



Liberté - Égalité - Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
PREFET DU RHONE

Direction départementale
de la protection des populations

Lyon, le **15 MAI 2012**

Service protection de l'environnement
Pôle installations classées et environnement

Dossier suivi par : Véronique CHAPPUIS

☎ : 04.72.61.37.82

Fax : 04.72.61.37.24

✉ veronique.chappuis@rhone.gouv.fr

ARRETE

**portant agrément de la société SANOFI PASTEUR
pour la mise en oeuvre d'organismes génétiquement modifiés dans son établissement
situé Campus Mérieux, 1541, avenue Marcel Mérieux à MARCY L'ETOILE**

*Le Préfet de la Zone de défense et de
Sécurité Sud-Est
Préfet de la Région Rhône-Alpes
Préfet du Rhône
Officier de la Légion d'Honneur,*

VU le code de l'environnement, notamment les articles L 515-13 et R 515-32 ;

VU l'arrêté préfectoral du 4 juin 1999 modifié notamment le 30 décembre 2008 réglementant le fonctionnement des activités exercées par la société SANOFI PASTEUR, Campus Mérieux, 1541, avenue Marcel Mérieux à MARCY L'ETOILE ;

VU l'arrêté préfectoral complémentaire du 7 juillet 2011 visant à actualiser les prescriptions applicables aux installations exploitées par la société SANOFI PASTEUR, concernant plus particulièrement l'ajout de l'OGM nécessaire à la production du vaccin contre la dengue dans la liste des micro organismes pathogènes mis en oeuvre dans les installations de production industrielle ;

VU la demande d'agrément présentée le 1^{er} avril 2011, complétée le 11 juillet 2011 par la société SANOFI PASTEUR, en vue de la mise en oeuvre d'organismes génétiquement modifiés dans son établissement situé Campus Mérieux, 1541, avenue Marcel Mérieux à MARCY L'ETOILE ;

VU l'avis technique sur le dossier formulé le 18 avril 2011 par la direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement, service chargé de l'inspection des installations classées ;

VU l'instruction de cette demande, en particulier la consultation du Haut Conseil des Biotechnologies à laquelle il a été procédé le 4 octobre 2011 ;

VU le rapport en date du 10 avril 2012 de la direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement, service chargé de l'inspection des installations classées ;

VU l'avis du Haut Conseil des Biotechnologies en date du 6 mars 2012 ;

.../...

CONSIDERANT que l'arrêté préfectoral du 7 juillet 2011 susvisé a acté l'exploitation par la société SANOFI PASTEUR, au titre des installations classées pour la protection de l'environnement, d'une unité de production de vaccin contre la dengue dans son établissement de MARCY L'ETOILE ;

CONSIDERANT toutefois que l'arrêté préfectoral du 7 juillet 2011 susvisé 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 ;

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

CONSIDERANT qu'en application des dispositions de l'article R. 515-34 du code de l'environnement, l'avis du Haut Conseil des Biotechnologies est favorable sous réserve d'un confinement C2 des installations de production industrielle du vaccin contre la dengue ;

CONSIDERANT que les locaux de production industrielle de vaccin contre la dengue tels que décrits dans le dossier de demande d'agrément permettent le respect du confinement C2 requis,

CONSIDERANT que les mesures de confinement prévues par la société et les prescriptions techniques déjà imposées par l'arrêté préfectoral du 30 décembre 2008 modifié susvisé sont suffisantes et n'imposent pas l'établissement d'un plan d'urgence ;

CONSIDERANT, dans ces conditions, qu'il y a lieu d'accorder à la société SANOFI PASTEUR l'agrément sollicité pour la mise en œuvre d'organismes génétiquement modifiés du groupe 1 – confinement C2 ;

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

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

ARRÊTE :

Article 1er : Agrément OGM

L'agrément pour la mise en œuvre industrielle, en vue de la fabrication de lots de vaccins contre la dengue, de l'organisme génétiquement modifié décrit ci-dessous, est accordé à la société SANOFI PASTEUR, pour son établissement situé Campus Mérieux, 1541 avenue Marcel Mérieux à MARCY L'ETOILE :

- 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 1 - confinement C2 pour les opérations de production industrielle proprement dites.

Article 2

Les installations industrielles de production de lots de vaccin contre la dengue sont installées et exploitées conformément aux dispositions et conditions exposées dans le dossier de demande d'agrément du 11 juillet 2011 et le dossier de demande de modification d'exploitation déposé le 14 décembre 2010, sous réserve des dispositions de construction et d'exploitation des articles 3 à 6 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 du bâtiment T1

La production du vaccin est réalisée exclusivement au niveau du bâtiment T1 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 virale, de filtration, de purification, de concentration, ainsi que les stockages des suspensions virales obtenues, sont placés exclusivement dans une zone contrôlée dont les locaux sont 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, en application de l'arrêté ministériel du 2 juin 1998 modifié, sera obtenu par application des dispositions exposées par la société SANOFI PASTEUR dans son dossier du 11 juillet 2011 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 |
| 3° Localisation des systèmes clos dans la zone contrôlée. | Déterminés au cas par cas | Oui |
| 4° Accès à la zone contrôlée via un sas. | Non | Oui |
| 5° Accès à la zone contrôlée réservé aux seuls travailleurs autorisés | Oui | Oui |
| 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 |
| 12° Vêtements de protection | Oui | Oui |
| 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 | Oui |
| 17° Système de ventilation de secours | Non | Non |
| 18° Maintien d'une pression négative dans la zone contrôlée | Non | Oui |
| 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 | Oui |
| 21° Lutte efficace contre les vecteurs (par exemple rongeurs et insectes). | Oui | Oui |
| 22° Présence d'un autoclave double entrée dans la zone contrôlée | Non | Oui |
| 23° Manipulation des micro-organismes viables dans un système qui sépare physiquement le procédé de l'environnement. | Oui | Oui (système clos, poste de sécurité microbiologique) |
| 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 | Oui |
| 25° Conception des joints et garnitures des systèmes clos de façon à : | Minimiser la dissémination | Oui |
| 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 | Oui L'OGM est le produit de SANOFI PASTEUR. Inactivation thermique des effluents |

| | | |
|--|----------------------------|--|
| 27° Traitement des gaz rejetés du système clos de façon à : | Minimiser la dissémination | Oui |
| 28° Conception de la zone contrôlée de façon à retenir le déversement total du grand contenant | Oui | Oui |
| 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 avant rejet final. | Oui | Oui, décontamination thermique des effluents |
| 32° Moyens de communication avec l'extérieur | Non | Oui |

Les locaux de la zone contrôlée doivent pouvoir être fermés hermétiquement pour permettre la désinfection des locaux par voie aérienne (H₂O₂).

Les murs, plafonds, sols et plans de travail sont 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 sont 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, ...) doivent 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 sont conçus pour retenir le déversement total du plus grand contenant.

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

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

Par ailleurs, les dispositions suivantes sont respectées :

- l'installation est conçue et aménagée de façon à maintenir au plus faible niveau possible l'exposition des lieux de travail et de l'environnement à tout agent physique, chimique ou biologique ;
- les principes de bonnes pratiques microbiologiques sont appliqués ;
- la zone de travail, le sol, les murs, les plafonds, les appareils, ustensiles et récipients utilisés dans l'installation sont maintenus en parfait état de propreté et régulièrement décontaminés. Aucun matériel autre que ceux nécessaires au fonctionnement de l'installation ne séjourne dans les zones de travail ;

- les fermenteurs sont équipés de vannes, de presse-étoupe et de joints permettant d'assurer l'étanchéité. Ils sont munis d'un dispositif de prise d'échantillon stérilisable à la vapeur. Les entraînements de gouttelettes de milieu de culture vers l'extérieur sont évités au moyens d'agents antimousse ou de systèmes dévésiculeurs. A ce titre, une filtration est mise en place au niveau des événements ;
- la mise en culture de micro-organismes génétiquement modifiés est réalisée en système clos ;
- l'exploitant est en mesure, si nécessaire, de vérifier la présence d'organismes génétiquement modifiés viables en dehors du confinement ;
- les appareils de mesure et instruments impliqués dans le contrôle du confinement sont vérifiés et conservés en bon état ;
- les postes de sécurité microbiologique sont contrôlés tous les ans. Les autoclaves sont contrôlés conformément à la réglementation des appareils à pression ;
- les rapports de contrôle sont tenus à la disposition de l'inspecteur des installations classées ;
- toutes dispositions sont prises pour lutter contre les vecteurs, par exemple les insectes et les rongeurs ;
- une analyse des effluents aqueux permettant de rechercher la présence de micro-organismes génétiquement modifiés viables est faite au minimum une fois par trimestre pendant les périodes d'utilisation du micro-organisme génétiquement modifié. Les résultats de ces analyses sont conservés et présentés, à sa demande, à l'inspecteur des installations classées ;
- les déchets, les emballages où subsistent des micro-organismes génétiquement modifiés et la biomasse des fermenteurs doivent être inactivés par des moyens validés avant élimination ;
- l'exploitant doit toujours disposer d'un désinfectant d'efficacité reconnue en quantité suffisante pour intervenir en cas de fuite ou d'accident sur l'installation ;
- en cas de contamination d'un fermenteur ayant conduit à l'arrêt de la fermentation, le contenu doit être inactivé avant rejet.

Article 4 : Contrôle qualité de la production industrielle

Les activités de contrôle qualité de la production industrielle de vaccin contre la dengue sont réalisées dans le bâtiment F, dans une zone contrôlée dont les locaux sont aménagés en locaux de confinement de niveau 2 au sens de l'arrêté du 2 juin 1998 susvisé et 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.

Article 5 : Formation du personnel et conduite des installations

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

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

.../...

Les opérateurs disposent 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 sont particulièrement soulignés.

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

Article 6 : Exploitation

L'exploitant tient 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 T1 est 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 virales, et en cas d'incident ou d'accident, sont stérilisés par autoclave ou par voie chimique, lavés et rincés. Les effluents qui en résultent, s'ils ne sont pas stériles, doivent 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, doivent être décontaminés ou stérilisés avant leur évacuation hors de la zone confinée.

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

La totalité de l'air extrait des locaux de la zone contrôlée est traitée par filtration HEPA, à même de prévenir tout rejet d'air pollué ou contaminé à l'atmosphère. Les filtres doivent 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 virales sont canalisés et rejetés en toiture après avoir été décontaminés par une double filtration stérilisante.

Tous les déchets générés dans la zone contrôlée sont inactivés par passage dans des autoclaves ou par tout autre traitement équivalent, de façon à garantir un déchet exempt d'agent pathogène viable. Ces déchets après traitement sont éliminés conformément aux dispositions applicables à l'établissement.

L'exploitant dispose 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 est 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 sont 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, ...) sont fermés à clef ou par tout dispositif équivalent.

Article 7 : 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 permettent 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 sont soumises aux vérifications techniques et nécessaires pour assurer que celles-ci continuent à présenter un niveau de sécurité satisfaisant.

Ces vérifications et contrôles sont définis par des procédures écrites et leurs résultats sont enregistrés et tenus à la disposition de l'inspection des installations classées.

Article 8

1. Une copie du présent arrêté sera déposée en mairie et à la direction départementale de la protection des populations - service protection de l'environnement - pôle installations classées et environnement - 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'installation par les soins de l'exploitant conjointement à l'extrait de l'arrêté préfectoral du 7 juillet 2011.

Article 9

Délais et voies 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 l'exploitant, dans un délai de deux mois à compter de la date à laquelle la décision lui a été notifiée,
- 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 aux articles L 211-1 et L 511-1, dans un délai d'un an à compter de la publication ou de l'affichage de cette décision ; toutefois, si la mise en service de l'installation n'est pas intervenue six mois après la publication ou l'affichage de la décision, le délai de recours continue à courir jusqu'à l'expiration d'une période de six mois après cette mise en service.

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'acte portant autorisation ou enregistrement de cette installation ou atténuant les prescriptions primitives ne sont pas recevables à déférer ledit arrêté à la juridiction administrative.

A peine d'irrecevabilité, la requête devant le tribunal administratif devra être accompagnée d'un timbre fiscal de 35 euros.

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, 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 MARCY L'ETOILE, chargé de l'affichage prescrit à l'article 8 précité,
- à l'exploitant.

Lyon, le **15 MAI 2012**

Le Préfet,

Pour le Préfet,
la Secrétaire Générale

Josiane CHEVALIER