en cas d'incident ou d'accident, seront stérilisés par autoclave ou par voie chimique, lavés et rincés. Les effluents qui en résultent, s'ils ne sont pas stériles, devront être décontaminés ou stérilisés avant leur évacuation hors de la zone confinée.

Au cours des phases de production proprement dites, tous les effluents liquides de procédé (issus de la fabrication des vaccins tels que filtrats, résidus de culture, adjuvants, ...), les effluents de lavage des sols, effluents des éviers, ..., s'ils ne sont pas stériles, devront être décontaminés ou stérilisés avant leur évacuation hors de la zone confinée.

Tous les effluents liquides résiduels issus de ces décontaminations ou stérilisations seront, si nécessaire, neutralisés avant leur envoi vers la station de traitement biologique de l'établissement.

Un contrôle de ces effluents liquides résiduels sera réalisé une fois par trimestre en période de fonctionnement normal aux fins de s'assurer de l'absence de micro-organisme génétiquement modifié viable dans ces effluents. Les résultats de ces contrôles seront tenus à la disposition de l'inspecteur des installations classées.

La totalité de l'air extrait des locaux de la zone contrôlée sera traité par filtration HEPA à même de prévenir tout rejet d'air pollué ou contaminé à l'atmosphère. Les filtres devront être installés de façon à permettre leur décontamination in situ et les tests au moyen d'aérosols.

Les effluents gazeux issus des équipements des cultures cellulaires ou virales seront canalisés et rejetés en toiture après avoir été décontaminés par une double filtration stérilisante.

Tous les déchets générés dans la zone contrôlée seront tous inactivés par passage dans des autoclaves ou par tout autre traitement équivalent, de façon à garantir un déchet exempt d'agent pathogène viables. Ces déchets après traitement seront éliminés conformément au paragraphe 5 - Déchets de l'article Deux du présent arrêté.

L'exploitant disposera en permanence et en quantité suffisante, d'un désinfectant d'efficacité reconnue pour intervenir en cas de fuite ou d'accident sur les installations.

L'exploitant sera en mesure de détecter, si nécessaire, la présence d'organismes génétiquement modifiés viables en dehors de la zone contrôlée.

En dehors des périodes d'utilisation, les micro-organismes ne seront pas maintenus dans les installations mais conservés dans des conditions telles que leur protection contre le vol soit assurée. A minima, les locaux de stockage (chambres froides, congélateurs, ...) seront fermés à clef ou par tout dispositif équivalent.

ARTICLE 6 : Contrôle initial et vérifications périodiques

Préalablement à la mise en production des installations en zone contrôlée, l'exploitant procédera aux vérifications nécessaires pour garantir que les matériels, les équipements, les procédures et les différentes dispositions de sécurité satisfont aux spécifications techniques requises, et notamment, que leurs conditions d'exploitation en permettront une utilisation sûre.

Périodiquement dans le cadre d'un fonctionnement normal, à la suite d'un arrêt prolongé, après une modification des installations, ces installations seront soumises aux vérifications techniques et nécessaires pour assurer que celles-ci continuent à présenter un niveau de sécurité satisfaisant.

Ces vérifications et contrôles seront définis par des procédures écrites et leurs résultats seront enregistrés et tenu à la disposition de l'inspecteur des installations classées.

ARTICLE 7 : Cas particulier du bâtiment Contrôle Qualité (référence A300)

Le bâtiment Contrôle Qualité (référence A 300) sera réservé aux activités de contrôle, toute activité de production de vaccins y sera interdite.

.../...

Le bâtiment Contrôle Qualité (référence A 300) sera conçu, aménagé et exploité en respectant les mêmes principes de confinement et de gestion exposés dans les articles 3 à 6 ci dessus relatifs au bâtiment VRAC (référence A 100), le niveau de confinement étant L1 et la double barrière étant constituée des Postes de Sécurité Microbiologique (PMS).

ARTICLE 8 :

1. Une copie du présent arrêté sera déposée à la mairie de NEUVILLE-SUR-SAONE et à la direction départementale de la protection des populations du Rhône (Service protection de l'environnement – Pôle installations classées et environnement - Préfecture du Rhône) et pourra y être consultée.
2. Un extrait du présent arrêté sera affiché en mairie pendant une durée minimum d'un mois ; procès-verbal de l'accomplissement de cette formalité sera dressé par les soins du maire.
3. Le même extrait sera affiché en permanence de façon visible dans l'établissement par les soins de l'exploitant conjointement à l'extrait de l'arrêté préfectoral du 21 décembre 1983 modifié susvisé.

ARTICLE 9 :

Délai et voie de recours (articles L. 514-6 et R. 514-3-1 du code de l'environnement)

La présente décision est soumise à un contentieux de pleine juridiction.

Elle peut être déférée au tribunal administratif de Lyon :

- par les demandeurs ou exploitants, dans un délai de deux mois qui commence à courir du jour où l'acte leur a été notifié,
- par les tiers, personnes physiques ou morales, les communes intéressées ou leurs groupements, en raison des inconvénients ou des dangers que le fonctionnement de l'installation présente pour les intérêts visés à l'article L511-1, dans un délai d'un an à compter de la publication ou de l'affichage de l'acte, ce délai étant, le cas échéant, prolongé jusqu'à la fin d'une période de deux années suivant la mise en activité de l'installation.

Les tiers qui n'ont acquis ou pris à bail des immeubles ou n'ont élevé des constructions dans le voisinage d'une installation classée que postérieurement à l'affichage ou à la publication de l'arrêté portant autorisation ou enregistrement de cette installation ou atténuant les prescriptions primitives ne sont pas recevables à déférer ledit arrêté à la juridiction administrative.

ARTICLE 10 :

La secrétaire générale de la préfecture, le directeur départemental de la protection des populations et le directeur régional de l'environnement, de l'aménagement et du logement Rhône-Alpes, en charge de l'inspection des installations classées, sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, dont une copie sera adressée :

- au maire de NEUVILLE-SUR-SAONE, chargé de l'affichage prescrit à l'article 8 précité,
- au délégué territorial départemental de l'agence régionale de santé,
- au directeur du service départemental d'incendie et de secours,
- au directeur de la sécurité et de la protection civile,
- à l'exploitant.

Lyon, le **21 MARS 2011**

Le Préfet,

Pour le Préfet

la Secrétaire

Josiane CHEVALIER

