

LA FACE CACHÉE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE:

COMMENT L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE
FAIT ÉMERGER DES SUPER-BACTÉRIES DANS SA
CHAÎNE DE PRODUCTION





Bassin d'eau polluée sur le site industriel Bollaram à Hyderabad, Inde
Copyright: Nordea Asset Management 2016

RÉSUMÉ

Partout dans le monde, les professionnels de santé se démènent pour contenir la hausse de la résistance aux antibiotiques. Pour l'Europe seule, environ 25 000 personnes meurent chaque année d'une infection qui ne peut plus être traitée¹. À l'horizon 2050, ce chiffre pourrait passer à 390 000 et un taux mondial atteignant 10 millions de décès². En France actuellement 12 500 morts seraient imputables à cette résistance par an³.

La résistance aux antibiotiques (AMR) ou antibiorésistance, et particulièrement la perte d'efficacité des antibiotiques pour traiter les infections, remet en cause les fondations mêmes de la médecine moderne⁴. Au delà de leur rôle essentiel dans le traitement d'infections potentiellement fatales, comme la septicémie, de nombreuses procédures médicales en dépendent: intervention pour les poses de prothèses, césariennes et même chimiothérapie. De nombreux experts s'alarment de la possibilité d'un futur sans antibiotiques. Cela ressemblerait à un tremblement de terre : sans eux des maladies banales, des interventions chirurgicales mineures ou d'autres interventions routinières pourraient devenir risquées⁵.

En France, deuxième consommateur d'antibiotiques en Europe derrière la Grèce en 2013⁶, la résistance est en augmentation et son contrôle mobilise beaucoup de ressources humaines et financières par la promotion du renforcement des mesures d'hygiène dans les structures de santé et l'adaptation des protocoles de traitement. Cette préoccupation est prise sérieusement par les institutions françaises, avec la mise en place, en 2010, d'un plan national d'alerte sur les antibiotiques couvrant la période 2011-2016⁷. Cette année 2016 est déclarée comme une année charnière, puisque l'antibiorésistance doit en être une grande cause nationale. Malgré une baisse générale sur les dix dernières années, la consommation des antibiotiques repart à la hausse depuis 2010 et la France reste parmi les plus gros consommateurs européens d'antibiotiques⁸. En Europe, le Royaume Uni a mis en place un groupe de travail dénommé *Review on Antimicrobial Resistance* et dirigé par l'économiste Lord Jim O'Neil dont la conclusion est sans appel : l'antibiorésistance pourrait sonner la fin de la médecine moderne⁹.

L'antibiorésistance est un phénomène complexe car multifactoriel. Toutes les voix convergent pour pointer du doigt les abus liés à la consommation humaine mais aussi les usages vétérinaires, moteurs de la résistance au niveau mondial. Plusieurs pays ont adopté des mesures correctives pour ces deux causes, avec des résultats variables selon les pays.

Récemment, des travaux de recherche ont fait apparaître une nouvelle source d'antibiorésistance: la pollution environnementale créée par la production des antibiotiques. Des usines en Chine et en Inde, qui produisent la plupart des antibiotiques dans le monde, rejettent sans retenue leurs effluents et déchets dans l'environnement, provoquant une contamination des cours d'eau et des lacs, et alimentant la prolifération de super-bactéries résistantes.

En décembre 2015, le groupe de travail britannique a publié un rapport intitulé « *Antimicrobials in Agriculture and the Environment: Reducing Unnecessary Use and Waste* » (« Antibiotiques à usage vétérinaire et environnement : réduire la consommation et les déchets ») qui identifie la pollution environnementale qui se produit dans la chaîne d'approvisionnement comme étant l'une des causes de la résistance et appelle l'industrie à prendre des mesures pour corriger cela, en ajoutant : « Les principaux acheteurs d'antibiotiques devraient intégrer les mesures environnementales nécessaires dans leur politique d'approvisionnement, notamment pour prendre en compte les quantités d'IPA [ingrédients pharmaceutiques actifs – API en anglais] résiduelles dans les déchets de leurs propres sites de production mais aussi ceux de leurs sous-traitants »¹⁰.

Ce briefing, qui rassemble des informations concernant la pollution pharmaceutique observée sur le terrain en 2015 et 2016, pointe du doigt les conditions de production de médicaments parmi les plus couramment prescrits en France. Il montre à quel point la production et la gestion des déchets en Chine et en Inde, où les médicaments sont principalement produits, alimentent pernicieusement la résistance. Il est temps de dissiper l'opacité entourant la chaîne d'approvisionnement de l'industrie pharmaceutique. Ce rapport en appelle aux services de Santé Publique ainsi qu'aux autres acheteurs d'antibiotiques d'utiliser tous les moyens pour corriger ces pratiques en refusant de s'approvisionner auprès des entreprises pharmaceutiques qui sont au cœur des scandales de pollution décrits ici.

1. ANTIBIORÉSISTANCE

Cela fait moins d'un siècle que Sir Alexander Flemming, le père de la pénicilline, a averti de la possibilité de résistance bactérienne aux antibiotiques en cas d'usages abusifs. Et pourtant, maintenant, les experts annoncent la possibilité d'une « apocalypse médicale » dans laquelle les traitements pour des infections bénignes ne seraient plus efficaces.

Comment en sommes-nous arrivés là et quelles seraient les solutions ?

A. L'étendue de la menace

L'antibiorésistance apparaît lorsqu'un microorganisme infectieux survit à l'exposition à un agent médicamenteux qui devrait le tuer ou ralentir son développement. C'est particulièrement le cas pour les antibiotiques¹¹ et la résistance est un problème global qui représente une des pires menaces que l'humanité doit affronter au cours de ce siècle. Le groupe de travail britannique, qui vient de rendre ses recommandations en mai 2016, estime que le nombre de décès dus à l'antibiorésistance pourrait passer de 700 000 personnes actuellement à 10 millions à l'horizon 2050. Selon leur rapport, ne rien faire d'ici 2050 coûterait en tout 100 000 milliards de dollars, somme vraiment considérable qui comprend tant les coûts micro-économiques que macro.

La capacité qu'ont des microorganismes à voyager via les déplacements humains ou de marchandises fait que la résistance peut se propager rapidement à l'échelle mondiale. Par exemple, un voyageur visitant un pays où l'antibiorésistance est importante peut rentrer à la maison, porteur, voire infecté, par des bactéries résistantes et initier un processus de contamination¹². Cette résistance est donc un problème commun quel que soit le lieu où elle se déclare sur la planète.

Le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control) présente l'antibiorésistance comme une menace sérieuse pour la santé publique en Europe, source de coûts médicaux en hausse, de temps d'hospitalisation allongés, de traitements inefficaces et parfois de décès. Il rapporte, sur le territoire européen, une hausse des cas de résistance de *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) aux fluoroquinolones, aux céphalosporines de troisième

génération et aux aminoglycosides, ainsi qu'aux traitements avec ces trois antibiotiques combinés.

Cette tendance s'observe sur le territoire français. Le rapport de novembre 2015 de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) montre une importante hausse de la résistance entre 2010 et 2014 pour *E. Coli* et *K. pneumoniae* de 9,9% et 29,6% respectivement¹³. Les derniers résultats de suivi de l'InVS montrent une augmentation certaine en 2015 et en septembre un nombre de cas en lien avec un séjour étranger représentant 2/3 des cas (48% sur l'ensemble des épisodes)¹⁴.

Cette évolution est d'autant plus sérieuse que la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques semble être dans une impasse¹⁵. Cela fait maintenant 30 ans que les dernières générations d'antibiotiques ont été développées et seulement 3 antibiotiques sur les 41 en cours de développement sont efficaces sur les principales souches résistantes¹⁶.

B. Quels sont les mécanismes de l'antibiorésistance?

Alors que la résistance aux antibiotiques est en partie naturelle, l'augmentation de l'utilisation de ces médicaments depuis la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, période où ils ont été mis sur le marché en masse, a engendré une sélection plus forte des bactéries résistantes.

La surconsommation ainsi que les abus de prescription d'antibiotiques pour la consommation humaine et vétérinaire sont des moteurs importants de l'antibiorésistance. En 2015, le premier rapport sur l'« État des lieux sur les antibiotiques dans le monde » rédigé par le Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (CDDEP), basé à Washington, rend compte d'une augmentation de 30 % de la consommation humaine d'antibiotiques entre 2000 et 2010, passant de 50 milliards d'unités vendues à 70 milliards¹⁷. Si cette tendance continue, ce chiffre devrait encore augmenter dans les décennies à venir avec la croissance démographique et une amélioration de la qualité de vie des pays émergents. Il faut aussi se préoccuper d'abus de prescriptions en cas d'infections virales et de traitements qui ne sont pas menés à leur terme.

La consommation pour les usages vétérinaires, elle aussi, est élevée et devrait croître rapidement dans les années à venir¹⁸. En effet, la consommation actuelle devrait augmenter de 66% d'ici 2030¹⁹. Pour la seule Chine, qui consomme déjà une grande partie des antibiotiques dans le Monde, les quantités consommées devraient doubler d'ici 2030²⁰. La plupart des antibiotiques ne sont pas prescrits pour traiter les animaux mais de manière préventive ou comme facteur de croissance, afin de compenser les conditions malsaines dans lesquelles l'élevage industriel les place.

En France, les deux plans nationaux menés en 2001-2005 et 2007-2010 n'ont pas atteint les résultats espérés. Le Plan national d'alerte sur les antibiotiques (2011-2016), qui prend fin cette année, vise à aboutir à une réduction de 25% de la consommation française d'antibiotiques sur cinq ans,²¹ soit une baisse de 36 millions d'unités (en 2013 environ 143 millions d'unités ont été consommées en France²²). Dans une allocution de septembre 2015, Marisol Touraine, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé, ajoute l'objectif d'une diminution du nombre de décès en deçà de 10 000 d'ici 2017²³. Le dernier plan comporte trois axes : pour améliorer l'efficacité de la prise en charge des patients, pour préserver l'efficacité des antibiotiques, et promouvoir la recherche. Le 2^{ème} axe veut renforcer la surveillance, réduire la pression de sélection et encadrer l'utilisation des antibiotiques. La pression peut être réduite en assurant une baisse de la consommation humaine mais aussi pour l'élevage agricole, tout en rappelant la nécessité d'observer les évolutions au niveau international.

Ces initiatives sont importantes pour redresser la situation dans laquelle la menace de l'antibiorésistance nous place. Cependant, ne pas prendre en compte les impacts de la pollution pharmaceutique engendrée par la production sur la dissémination des super-bactéries résistantes pourrait avoir des conséquences désastreuses, notamment sur les mesures actuellement prises par les professionnels de la santé en France, en Europe et dans le monde pour contenir la menace que représente l'antibiorésistance.

C. Pollution pharmaceutique : une cause inexplorée de l'antibiorésistance

Les fabricants émettent des quantités non négligeables d'antibiotiques, qui finissent fréquemment dans les eaux usées et se mélangent aux effluents des activités agricoles et humaines, formant un environnement propice à la multiplication des bactéries résistantes, où elles peuvent échanger ou partager leurs caractéristiques génétiques. Ces échanges peuvent se faire entre différentes souches bactériennes²⁴. Les experts considèrent le développement de la résistance bactérienne engendrée par les résidus d'antibiotiques dans l'environnement comme étant « de loin, le risque majeur pour la santé humaine » posé par la pollution pharmaceutique et expliquent que ces résidus peuvent transformer aussi bien des bactéries pathogènes que des bactéries inoffensives en vecteurs de résistance.²⁵

En 2013, une étude sur la pollution pharmaceutique dans les pays fortement peuplés d'Asie, comme la Chine, l'Inde, le Bangladesh et le Pakistan, considère la délocalisation de la production d'antibiotiques dans ces pays à bas coûts comme une « sérieuse menace pour l'environnement ». Cette publication scientifique a montré que la plupart des sites industriels observés ne respectaient pas la réglementation environnementale en vigueur et se débarrassaient des effluents en les rejetant directement dans le réseau des eaux usées domestiques, sans traitement préalable, exposant ainsi les populations et les animaux à des bactéries résistantes par la formation

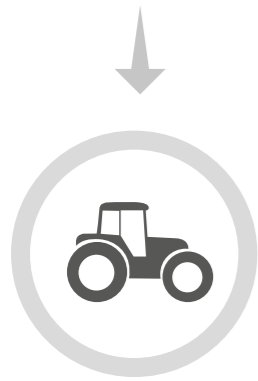
*Résultat du rejet d'effluents pollués dans la rivière Musi à Hyderabad, centre clé de l'industrie pharmaceutique indienne
Copyright: Nordea Asset Management 2016*



Comment l'antibiorésistance se propage

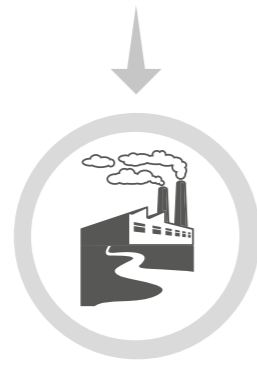


Créées par



Activités agricoles :

une utilisation prophylactique ou détournée pour compenser les conditions d'élevage, ou pour agir comme facteur de croissance pour les bêtes



Pollution pharmaceutique:

rejet d'antibiotiques dans l'environnement par des mauvaises pratiques dans les usines de production



Surconsommation humaine:

trop de prescriptions et une utilisation inappropriée en cas d'infection virale ou de traitement non terminé, etc

d'aérosols, via les endophytes²⁶, et par l'eau et les cultures²⁷.

Ce constat a confirmé les premières observations de 2007 concernant la pollution des eaux, observée aux environs des unités de production pharmaceutiques par une équipe suédoise à Hyderabad, haut lieu en Inde de la production de masse de médicaments²⁸. Ils ont décrit des émissions importantes en provenance des usines de Patancheru, une zone industrielle proche de la ville. Dans quelques cas, ils ont relevé des concentrations d'antibiotiques plus importantes que ce que l'on peut trouver dans le sang de personnes subissant un traitement. La concentration en ciprofloxacine, un antibiotique à large spectre d'action, était 1 million de fois plus élevée que la concentration résiduelle trouvée normalement dans les eaux traitées²⁹, niveau toxique pour certains organismes. La quantité totale de ciprofloxacine rejetée atteignait 44 kg, l'équivalent de la consommation totale d'un pays comme la Suède pendant 5 jours, autrement dit, une quantité suffisante pour traiter l'ensemble d'une ville de 44 000 habitants. Les études qui ont suivi ont révélé une contamination par les résidus médicamenteux des sédiments des cours d'eaux³⁰, des sols³¹ ainsi que des eaux de surface et souterraines³² à des niveaux jamais atteints.

Une autre étude plus récente de 2014, concernant le

lac Kazipally, proche de Patancheru, et donc concerné également par la pollution pharmaceutique, montre l'incubation de gènes de résistance (81 identifiés) contre « la plupart des principales classes d'antibiotiques » ainsi que des gènes activant le transfert de matériel génétique. Cette soupe génétique est 7 000 fois plus importante que dans un lac suédois, où les chercheurs ont effectué des prélèvements à titre comparatif, et où seuls 8 gènes de résistance ont été identifiés³³.

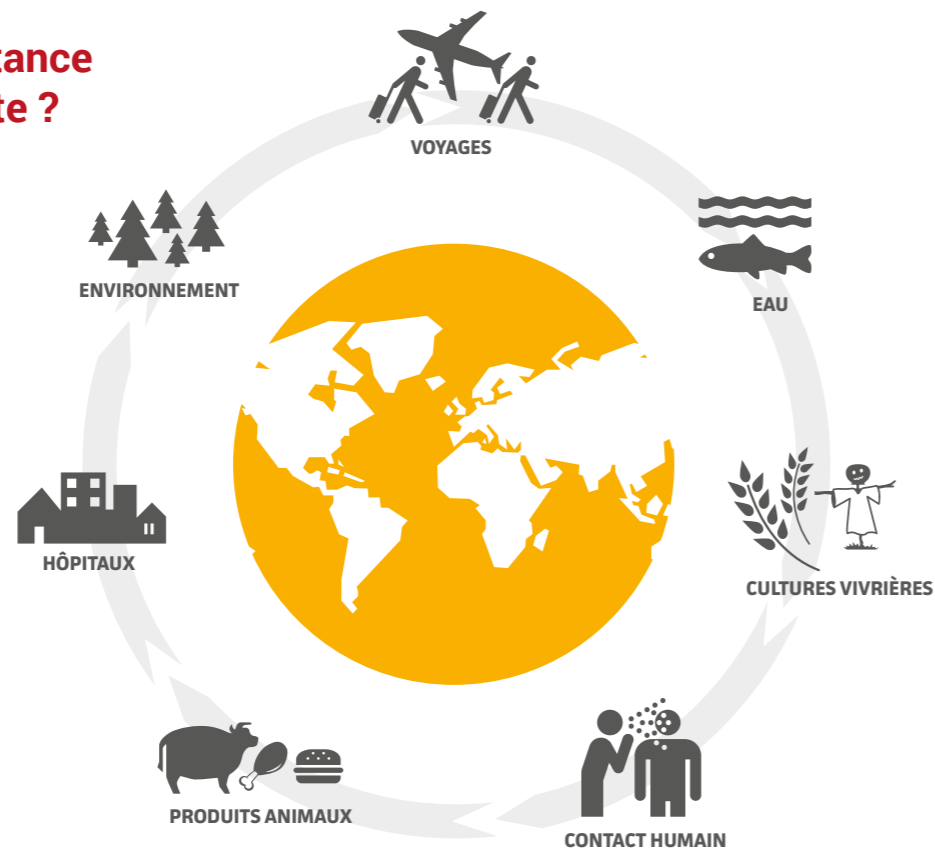
La pollution aux antibiotiques a aussi été mise en évidence sur plusieurs sites en Chine, pays où la résistance est une menace réelle et croissante. Une étude récente a montré la présence du gène de résistance dit New Delhi Metallo-Bêta-Lactamase (NDM-1) dans plusieurs sites de traitement des eaux usées dans le nord de la Chine³⁴. Les scientifiques ont conclu que pour chaque bactérie entrant dans le système de traitement des effluents 4 à 5 bactéries résistantes en sortaient³⁵. Le gène NDM-1 rend les bactéries résistantes à la plupart des antibiotiques, à l'exception des polyximines, une famille d'antibiotiques dont les effets secondaires sont si toxiques qu'ils sont réservés pour le traitement des infections les plus sévères. Depuis la découverte de ce gène en 2008, le NDM-1 a été recensé dans plus de 70 pays dans le monde, montrant la rapidité de transmission de la résistance³⁶.

*Vue rapprochée d'une unité de traitement des effluents à Gaddapotharam, un village aux alentours d'Hyderabad
Copyright: Nordea Asset Management 2016*

Comment l'antibiorésistance se propage sur la planète ?

Les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent voyager loin et dans les endroits les plus reculés. Elles peuvent se transmettre par les produits carnés, se propager par l'épandage de fumier contaminé ou par l'eau utilisée pour les cultures, voyager avec les masses d'air, ou croître dans les organismes de personnes contaminées.

L'antibiorésistance a dépassé le stade de rareté et de présence quasi exclusive dans les hôpitaux. À présent, cela concerne tout le monde. La bactérie résistante porteuse du gène New Delhi Metallo-bêta-lactamase-1 (NDM-1), identifié en premier en Inde, est désormais présente dans plus de 70 pays dans le monde. Avec la globalisation et les moyens de transport modernes, tout problème local peut se transformer en désastre planétaire.



La France dépense environ 27 milliards € par an en médicaments



Aurobindo possède aussi sa propre marque de médicaments, Aurobindo Pharma France, mais aussi les marques de ses filiales, Arrow Génériques et Actavis.



La Chine est le champion de la production de sels de pénicilline – un élément fondamental pour la production de nombreux antibiotiques – et produit 80 à 90% des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) pour les antibiotiques



McKesson



Aurobindo approvisionne en antibiotiques NorthStar Rx, une entreprise US de médicaments génériques, filiale de McKesson. Après le rachat de Celesio en 2014, McKesson est un acteur majeur au niveau européen car elle possède à présent la 2ème chaîne britannique de pharmacies, Lloyds Pharmacy, et le distributeur français OCP.

De nombreux IPA chinois sont formulés en Inde avant leur exportation en France et d'autres marchés sous forme de médicaments. Les notices d'information ne spécifient pas l'origine de l'IPA.



Entreprises indiennes produisant des antibiotiques pour les marchés européen et nord-américain:



Entreprises chinoises ayant des sites polluants et exportant leur IPA vers l'Inde et ayant des liens avec les marchés européen et nord-américain:

Au niveau mondial, la plupart des médicaments sont produits par des fabricants sous-traitants, en Chine et en Inde, contractés par les principales entreprises pharmaceutiques implantées en Europe et aux Etats-Unis.



D'où viennent nos antibiotiques ?

2. OÙ SONT PRODUITS LES MÉDICAMENTS?

Au niveau mondial, la plupart des médicaments sont produits par des fabricants sous-traitants en Chine et en Inde, contractés par les grandes entreprises pharmaceutiques implantées en Europe et aux Etats-Unis. Alors que la découverte de nouveaux antibiotiques est au plus bas, les médicaments génériques dominent le marché des anti-infectieux notamment en provenance d'Inde, qui possède une part du marché très importante³⁷. En 2012, les revenus des grandes entreprises pharmaceutiques pour ces médicaments (de marque ou génériques) classent le géant Pfizer (US) en première position, suivi de Merck (US) et GlaxoSmithKline (UK)³⁸. Le groupe français Sanofi arrive parmi le top 5.

La Chine est à présent le champion de la production de sels de pénicilline – un élément fondamental pour la

production de nombreux antibiotiques – et produit 80 à 90% des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) pour les antibiotiques. L'Inde, troisième industrie pharmaceutique mondiale, représente une part importante, bien que plus petite, de production de ces IPA pour les antibiotiques. Elle s'est aussi positionnée en première place des produits finis en important les IPA de Chine.

Ces dernières années, de nombreux scandales de pollution ont été révélés au niveau des sites de production chinois et indiens. Les usines d'antibiotiques apparaissent régulièrement dans des enquêtes des médias et des ONG, suggérant que les fortes concentrations d'antibiotiques retrouvées à Hyderabad ne sont pas isolées mais généralisées pour l'ensemble des pays qui produisent nos médicaments.

La chaîne d'approvisionnement des antibiotiques – complexité et opacité facilitant des pratiques irresponsables de l'industrie pharmaceutique

La chaîne d'approvisionnement des produits pharmaceutiques est à la fois complexe et opaque. En effet, les tentatives d'inspection par des services étrangers comme la US Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis (l'équivalent de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM - en France) pour renforcer la vigilance autour des usines chinoises en réaction aux alertes de sécurité, se sont soldées par des échecs, dus au refus des autorités chinoises de délivrer des visas supplémentaires pour les inspecteurs³⁹.

Une série de scandales a déclenché des améliorations réglementaires, comme l'introduction des principes de Bonne Pratique de Production (Good Manufacturing Practice – GMP), à laquelle les industriels doivent se conformer pour exporter leurs produits sur les marchés européen⁴⁰ et américain⁴¹. Néanmoins, il reste une part d'opacité. De plus, ces principes GMP ne contiennent pas de mesures environnementales. C'est une omission majeure alors que les liens entre la santé et un environnement sain sont établis, d'autant plus dans le contexte de crise mondiale d'antibiorésistance.

De nombreux IPA chinois sont formulés en Inde avant leur exportation sous forme de médicaments finis. Cela rend la tâche d'identification des usines ayant produit la matière première très difficile voire impossible pour les consommateurs. En effet, les notices d'information fournies dans les boîtes de médicaments ne spécifient pas l'origine de l'IPA. Et bien que la base de données européenne EudraGMP⁴², qui recense les usines, les importateurs et distributeurs, contienne des informations sur l'origine de certains IPA importés sur le marché européen, elle reste incomplète⁴³.

Des ONG de santé et environnementales se sont unies pour dénoncer les impacts de la pollution pharmaceutique tout au long de la chaîne d'approvisionnement et demandent plus de transparence et de responsabilité en ce qui concerne la consommation et la provenance géographique des antibiotiques. En 2015, les ONG européennes European Public Health Alliance (EPHA) et Healthcare Without Harm Europe (HCWH) ont organisé un événement au Parlement Européen à Bruxelles sur le thème « *Pharma Pollution : An Ignored Cause of Antimicrobial Resistance* » (*Pollution Pharmaceutique : une cause ignorée de l'antibiorésistance*), qui a attiré l'attention sur la nécessité de contrôler les antibiotiques au niveau des sites de production, lors de l'utilisation et de leur fin de vie si l'on veut protéger l'environnement et la santé humaine⁴⁴.

3. SUR LE TERRAIN

A. CHINE

En juin 2015, l'ONG de mobilisation digitale SumOfUs a publié un rapport dévoilant une série d'incidents de pollution sur les sites de production d'antibiotiques en Chine. Son rapport « *Bad Medicine: How the pharmaceutical industry is contributing to the global rise of antibiotic-resistant superbugs* » (*Mauvais médicaments : comment l'industrie pharmaceutique contribue à l'antibiorésistance mondiale*)⁴⁵ a montré où s'approvisionnent les principales entreprises pharmaceutiques, dont Pfizer, Teva et McKesson (à qui appartient l'entreprise française OCP via l'acquisition par McKesson de Celesio en 2014). Ce chapitre donne un aperçu des principales observations et des liens avec les entreprises au cœur de ces scandales⁴⁶



Entreprise: NCPC – North China Pharmaceutical Group
Localisation: Shijiazhuang, Province de Hebei
Approvisionne: Aurobindo, Balkanpharma Razgrad (Actavis)⁴⁷, GSK, Lupin, Pfizer, Sanofi

NCPC est une entreprise d'État et se déclare être le plus gros producteur d'antibiotiques en Chine, incluant la pénicilline, l'amoxicilline, la streptomycine et la céfadine. L'entreprise a constamment été prise en flagrant délit de rejet d'effluents pharmaceutiques dans l'environnement. En Juin 2012, l'agence d'information Sina a rapporté des rejets non traités de déchets d'antibiotiques dans la rivière Huto, qui traverse la ville de Shijiazhuang dans la Province de Hebei.

En 2010, l'agence britannique de régulation des



NCPC is the first and sole Pfizer's supplier of sterile API for human in China, the OEM partner on "Augmentin" for GSK, and "Claforan" for Aventis, therefore the quality assurance system can reach the top level in the world.



Extrait d'une présentation marketing de NCPC obtenue de l'entreprise en 2015

médicaments et des produits de santé (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA) a inspecté un site et a conclu qu'une des unités de production du site ne respectait pas les principes GMP. Cela a été confirmé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) qui, en 2013, a visité le site et relevé que les mauvaises pratiques de 2010 n'étaient pas corrigées. L'autorité française a renouvelé cette inspection sur un autre site de NCPC Semisyntech à Shijiazhuang. Les critiques à l'encontre de NCPC ont alors monté d'un cran en relevant des malversations documentaires et l'agence a recommandé de rappeler certains produits. Cela a abouti à une procédure européenne de non-conformité et au retrait des marchés européens de deux produits à base de pénicilline benzylique.



Entreprise: CSPC Pharmaceutical Group/Inner Mongolia Changsheng Pharmaceuticals – usine de Shiyao Zhongrun
Localisation: Hohhot, Mongolie-Intérieure
Approvisionne: Pharmagen (clients: GSK, Bristol-Myers Squibb, Wyeth and Novartis), Teva.

CSPC Pharmaceutical est une des plus importantes entreprises de Chine. Jusqu'en juin 2013, elle possédait la plus grosse usine de production d'antibiotiques au Monde, Shiyao Zhongrun, dans une énorme zone industrielle en Mongolie-Intérieure. Elle possède toujours une grosse usine à Shijiazhuang dans la Province d'Hebei, au milieu de nombreuses filiales de NCPC⁴⁸.

En juin 2014, la chaîne de télévision nationale chinoise, CCTV, a retransmis un documentaire tourné à Tuo City,



Tuyau de rejet des effluents de l'usine pharmaceutique de Shiyao Zhongrun
Copyright: Shao Wenjie

en Mongolie-Intérieure, montrant les usines de la zone industrielle pharmaceutique de Tuoketuo, dont l'usine de Shiyao Zhongrun, en train de déverser des tonnes d'effluents toxiques et concentrés en antibiotiques dans les prairies et cours d'eaux aux alentours de la zone, ainsi que dans le bassin versant du fleuve Jaune. A ce moment là, l'usine était en démêlés administratifs avec les autorités de la Province depuis longtemps. Un autre rapport, de l'ONG IPEN et de l'Institut Green Beagle (chinois)⁴⁹ a montré qu'en 2011, l'autorité de la Province a mis l'usine à l'amende, pour un montant de 514 600 CNY (soit 62 737€), pour avoir déversé illégalement ses effluents dans le système des eaux usées domestiques. Un employé de l'usine leur a aussi indiqué que l'entreprise avait enfreint les lois sur les effluents à au moins 3 reprises en 2005, 2006 et 2009. Ils ont établi que la quantité totale d'effluents générés par l'ensemble des 25 usines de la zone industrielle s'élevait à 1 million de tonnes annuellement, se déversant jusqu'à Wushija Town, qui se trouve à 20 km en aval du site⁵⁰.



Entreprise: Sinopharm WeiQida
Localisation: Datong, Province de Shanxi
Approvisionnement: Alkem Laboratories, Aurobindo, Bayer, GSK, Johnson & Johnson, Pfizer, Roche, Sanofi, Teva.

En mai 2014, un reportage de CCTV a enquêté sur la pollution émanant de l'usine de traitement des eaux de Yudong, au sud de Datong. Cette usine traite les eaux de plus de 10 usines pharmaceutiques, parmi lesquelles certaines appartiennent à Sinopharm WeiQiDa. Cela a montré que l'usine rejetait dans la rivière Yuhe une eau propre le jour et une eau contaminée la nuit.

Il y a un lien direct entre le grand fabricant indien de médicaments génériques Aurobindo Pharma et Sinopharm WeiQida, puisque Aurobindo détient 10% des actions de Sinopharm avec pour objectif d'avoir un approvisionnement ininterrompu de matières premières à bas coûts⁵¹.



Entreprise: Shandong Lukang Pharmaceuticals
Location: Jining, Province de Shandong
Approvisionnement: plusieurs entreprises indiennes comme DPB Antibiotics (clients: Pfizer, Aurobindo, Cipla et Lupin), United Biotech, Unimex Pvt, Shree Pharma, ainsi que Rochem (US)

En décembre 2014, un autre reportage de CCTV a révélé qu'à Jining, dans la Province de Shandong, Shandong Lukang Pharmaceutical avait rejeté des eaux contaminées en antibiotiques à des concentrations de 50 000 nanogrammes par litre (soit 50 microgrammes/l), environ 10 000 fois la concentration observée dans des eaux non contaminées. Des témoins ont rapporté aux journalistes que la réponse aux coûts de traitement des eaux industrielles était de rejeter le tout dans les environs de

l'usine, finissant dans le canal reliant Beijing à Hangzhou.



Entreprise: Harbin Pharmaceutical Group
Localisation: Harbin, Province de Heilongjiang
Approvisionnement: Aurobindo, Demo Pharmaceutical (Greece).

Harbin Pharmaceutical Group possède une usine de production en plein cœur de Harbin, une ville de 10 millions d'habitants. En juin 2011, le fabricant était impliqué dans un scandale de pollution après avoir rejeté des eaux usées industrielles et des gaz nocifs dans les environs. L'entreprise avait aussi rejeté de nombreux déchets dans la rivière Songhua. Wu Zhijun, un des hauts représentants de l'entreprise, s'est excusé auprès de ses compatriotes à la télévision nationale et a dû déménager l'usine hors de la ville.

Harbin Pharmaceuticals déclare sur son site internet que ses produits sont vendus dans plus de 50 pays. Elle fabrique le céfépime, un antibiotique de la famille des céphalosporines de 4^{ème} génération. Sur la page dédiée au céfépime, Harbin indique couvrir les marchés en Amérique du nord, Amérique Centrale et du Sud, l'Europe Occidentale et Orientale, l'Australasie, l'Asie, le Moyen Orient et l'Afrique.



Entreprise: Tonglian Group
Localisation: Hulun Buir, Mongolie-Intérieure
Approvisionnement: inconnu

Tonglian Group gère une usine à Hulun Buir (en Mongolie-Intérieure) pour produire des sels industriels de pénicilline. En février 2014, l'entreprise a été fustigée par le Ministère de la protection de l'environnement pour avoir rejeté ses déchets liquides dans un affluent de la rivière Hailar : les médias ont rapporté des « émissions malodorantes » et le prélèvement à grande échelle dans la nappe phréatique, la vidant sérieusement. L'entreprise, qui avait par ailleurs agrandi son site sans autorisation, a été vilipendée et mise à l'amende.



Entreprise: TUL - United Laboratories
Localisation: Bayannur, Mongolie-Intérieure
Approvisionnement: Teva, plusieurs entreprises indiennes dont Cadila Healthcare et Alkem Laboratories.

TUL est un des principaux fabricants d'antibiotiques en Chine et possède 6 unités de production, dont United Laboratories en Mongolie-Intérieure et à Chengdu dans la Province du Sichuan. L'usine de TUL en Mongolie-Intérieure fait l'objet de critiques répétées dans les médias et de la part des autorités locales à cause de sa mauvaise gestion des déchets, notamment le rejet d'effluents dans le lac Wuliangshuai. En 2008, l'usine a dû cesser ses opérations et installer un système de traitement après qu'elle ait été accusée d'avoir enterré secrètement ses



Captures d'écran d'un reportage diffusé en décembre 2014 par la chaîne de télévision chinoise, CCTV, qui a révélé que le fabricant de la Province de Shandong, Lukang Pharmaceuticals, menait des déversements et des transports par camion illégaux. Les échantillons prélevés dans ces effluents ont montré de fortes concentrations en antibiotiques, dont un à des niveaux 10 000 fois supérieurs à une eau non contaminée.

déchets dans une décharge sauvage de 50 hectares. Ses effluents étaient aussi déversés dans des réseaux de canalisations finissant dans le fleuve Jaune. Selon les éléments des médias de mai 2014, l'unité de production d'United Laboratories a été fermée et ses opérations suspendues pour plusieurs mois.

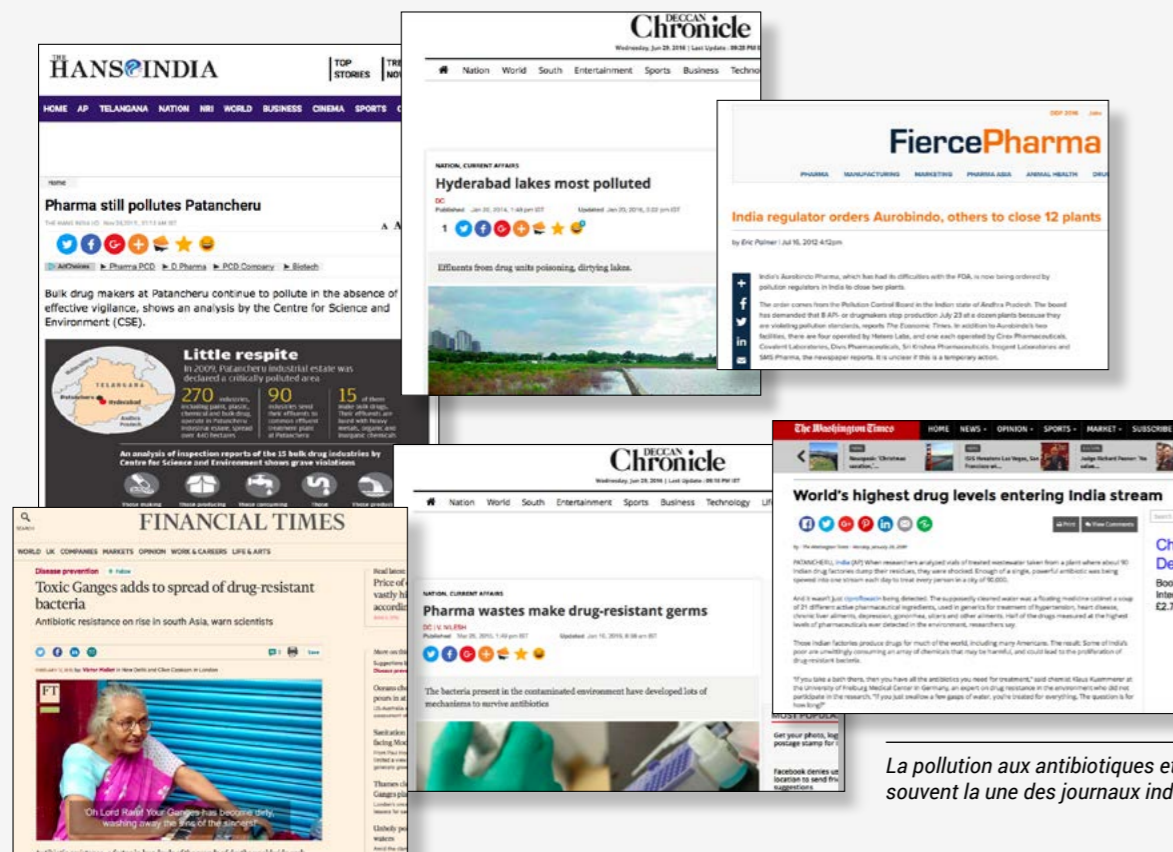
B. INDE

Les impacts environnementaux et sanitaires de la pollution engendrée par les antibiotiques en Inde, où de nombreuses matières premières chinoises sont transformées en produits finis, sont des sujets très importants. L'Inde a une industrie pharmaceutique très développée, avec des centres de production disséminés sur tout le territoire, notamment dans les états d'Andhra Pradesh, de Telangana, de Maharashtra, du Gujarat, de Tamil Nadu et du Bengale Occidental.

Comme indiqué précédemment, les antibiotiques ont contaminé plusieurs ressources en eau à Hyderabad, dont les habitants subissent les impacts de la pollution depuis plusieurs décennies sans répit. En novembre 2015, une ONG indienne, le Center for Science and Environment (CSE), a publié une étude montrant que 15 des fabricants de médicaments opérant dans la zone industrielle de Patancheru-Bollaram, aux environs d'Hyderabad, sont en violation des réglementations environnementales⁵². En mars 2016, une importante banque suédoise, la Nordea Asset Management, a publié un rapport examinant les « Impacts de la pollution pharmaceutique sur les communautés et l'environnement Indien »⁵³ à Hyderabad et Visakhapatnam, autre centre de production pharmaceutique dans l'état d'Andhra Pradesh. Ce rapport a mis en lumière le comportement des entreprises produisant dans ces deux villes et leurs alentours et a enquêté sur les liens avec le marché d'export. Les conclusions sont résumées ci-dessous.

Vue rapprochée de mares chimiques dans le lit du lac Kazipally à Hyderabad
 Copyright: Nordea Asset Management 2016





La pollution aux antibiotiques et l'antibiorésistance font souvent la une des journaux indiens.



Entreprise: Aurobindo
Localisation: Hyderabad & Visakhapatnam, détient des usines et des filiales mondiales
Liens: McKesson (propriétaire de chaînes de distribution comme Lloyds Pharmacy au Royaume Uni ou OCP en France); est aussi fournisseur sous son propre nom au niveau mondial. Propriétaire d'Actavis France et d'Arrow Génériques en France.54

Aurobindo, basé à Hyderabad, est une des plus grandes entreprises pharmaceutiques à intégration verticale⁵⁵ en Inde. Elle s'approvisionne en IPA auprès de plusieurs entreprises polluantes chinoises. Quatre de ses six sites de production en Inde produisent des antibiotiques⁵⁶ et l'entreprise sous-traite une partie de la production à des petites usines sur le territoire indien. Elle exporte dans plus de 150 pays et retire 86% de ses revenus de ses activités internationales⁵⁷.

Les sites de production d'Aurobindo d'Hyderabad et de Visakhapatnam ont régulièrement enfreint les réglementations environnementales. Selon le CSE, qui a examiné les rapports d'inspection du Comité sur la pollution de l'état de Telangana, l'entreprise consomme plus de ressources en eau et génère plus de déchets que l'on ne le y autorise (l'unité de production IX d'Aurobindo rejette 4 fois plus de déchets que les normes). De plus, ces déchets ne sont pas traités correctement⁵⁸. L'enquête de terrain de Nordea Asset Management début 2016 a montré des fuites d'effluents de l'unité de production XII à Bachupally, aux environs d'Hyderabad, ainsi qu'une pollution des eaux et des effluents contaminés en provenance, d'une part, de l'unité de production V, proche du lac Isnapur, Pashamylaram (et aussi Hyderabad) et, d'autre part, de l'unité de production XI située dans le village de Pydibhimavaram, près de Visakhapatnam⁵⁹.

Plusieurs unités de production d'Aurobindo à Hyderabad envoient leurs effluents vers la centre de traitement des eaux usées de Patancheru (CETP), où des scientifiques suédois ont observé en 2007 des concentrations « exceptionnelles » en antibiotiques de la famille des fluoroquinolones⁶⁰.

Les clients d'Aurobindo sont en partie des « entreprises multinationales » et plusieurs de ses sites de production ont été approuvés par les agences d'autorisation comme la FDA aux Etats-Unis, le MHRA au Royaume-Uni, Santé Canada et l'ANSM en France⁶¹.

Selon certaines informations, Aurobindo prévoit d'établir l'Inde comme un centre d'approvisionnement majeur des marchés européens suite au rachat des activités d'Actavis Plc dans plusieurs pays européens en 2014⁶². Depuis le début de ses activités en Europe en 2006, suite à l'acquisition de Milpharm au Royaume Uni et de Pharmacin aux Pays-Bas en 2007, elle étend ses activités avec Actavis sur des états membres comme la France, l'Italie, l'Espagne, le Portugal, la Belgique, la Roumanie Malte et l'Allemagne⁶³.

Aurobindo possède une entité française, Aurobindo Pharma France et deux filiales, Arrow Génériques et Actavis France⁶⁴, qui approvisionnent le marché français avec de nombreux antibiotiques, notamment les plus utilisés comme l'amoxicilline et la cefpodoxime, sous différentes marques : **Aurobindo Pharma France, Arrow, Arrow Generiques, Arrow Lab, Arrow Conseil, Quiver et Actavis**. Les données indiennes montrent que l'entreprise possède des licences d'import pour plusieurs fabricants d'IPA en Chine ayant été accusés d'activités polluantes : Sinopharm Weiqida, Harbin Pharmaceutical Group, NCPC and CSPC⁶⁵. Pour rappel, Aurobindo possède 10% de Sinopharm Weiqida⁶⁶.

Mylan **Entreprise: Mylan Laboratories Ltd.**
Localisation: Hyderabad, Visakhapatnam, Mumbai
Liens: Sandoz (Novartis); est aussi fournisseur sous son propre nom au niveau mondial

Mylan Laboratories Ltd est la filiale indienne de Mylan Inc, une entreprise mondiale de médicaments génériques, enregistrée aux Pays-Bas et ayant ses bureaux européens et français à Saint-Priest, dans le Rhône. Toutes les substances actives sont fabriquées en Inde (4 unités à Hyderabad, 4 à Visakhapatnam et 1 à Mumbai). Elle produit la ciprofloxacine et l'amoxicilline et prétend couvrir 1 ordonnance sur 13 aux USA. Mylan est présent en France sur le marché des antibiotiques et les vend sous différentes marques : **Mylan, Mylan Pharma, Biphar, Zeclar et Qualimed**.

En 2013, Mylan a rappelé 11 650 lots de ciprofloxacine pour cause de « production ne respectant pas les principes GMP ».

Il a été rapporté que les unités de production d'Hyderabad rejettent des volumes d'effluent colossaux dans l'environnement.

Entreprise: Dr Reddy's
Localisation: Hyderabad, détient des usines et des filiales mondiales
Liens: GSK; est aussi fournisseur sous son propre nom au niveau mondial

Dr Reddy's est également une grosse entreprise pharmaceutique à intégration verticale⁶⁷. Comme Aurobindo, elle

agit en tant que fabricant sous-traitant d'entreprises pharmaceutiques étrangères et revendeur pour l'export sous sa propre marque. Aussi, elle sous-traite certaines de ses activités à des unités de production plus petites en Inde.

En 2012, une étude du Ministère indien des affaires économiques sur le prix des médicaments a révélé que Dr Reddy's faisait un bénéfice de 509% sur son produit le Ciprolet, sa version de la ciprofloxacine, la même substance retrouvée dans les échantillons prélevés en 2007 dans l'usine de traitement des eaux de Patancheru. Dr Reddy's vend de la ciprofloxacine pour les marchés US et du Royaume Uni, et prévoit de s'étendre en Europe et notamment en France d'ici 2017⁶⁸.

L'unité de production d'Hyderabad est réputée pour engendrer des déchets très dangereux, dans certains cas à des concentrations 3 fois supérieures aux normes, selon l'ONG indienne CSE.



Entreprise: Hetero Drugs Ltd.
Localisation: Hyderabad
Liens: Roche; export sur les marchés mondiaux

Hetero Drugs Ltd. fabrique plusieurs antibiotiques, comme la levofloxacine, le linezolid et la monofloxacine. La filiale d'Hetero, Hetero Malta Ltd, a une autorisation d'importation délivrée par les autorités maltaises qui lui permet d'alimenter tout le marché européen.

Les informations de terrain récoltées par Nordea, ainsi que par le CSE, indiquent que les sites de production d'Hetero, enfreignent les normes environnementales.



Effluent contaminé allant se déverser dans le Lac Isnapur à Pashamylaram, vers Hyderabad. L'unité de production V d'Aurobindo se trouve à une centaine de mètres du Lac Isnapur, dans la zone industrielle de Patancheru
 Copyright: Nordea Asset Management, 2016

4. QUEL RÔLE POUR LES SERVICES SANITAIRES ET LES ACHETEURS D'ANTIBIOTIQUES ?

Ce rapport met en lumière les lacunes de la chaîne de production des médicaments en Chine et en Inde, et décrit même une pollution chronique sur certains sites industriels. Alors qu'il est difficile de dépeindre précisément la chaîne d'approvisionnement de l'industrie pharmaceutique, en partie à cause d'une opacité manifeste, il est clair que ces problèmes peuvent être résolus facilement par les grands acteurs de l'industrie pharmaceutique qui ont la responsabilité d'agir pour mettre fin à la pollution à tous les niveaux de sa chaîne de sous-traitance.

Dans son rapport de décembre 2015, le groupe de travail britannique Review on Antimicrobial Resistance a appelé à développer rapidement des normes minimales pour réguler les rejets environnementaux engendrés par la production d'antibiotiques, en déclarant : « Ceci doit être vu comme un problème simple de pollution industrielle, et il en va de la responsabilité de tous les acteurs dans la chaîne d'approvisionnement de s'assurer que la gestion des déchets industriels fasse partie intégrante des bonnes pratiques de production et soient donc traités proprement »⁶⁹.

Les français ont une armoire à pharmacie bien remplie qui ne doit pas cacher les impacts qu'elle peut avoir en Chine et en Inde. La nature très mobile de l'antibiorésistance se développant là-bas n'est pas sans conséquences pour la santé publique ici en France.

En effet, les usines polluantes, déversant des antibiotiques, alimentent l'antibiorésistance, et les services sanitaires ainsi que les autres acheteurs doivent prendre des mesures immédiates pour ne plus s'approvisionner auprès de ces pollueurs, à commencer par Aurobindo, qui non seulement achète des IPA en provenance des usines polluantes de Chine mais est aussi au cœur de scandales en Inde, tout en grignotant des parts de marché en Europe.

Les professionnels de la santé en France se démènent quotidiennement pour prendre en compte l'antibiorésistance, dédiant leur carrière à la santé publique. Il faut saluer les efforts consentis par les autorités sanitaires pour réduire la consommation d'antibiotiques, comme en atteste les déclarations de Mme la Ministre des Affaires Sociales et de la Santé en septembre dernier. Il serait mal vu que ces efforts soient mis en péril par des entreprises peu scrupuleuses et des géants pharmaceutiques qui feignent de ne pas voir les mauvaises pratiques parmi leurs fournisseurs.

Les services sanitaires français dépensent des milliards d'euros pour s'approvisionner en fournitures médicales et médicamenteuses, ce dernier poste représentant 525 euros par personne, soit 34 milliards €⁷⁰ dont 26,8 milliards pour les seuls médicaments⁷¹. Le sujet de l'antibiorésistance doit être vu comme un levier de changement pour mettre la pression sur l'industrie pour qu'elle reconnaisse le problème environnemental et sanitaire posé par ses fournisseurs. Pour commencer, les services sanitaires doivent cesser d'acheter des antibiotiques fabriqués dans ces conditions désastreuses pour que les fabricants se voient contraints de nettoyer leur chaîne d'approvisionnement.

Les engagements de durabilité ne sont pas nouveaux, y compris au niveau des services sanitaires. La Haute Autorité de Santé a développé des outils dans le cadre de la convention établie lors du Grenelle de l'environnement en 2009. Il s'agit avant tout de travailler sur au moins un critère du développement durable et les premiers établissements engagés l'ont fait sur la thématique de l'énergie, l'eau mais aussi en raisonnant leur politique globale, en lien avec les achats⁷². En 2014, le Ministère de l'Écologie, du Développement Durable et de l'Énergie a aussi mis en place un *Plan national d'action pour les achats publics durables* couvrant la période 2014-2020, répondant à une communication de la Commission Européenne en 2003⁷³. Les objectifs à l'horizon 2020 sont quantifiés sur l'introduction d'au moins une clause sociale (25% des marchés passés) ou environnementale (30% des marchés passés) et d'engager 60% des organisations publiques en signant la charte⁷⁴, y compris pour les établissements hospitaliers. Cette charte contient des éléments sur des achats socialement responsables, notamment envers les pays en développement. Ces programmes, prenant une première approche de sensibilisation, doivent maintenant être développés transversalement pour répercuter les objectifs des plans sur les antibiotiques et inclure dès maintenant des critères de sécurité environnementale pour contrer l'antibiorésistance car la perspective 2020 semble trop éloignée. Les autres organisations consommatrices de médicaments doivent aussi développer de tels critères.

La découverte récente du gène MCR-1 qui permet aux bactéries d'acquérir une immunité à tous les antibiotiques, y compris ceux de dernier recours, a été suivi de près et observé dans plus de 20 pays, comme le Danemark, la Malaisie, la Canada, l'Afrique du Sud, le Japon, la Thaïlande, la Suisse ou encore les Etats-Unis. En France, ce gène n'aurait été détecté que sur des animaux (dindes et cochons) ainsi que des produits alimentaires⁷⁵. Cela représente un challenge sérieux avec une possible perte de contrôle de la situation si les signaux d'alerte ne mènent pas à une action immédiate.

La réalité brutale qui se dégage est que nous ne faisons pas encore suffisamment d'efforts pour contrer l'antibiorésistance. **La clé du succès doit être une prise en compte de l'ensemble des trois causes d'antibiorésistance simultanément, sans attendre.**

5 FONDAMENTAUX POUR LES SERVICES SANITAIRES ET AUTRES ACHETEURS MAJEURS D'ANTIBIOTIQUES POUR AGIR SUR LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT



- 1. LISTE NOIRE** d'entreprises polluantes qui contribuent à l'antibiorésistance
- l'industrie pharmaceutique **DOIT AGIR SUR SA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT ET ACCROÎTRE LA TRANSPARENCE** SUR l'origine des antibiotiques
- réviser **LES POLITIQUES D'APPROVISIONNEMENT** pour intégrer des clauses environnementales ou d'antibiorésistance
- réviser les clauses d'approvisionnement notamment avec **UN CODE DE CONDUITE DU FOURNISSEUR POUR ACCÉLÉRER L'INTÉGRATION DE CRITÈRES ENVIRONNEMENTAUX OU D'ANTIBIORÉSISTANCE** DANS toutes les politiques concernées
- promouvoir une réglementation incorporant des **CRITÈRES ENVIRONNEMENTAUX DANS LES PRINCIPES GMP**

1. Ce chiffre date de 2009 : European Centre for Disease prevention and Control/European Medicines Agencies (ECDC/EMA) ECDC/EMA Joint Technical report. Stockholm: ECDC/EMA; 2009. *The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents*. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf
2. AMR Review, décembre 2014, *Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations*, http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf
3. Rapport de juin 2015 du Groupe de Travail Spécial pour la Préservation des Antibiotiques, *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques* : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
4. HM Government, 2014, UK 5-Year AMR Strategy 2013-18 – Annual Progress Report and Implementation Plan https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/385733/UK_AMR_annual_report.pdf
5. *ibid.*
6. Rapport de juin 2015 du Groupe de Travail Spécial pour la Préservation des Antibiotiques, *Tous ensemble, sauvons les antibiotiques* : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf
7. Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-16 : http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
8. Santé Publique France, Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : nécessité d'une mobilisation déterminée et durable, 17.11.15, <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2015/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-necessite-d-une-mobilisation-determinee-et-durable>
9. The Independent, 27.05.2016, Failure to tackle antibiotic resistance will lead to 'catastrophic consequences' <http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/failure-to-tackle-antibiotic-resistance-will-lead-to-catastrophic-consequences-a7051251.html>
10. AMR Review, décembre 2015, *Antimicrobials in Agriculture and the Environment*, <http://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>
11. Public Health England, 2014, *Antimicrobial Resistance*, <https://www.gov.uk/government/collections/antimicrobial-resistance-amr-information-and-resources>
12. ECDC, European Antibiotic Awareness Day – Factsheet for Experts, <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/antibiotics-get-informed/factsheets/Pages/experts.aspx>
13. Santé Publique France, *op. cit.*
14. Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France. Situation épidémiologique du 4 septembre 2015: <http://www.invs.sante.fr/fr./Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-associees-aux-soins/Surveillance-des-infections-associees-aux-soins-IAS/Enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-EPC/Episodes-impliquant-des-enterobacteries-productrices-de-carbapenemases-en-France.-Situation-epidemiologique-du-4-septembre-2015>
15. ECDC, European Antibiotic Awareness Day – Factsheet for Experts, *op. cit.*
16. Public Health England, 2015, *op. cit.*
17. Van Boeckel et. Al (2014), quoted in CDDEP, 2015, State of the World's Antibiotics 2015, http://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015#sthash.BmYsUzGz.dpbs
18. AMR Review, December 2015, *op. cit.*
19. Van Boeckel et. Al (2015), *op. cit.*
20. *ibid.*
21. Ministère des Affaires Sociales et de la Santé, 13.06.16, Des politiques publiques pour préserver l'efficacité des antibiotiques <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/focus-medicaments/article/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques>
22. Rapport ANSM: Évolution des consommations d'antibiotiques en France entre 2000 et 2012: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0f2214612db70f038b235423908adf5.pdf
23. Communiqué de presse du 23.09.2015: <http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiques-de-presse/article/lutte-contre-l-antibioresistance-marisol-touraine-sonne-la-mobilisation>
24. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), 2014, General Background: About Antibiotic Resistance, http://www.tufts.edu/med/apua/about_issue/about_antibiotiques.shtml
25. Ågerstrand, M., Berg, C., Björleinius, B., Breitholtz, M., Brunstrom, B., Fick, J., Gunnarsson, L., Larsson, D.G.J., Sumpter, J.P., Tysklind, M., Rudén, C., 2015. Improving environmental risk assessment of human pharmaceuticals. *Environ. Sci. Technol.* <http://dx.doi.org/10.1021/acs.est.5b00302>
26. Un endophyte est un organisme bactérien ou un champignon qui vit aux dépens d'une plante pendant son cycle de vie.
27. Rehman, M.S.U., et al., 2013, Global risk of pharmaceutical contamination from highly populated developing countries, *Chemosphere*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.02.036>
28. L'Autorité indienne de contrôle du prix des médicament définit le terme 'bulk drug' comme "tout actif pharmaceutique, sous forme chimique, biologique ou un produit végétal, et leurs sels, esters, isomères et dérivés, en conformité avec la pharmacopée ou autre standard tel que spécifié dans la réglementation « Second Schedule to the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940) », et qui est utilisé comme ingrédient dans un produit" Voir: http://nppaindia.nic.in/drug_price95/txt1.html
29. Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J. Hazard. Mater.* 148, 751–755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008> and Lindberg RH, Wennberg P, Johansson MI, Tysklind M, Andersson BA. 2005 Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. *Environ. Sci. Technol.* 39, 3421–3429. (doi:10.1021/es048143z)
30. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, Grabic R, Rutgersson C, Weijdegård B, Söderström H, Larsson DGJ. 2011 Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PLoS ONE* 6, e17038. (doi:10.1371/journal.pone.0017038)
31. Rutgersson C, et al. 2014 Fluoroquinolones and *qnr* genes in sediment, water, soil, and human fecal flora in an environment polluted by manufacturing discharges. *Environ. Sci. Technol.* 48, 7825–7832. (doi:10.1021/es501452a)
32. Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R.H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, D.G.J., 2009. Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environ. Toxicol. Chem.* 28, 2522–2527. <http://dx.doi.org/10.1897/09-073.1>
33. Bengtsson-Palme, J., Boulund, F., Fick, J., Kristiansson, E., Larsson, D.G.J., 2014b. Shotgun metagenomics reveals a wide array of antibiotic resistance genes and mobile elements in a polluted lake in India. *Front. Microbiol.* 5, 648. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2014.00648>
34. Yuo Li et al., 2014, Proliferation of Multidrug-Resistant New Delhi Metallo-β-lactamase Genes in Municipal Wastewater Treatment Plants in Northern China, *Environmental Science & Technology*, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ez400152e>
35. Times of India, New Delhi superbug springs up in China, 17.12.2013, <http://timesofindia.indiatimes.com/home/science/New-Delhi-superbug-springs-up-in-China/articleshow/27518115.cms>
36. CDDEP, 2015, State of the World's Antibiotics 2015, http://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015#sthash.BmYsUzGz.dpbs
37. 37 Transparency Market Research, March 2014, Antibacterial Drugs Market (By Class - Aminoglycosides, B-Lactams, Tetracyclines, Sulfonamides, Quinolones/Fluoroquinolones, Macrolides and Phenolics, and Pipeline Analysis) - Global Industry Analysis, Size, Share, Growth, Trends and Forecast, 2013 - 2019, <http://www.transparencymarketresearch.com/antibacterial-drugs-market.html>
38. *ibid.*
39. Wall Street Journal (Pharmalot Blog), FDA Plans to Boost Inspectors in China Drags Over Visa Delays, 25.04.2015, <http://blogs.wsj.com/pharmalot/2015/04/14/fda-plans-to-boost-inspectors-in-china-drags-over-visa-delays/> and Fierce Pharma, FDA Commissioner to talk drug safety with top Chinese officials, 17.11.2014, <http://www.fiercepharma.com/story/fda-commissioner-talk-drug-safety-top-chinese-officials/2014-11-17>
40. European Commission, New rules on importing active pharmaceutical ingredients into the European Union, http://ec.europa.eu/health/files/documents/active_pharmaceutical_ingredients_leaflet_en.pdf
41. New Statesman, Unregulated fake medicines are threatening the fight against diseases like malaria, 29.08.2014, <http://www.newstatesman.com/world-affairs/2014/08/unregulated-fake-medicines-are-threatening-fight-against-diseases-malaria>
42. Base de données EudraGMDP : http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do?jsessionid=pqxRnjGz_3v5fE1Sv87e_IJ_8ErhAxwYIVFXGpfZEC-UxaZ0Sb!1440682618
43. European Compliance Academy (ECA), April 2015, Overview about API manufacturing for the European market, http://www.gmp-compliance.org/enews_04767_Overview-about-API-manufacturing-for-the-European-market.html
44. Healthcare Without Harm, 15.12.2015, "Pharma Pollution: An Ignored Cause of Antimicrobial Resistance" <https://noharm-europe.org/articles/news/europe/event-pharma-pollution-ignored-cause-antimicrobial-resistance>
45. SumOfUs, juin 2015, Bad Medicine: How the pharmaceutical industry is contributing to the global rise of antibiotic-resistant superbugs, https://s3.amazonaws.com/s3.sumofus.org/images/BAD_MEDICINE_final_report.pdf
46. Les références des incidents présentés ici sont disponibles dans le rapport "Bad Medicine".
47. Balkanpharma Razgrad possédait le Groupe Actavis jusqu'en 2008 puis est devenu Antibiotic Razgrad AD suite à un changement d'investisseurs. En parallèle, cette nouvelle entité a convenu d'un contrat avec son ancienne entreprise, Actavis, pour avoir des débouchés réguliers pour les produits fabriqués dans l'unité de production (voir: [http://www.abnnewswire.net/press/de/60140/Actavis-\(ICE-ACT\)-Restructuring-Manufacturing-Operations-In-Bulgaria-60140.html](http://www.abnnewswire.net/press/de/60140/Actavis-(ICE-ACT)-Restructuring-Manufacturing-Operations-In-Bulgaria-60140.html))
48. L'unité de production Shiyao Zhongrun de CSPC représente environ les 2 tiers de la capacité totale de production d'antibiotique de l'entreprise, et l'unité de Shijiazhuang le tiers restant. Voir: Morgan Stanley, juin 2013, CSPC Pharmaceutical Group exit from unprofitable business boost bottom line, <http://www.tophold.com/uploads/document/pdf/20130606/51b03fb8281d569761000001/efbc95b78cd9ecbe12dfc1ffa25d50b9.pdf>
49. IPEN and Green Beagle, septembre 2014, China chemical safety case study: Industrial dumping at the Tuoketuo Pharmaceutical Industrial Park, <http://ipen.org/sites/default/files/documents/Case%20Study%20Report%20Tuoketuo%202014r.pdf>
50. *ibid.*
51. Aurobindo Annual Report 2014-15, August 2015, Driving Sustainable Growth, http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/Aurobindo_Annual_Report_2014_15.pdf
52. Down to Earth, 25.11.2015, Supreme Abuse, <http://www.downtoearth.org.in/news/supreme-abuse-51876>
53. 53 Nordea Asset Management, March 2016, Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India (recherches et éditions par Changing Markets et Ecostorm) <http://www.nordea.com/en/responsibility/responsible-investments/responsible-investments-news/2016/New%20report%20on%20pharma%20industry%20in%20India.html>
54. <http://www.aurobindo.com/about-us/our-operations/international/international-subsidiaries>
55. Cela signifie que l'entreprise a restructuré sa chaîne de valeur en absorbant et contrôlant toutes les étapes de la production des médicaments.
56. Site internet d'Aurobindo: <http://www.aurobindo.com/our-business-units/formulations/overview/manufacturing-capabilities>
57. Aurobindo Annual Report 2014-15, August 2015, Driving Sustainable Growth, http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/Aurobindo_Annual_Report_2014_15.pdf
58. Down to Earth, *op. cit.*
59. Nordea Asset Management, *op. cit.*
60. Larsson et al, 2007, *op. cit.*
61. Site internet d'Aurobindo: <http://www.aurobindo.com/about-us/overview>
62. Live Mint, Aurobindo Pharma to build three formulation plants in Andhra Pradesh, Telangana, 18.08.2015
63. Times of Malta, 12.04.2015, Aurobindo to quadruple capacity, <http://www.timesofmalta.com/articles/view/20150412/business-news/Aurobindo-to-quadruple-capacity.563649>
64. Site internet d'Aurobindo: <http://www.aurobindo.com/about-us/our-operations/international/international-subsidiaries>
65. SumOfUs, June 2015, *op. cit.*
66. Aurobindo Annual Report 2014-15, *op. cit.*
67. Cela signifie que l'entreprise a restructuré sa chaîne de valeur en absorbant et contrôlant toutes les étapes de la production des médicaments.
68. Business Standard, 06.08.2015, Dr Reddy's aims to grow Europe business, looks for acquisitions,
69. http://www.business-standard.com/article/companies/dr-reddy-s-aims-to-grow-europe-business-looks-for-acquisitions-115080501722_1.html
70. AMR Review, December 2015, *op. cit.* "This needs to be viewed as a straightforward issue of industrial pollution, and it is the responsibility of all actors in the supply chain to ensure that industrial waste is treated properly as a matter of good manufacturing practice."
71. INSEE, Dépenses de Santé en 2010, http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?ref_id=T12F093
72. Rapport ANSM, Analyse des ventes de médicaments en France en 2013: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
73. Voir: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_916964/fr/des-initiatives-dans-le-champ-hospitalier. Le cas de la Clinique Médicale du Mas-Rochet à Montpellier dans la région Occitanie est intéressant car a un axe de travail sur ses achats en sélectionnant ses produits d'entretien.
74. Ministère de l'Écologie, du Développement Durable et de l'Énergie, <http://www.developpement-durable.gouv.fr/Plan-national-d-action-pour-les.html>
75. http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Charte_achat_durable_DGAC.pdf
76. Le Figaro, 27.05.2016, Le gène de la résistance totale aux antibiotiques apparaît aux États-Unis, <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/05/27/25017-gene-resistance-totale-antibiotiques-apparait-etats-unis>

LA FACE CACHÉE DE L'ANTIBIORÉSISTANCE:
COMMENT L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE FAIT ÉMERGER DES
SUPER-BACTÉRIES DANS SA CHAÎNE DE PRODUCTION



Sascha Marschang
Policy Manager
sascha@epha.com

Changing Markets

Natasha Hurley
Campaign Manager
Natasha.hurley@changingmarkets.com