



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

PRÉFET DU RHÔNE

Direction régionale de l'environnement,
de l'aménagement et du logement
de Auvergne-Rhône-Alpes

Unité Départementale du Rhône

Affaire suivie par : Pierre-Marie BREARD
Cellule Risques Technologiques
Tél. : 04 72 44 12 08
Télécopie : 04 72 44 12 57
Courriel : pierre-marie.breard
@developpement-durable.gouv.fr
Référence : UDR-CRT-2019-248-PMB

Objet : Projet de production de lots cliniques de vaccin VRVG

Réfer. : Dossier de l'exploitant transmis par courrier du 3 avril 2019

P.J. : Projet de lettre à l'exploitant

<p style="text-align: center;">DÉPARTEMENT DU RHÔNE Société SANOFI PASTEUR NVL Rapport de l'inspection des installations classées</p>
--

Raison sociale : SANOFI PASTEUR NVL

Adresse du siège social : 31-33 quai Armand Barbès
69250 Neuville-sur-Saône

Adresse de l'établissement : 33 quai Armand Barbès
69250 NEUVILLE-SUR-SAÔNE

Code (S3IC) de l'établissement : 61.3663

Activité principale : Fabrication de préparations pharmaceutiques (vaccins)

Priorité DREAL : Prioritaire national / P1

1. Présentation de l'établissement

Créé en 1872, le site abrite depuis 1939 une activité de chimie minérale et organique : produits pour l'agriculture, la pharmacie,... Il devient en 1999, après différentes réorganisations et restructurations, un site Aventis Pharma. Dans le cadre d'une réorganisation patrimoniale du groupe SANOFI-AVENTIS, la société SANOFI Chimie reprend l'exploitation du site au 31 décembre 2006.

SANOFI Chimie engage en juillet 2011 un processus de réduction puis d'arrêt des activités de synthèse chimique de principes actifs pharmaceutiques. Dans ce cadre, elle notifie la cessation partielle de plusieurs ateliers le 25 juillet 2011, actée par arrêté préfectoral du 19 juin 2012. Le classement de l'établissement passa alors de Seveso seuil haut à Seveso seuil bas. Une seconde notification de cessation des activités « chimie » est effectuée le 20 novembre 2012, complétée le 9 septembre 2014.

Par ailleurs, la société SANOFI Pasteur déclare un changement d'exploitant par courrier du 14 janvier 2014 pour les installations classées précédemment exploitées par SANOFI Chimie qui restent en fonctionnement au-delà du 1^{er} janvier 2014 : il s'agit des activités de production de vaccins. L'établissement relève de la directive IED et reste soumis à autorisation pour la rubrique 3450 de la nomenclature, ainsi que pour la rubrique 2680 par antériorité. En revanche, il n'est plus classé Seveso et n'est pas soumis à l'obligation de constitution de garanties financières.

Une nouvelle déclaration de changement d'exploitant est déposée en juillet 2015 pour un transfert de la société SANOFI Pasteur vers SANOFI Pasteur NVL, entité dédiée à la production du vaccin contre la dengue, filiale à 100 % de SANOFI Pasteur.

Le site exploité par SANOFI Pasteur NVL, est exclusivement dédié à la production pour la commercialisation de lots de vracs du vaccin contre la dengue (agent biologique OGM – groupe 1 non pathogène) et de lots de vracs de vaccin contre la fièvre jaune à des fins de R&D (essais cliniques). L'exploitation de ce site est autorisée par l'arrêté préfectoral modifié du 21 décembre 1983 qui fixe également les prescriptions applicables à l'exploitant.

2. Objet du rapport

Dans un dossier transmis par courrier du 3 avril 2019, l'exploitant a porté à la connaissance du préfet du Rhône un projet de production de lots cliniques de vaccin rage VRVg (Vero Rabies Vaccine global). Des compléments d'information ont été demandés par courriel du 16 mai 2019 auxquels l'exploitant a répondu par courriel du 21 mai 2019.

L'objet du présent rapport est d'apprécier le caractère substantiel ou non de la modification présentée par SANOFI PASTEUR NVL au regard de l'article R.122-2 du code de l'environnement ainsi que des critères définis dans l'arrêté ministériel du 15 décembre 2009 et de la circulaire du 14 mai 2012.

3. Description des modifications envisagées

SANOFI PASTEUR NVL a pour projet de produire des lots cliniques de vaccin rage VRVg à des fins de recherche.

Le vaccin VRVg est un nouveau vaccin rabique produit sur cellules Vero. SANOFI PASTEUR commercialise actuellement deux vaccins rabiques : Verorab (produit sur cellules Vero) et Imovax Rabies (produit sur cellules MRC5). Le produit VRVg a vocation à remplacer ces deux produits.

Une première étape industrielle lancée en octobre 2010 a permis l'industrialisation du procédé VRVg à échelle 1000 litres ainsi que la validation du procédé vrac et la production de lots de vrac dans le bâtiment V6 du site SANOFI PASTEUR de Marcy L'Étoile.

La seconde étape industrielle est en partie l'objet de la modification demandée par l'exploitant. Elle a pour objectif final l'industrialisation du VRVg dans le bâtiment A100 du site de Neuville-sur-Saône pour la fabrication de vracs VRVg à destination de la totalité du marché mondial rage de Sanofi Pasteur, y compris les États-Unis. Pour cela, la zone de confinement du bâtiment de production A100 doit être adaptée pour permettre la production de ce nouveau vaccin. L'exploitant prévoit notamment la construction de deux extensions d'environ 130 m² chacune sur des zones déjà imperméabilisées.

Cette seconde étape est divisée administrativement en deux phases :

- une phase de fabrication de vaccin VRVg à des fins de développement clinique, objet du présent rapport ;
- une phase de fabrication à des fins de commercialisation, qui fera l'objet d'une demande d'examen au cas par cas pour ajout de la rubrique 2681 (Mise en œuvre industrielle de micro-organismes naturels pathogènes) classée à autorisation.

À terme, l'exploitant souhaite que le site de Neuville-sur-Saône soit capable d'assurer une production de l'équivalent de 8 millions de doses commerciales. Les lots vracs de vaccin VRVg produits sur le site seront ensuite acheminés vers le site de Val-de-Reuil pour formulation puis répartition/lyophilisation.

4. Impact des modifications

4.1. Substantialité liée à l'évaluation environnementale (article R.181-46-I-1°)

La modification, objet du présent rapport, relevant d'un projet de R&D, ne constitue pas une extension devant faire l'objet d'une nouvelle évaluation environnementale en application du II de l'article R.122-2 du code de l'environnement.

4.2. Substantialité au titre de l'article R.181-46-I-2°

La modification n'est pas concernée par les dépassements de seuils définis dans l'arrêté ministériel du 15 décembre 2009 ni de ceux définis dans la directive IED. De plus, elle ne crée pas de nouvelle rubrique ou activité.

La modification ne présente donc pas un caractère substantiel au titre de l'article R.181-46-I-2° du code de l'environnement.

4.3. Impact des modifications sur la classification ICPE du site

Le site de Neuville-sur-Saône est déjà autorisé à produire un vaccin contre la dengue sous la rubrique 2680 - Mise en œuvre industrielle d'organismes génétiquement modifiés - nécessitant un confinement de niveau 2.

La fabrication à des fins de production industrielle du vaccin VRVg à partir de micro-organismes naturels pathogènes implique d'être autorisé pour une nouvelle rubrique : la 2681 – Mise en œuvre industrielle de micro-organismes naturels pathogènes. Toutefois, le libellé de la rubrique 2681 permet d'exclure la R&D. En amont de toute mise en œuvre à des fins de production industrielle, l'exploitant s'engage à faire une demande d'examen au cas par cas conformément à l'article R.122-2 du code de l'environnement.

D'autre part, les produits classés que SANOFI PASTEUR NVL souhaite pouvoir stocker dans le cadre de ce projet sont déjà présents sur le site. Les quantités seront augmentées, mais elles n'entraîneront pas de classement sous de nouvelles rubriques de la nomenclature des ICPE ou de dépassement de seuil. L'exploitant déclare que ce projet n'aura pas d'impact sur la classification ICPE du site.

4.4. Impact environnemental des modifications

4.4.1. Consommation d'eau et rejets aqueux

Le site de Neuville-sur-Saône est alimenté par le réseau d'eau publique. Cette eau est utilisée à des fins industrielles pour la préparation de l'eau purifiée utilisée au niveau du procédé ainsi que pour le nettoyage des installations. Elle est également utilisée pour les besoins sanitaires, les douches et l'alimentation du réseau d'extinction.

L'exploitant déclare qu'une fois ce projet mis en œuvre, la consommation d'eau restera similaire à la situation existante.

Le site dispose par ailleurs d'un réseau séparatif pour les eaux pluviales et eaux usées.

Les eaux pluviales sont contrôlées en continu avant rejet en Saône. L'exploitant affirme qu'aucune extension de parking n'est prévue dans le cadre du projet. De plus, les deux extensions prévues au niveau du bâtiment A100 viendront remplacer des surfaces déjà asphaltées. Il en conclut donc que le volume des eaux pluviales rejetées ne sera pas modifié dans le cadre du projet.

Les eaux usées sont quant à elles collectées puis envoyées vers la station d'épuration de la zone industrielle de Genay. Le réseau des eaux usées collecte les eaux de procédé ainsi que les eaux sanitaires. L'exploitant déclare que le volume et la qualité des eaux usées rejetées ne seront pas modifiés dans le cadre du projet.

4.4.2. Consommation d'énergie

Hormis une très légère augmentation de la consommation de gaz liée au chauffage des deux futures extensions du bâtiment A100, l'exploitant déclare que l'impact de ce projet sur la consommation d'énergie du site sera maîtrisé.

4.4.3. Rejets atmosphériques

L'exploitant déclare que ce projet n'aura pas d'impact sur les rejets atmosphériques du site.

4.4.4. Nuisances sonores

Dans les zones techniques à l'intérieur du bâtiment, le projet implique :

- l'ajout de quatre nouvelles centrales de traitement de l'air (CTA) pour les zones de purification, d'inactivation, de stabilisation, de distribution ;
- la suppression d'une CTA pour la zone de stockage ;
- l'augmentation de capacité d'une CTA pour la zone virale.

L'exploitant déclare qu'une campagne de mesures du niveau de bruit sera réalisée suite à l'installation de ces nouvelles CTA afin de s'assurer du respect des prescriptions du point 2 de l'article 2 de l'arrêté préfectoral d'autorisation du 21 décembre 1983 modifié. Il précise cependant que les nuisances sonores seront vraisemblablement très limitées puisque les premières zones à émergence réglementée sont situées à 400 m en limite sud du site.

4.4.5. Gestion des déchets

L'exploitant déclare que le projet ne générera pas de nouveaux types de déchets.

Dans sa phase de R&D, compte tenu de l'utilisation de cytotraceurs et d'équipements à usage unique, l'exploitant estime qu'il y aura une augmentation de la quantité de déchets envoyés en filière DASRI (déchets d'activités de soins à risques infectieux) de 5 tonnes/an. En 2017, le volume de ces déchets était d'environ 80 tonnes.

L'exploitant conclut donc que l'impact lié à la production de déchets dangereux et non dangereux sera en faible augmentation et restera maîtrisé dans le cadre de ce projet.

4.4.6. Trafic routier

L'exploitant indique que le projet ne générera pas de trafic routier supplémentaire.

4.4.7. Impact sur la pollution des sols

L'exploitant précise que tous les produits liquides seront manipulés et stockés sur rétention à l'intérieur des bâtiments.

L'exploitant considère donc que ce projet n'aura pas d'impact sur les sols, sous-sols et nappes phréatiques.

4.4.8. Extension géographique

Le projet apporte des modifications au niveau 2 du bâtiment A100 avec la création de deux extensions et la réorganisation interne des zones de production :

- la zone culture virale au nord du bâtiment A100 sera agrandie par ajout d'une extension de 130 m² dédiée aux équipements rage. L'exploitant affirme que cette zone aura un niveau de confinement adapté à un agent de groupe 3* ;
- les zones actuelles de purification et de répartition sont agrandies d'une extension de 130 m² au niveau 2 à l'est du bâtiment A100 afin d'intégrer la future zone d'inactivation, accueillir les nouveaux équipements, déporter le stockage au niveau inférieur et modifier le couloir « retour ».

Le bâtiment A100, et plus particulièrement les extensions prévues, sont situées en zone b2 du PPRT de Neuville-sur-Saône et Genay approuvé le 10 novembre 2014. Les servitudes liées au zonage b2 autorisent de construire avec obligation de résistance du bâti à une surpression de 50 mbar, déflagration de 150 ms.

L'exploitant s'engage à construire les extensions en tenant compte de ces exigences.

En parallèle du dossier objet du présent rapport, l'exploitant a déposé une demande de permis de construire pour ces deux extensions du bâtiment A100.

4.5. Impact du projet sur les risques accidentels

4.5.1. Risques liés aux caractéristiques intrinsèques des produits mis en œuvre

L'exploitant présente l'ensemble des produits dangereux qui seront utilisés sur le site dans le cadre de la production de vracs de vaccin VRVg. Seulement trois nouveaux produits seront utilisés : 0,05 litre d'acide chlorhydrique par lot, 0,1 litre de BPL (beta-propiolactone) par lot et le Fractogel EMD S03.

Ces produits seront stockés dans le bâtiment A100 en quantités très limitées (inférieures à 5 litres pour l'acide chlorhydrique ainsi que le BPL, et 120 litres de Fractogel EMD S03).

L'exploitant a également étudié les incompatibilités de l'ensemble des produits qui seront mis en œuvre dans le bâtiment A100. Il assure que les produits incompatibles entre eux ne seront pas mis en œuvre durant les mêmes étapes ou les mêmes zones de production.

4.5.2. Risques liés au virus de la rage – souche Pitman-Moore

Le principal risque présenté par la production de lots cliniques de vaccin VRVg est le risque biologique lié au virus de la rage – souche Pitman-Moore. Cette souche est moins virulente que la souche sauvage, le délai de migration dans les structures nerveuses étant retardé. Mais les conséquences en matière de gravité sont similaires : 100 % de mortalité une fois la maladie déclarée.

La voie de transfert principale est la morsure par un animal infecté. Une contamination est aussi possible par contamination d'une plaie existante. Enfin, le contact d'une muqueuse avec des gouttelettes de salive d'un animal infecté, projection d'une solution virulente ou l'exposition à des virus aérosolisés, reste envisageable.

L'exploitant déclare que le virus est classé 3* mais qu'il ne relève pas de la réglementation MOT (micro-organismes et toxines hautement pathogènes).

4.5.3. Risques liés aux installations et à leur exploitation

L'exploitant a procédé à une analyse préliminaire des risques. Trois nouveaux scénarios ont fait l'objet d'une analyse détaillée :

- la perte de confinement de virus rage Pitman-Moore par voie aérienne ;
- la perte de confinement de virus rage Pitman-Moore par voie aqueuse jusqu'à la STEP de la zone industrielle ;
- la perte de confinement de virus rage Pitman-Moore par exposition du personnel (transport sur les vêtements).

L'exploitant déclare que la souche Pitman-Moore sera stockée et utilisée dans des zones qui seront conformes aux arrêtés ministériels du 16 juillet 2007 et 23 janvier 2013 modifiés. Ces zones présenteront également le niveau de confinement requis pour les risques biologiques encourus avec les agents pathogènes de groupe 3*.

Compte tenu des barrières de protection qui seront en place, notamment la disconnexion de l'eau potable, la décontamination par voie thermique de tous les effluents liquides potentiellement contaminés, les filtrations absolues en amont et décontaminantes en aval pour l'air de ventilation des locaux de production, ainsi que la décontamination des déchets solides, l'exploitant considère que le projet n'augmentera pas de façon significative le niveau de risque biologique du site.

4.5.4. Risque inondation

Le bâtiment A100 est situé dans la zone B1 du PPRI secteur Saône approuvé le 12 septembre 2006. Le zonage réglementaire B1 correspond à des zones bâties inondables lors d'une crue centennale aléa moyen et faible.

L'exploitant déclare que le site dispose d'un plan d'urgence inondation. Par ailleurs, il précise que le bâtiment A100 est protégé jusqu'à la cote 171 NGF (le niveau de la crue centennale étant de 170,5 NGF et celui de la crue exceptionnelle étant de 171,85 NGF). De plus, la pose de batardeaux permet de le protéger jusqu'à la crue cinq-centennale de 172,3 NGF.

L'exploitant considère donc que le risque associé à une inondation est maîtrisé.

5. Conclusion et proposition au préfet

Au regard des éléments transmis par l'exploitant, il apparaît que le projet de production de lots cliniques de vaccin rage VRVg sur le site de SANOFI PASTEUR NVL à Neuville-sur-Saône ne relève pas d'une nouvelle rubrique ICPE dans sa phase R&D. De plus, ce projet n'engendre pas d'impacts chroniques nouveaux et les risques biologiques liés à la perte de confinement de virus rage Pitman-Moore sont maîtrisés.

En amont de toute mise en œuvre à des fins de production industrielle, l'exploitant s'engage par ailleurs à faire une demande d'examen au cas par cas conformément à l'article R.122-2 du code de l'environnement.

En conclusion, l'inspection des installations classées estime que ce projet de modification ne constitue pas une modification substantielle au regard de la circulaire du 14 mai 2012 sur l'appréciation des modifications substantielles au titre de l'article R.181-46 du code de l'environnement, sous réserve que les installations soient mises en place et exploitées conformément au dossier présenté.

L'inspecteur de l'environnement