

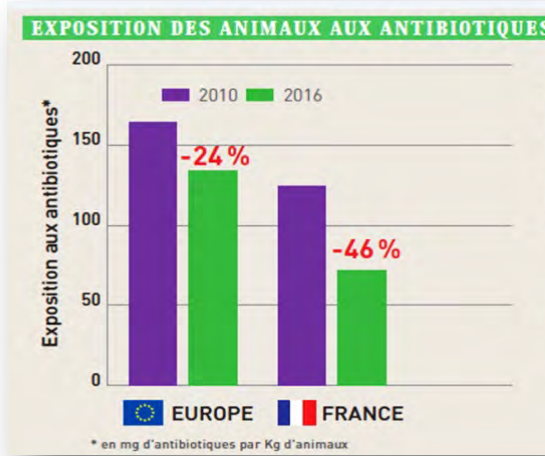
## L'approche « une santé » dans la production des antibiotiques

Dr Véronique Mondain, CHU de Nice

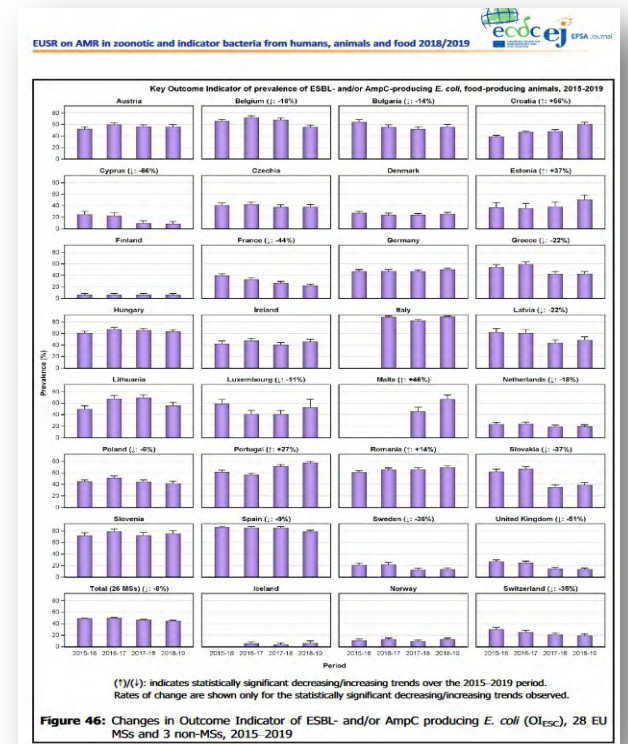
# Déclaration d'intérêts de 2014 à 2020

- Intérêts financiers :
- Liens durables ou permanents :
- Interventions ponctuelles :
- Intérêts indirects :

**Absence**



**Rapports OMS  
Antibiorésistance  
2015**





**Antibiorésistance et  
industrie pharmaceutique**



31 mg/L

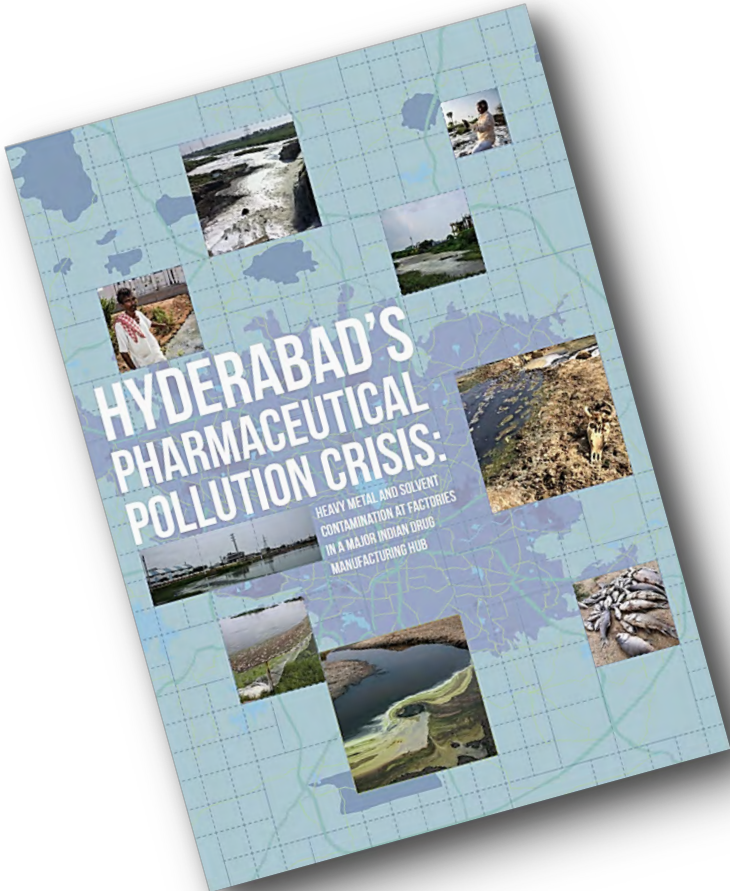


0,5 à 3,7 mg/L

### Pollution from drug manufacturing: review and perspectives

D. G. Joakim Larsson

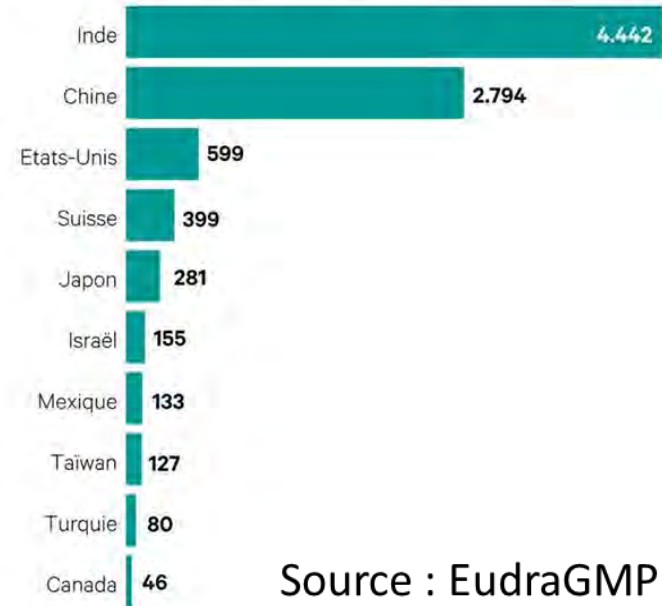
Institute of Biomedicine, The Sahlgrenska Academy, The University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden



[Enquête sur les usines d'antibiotiques indiennes, fabriques d'antibiorésistance \(lemonde.fr\)](http://lemonde.fr)

## Les plus gros fabricants (hors UE) de substances pharmaceutiques actives pour des médicaments commercialisés en Europe

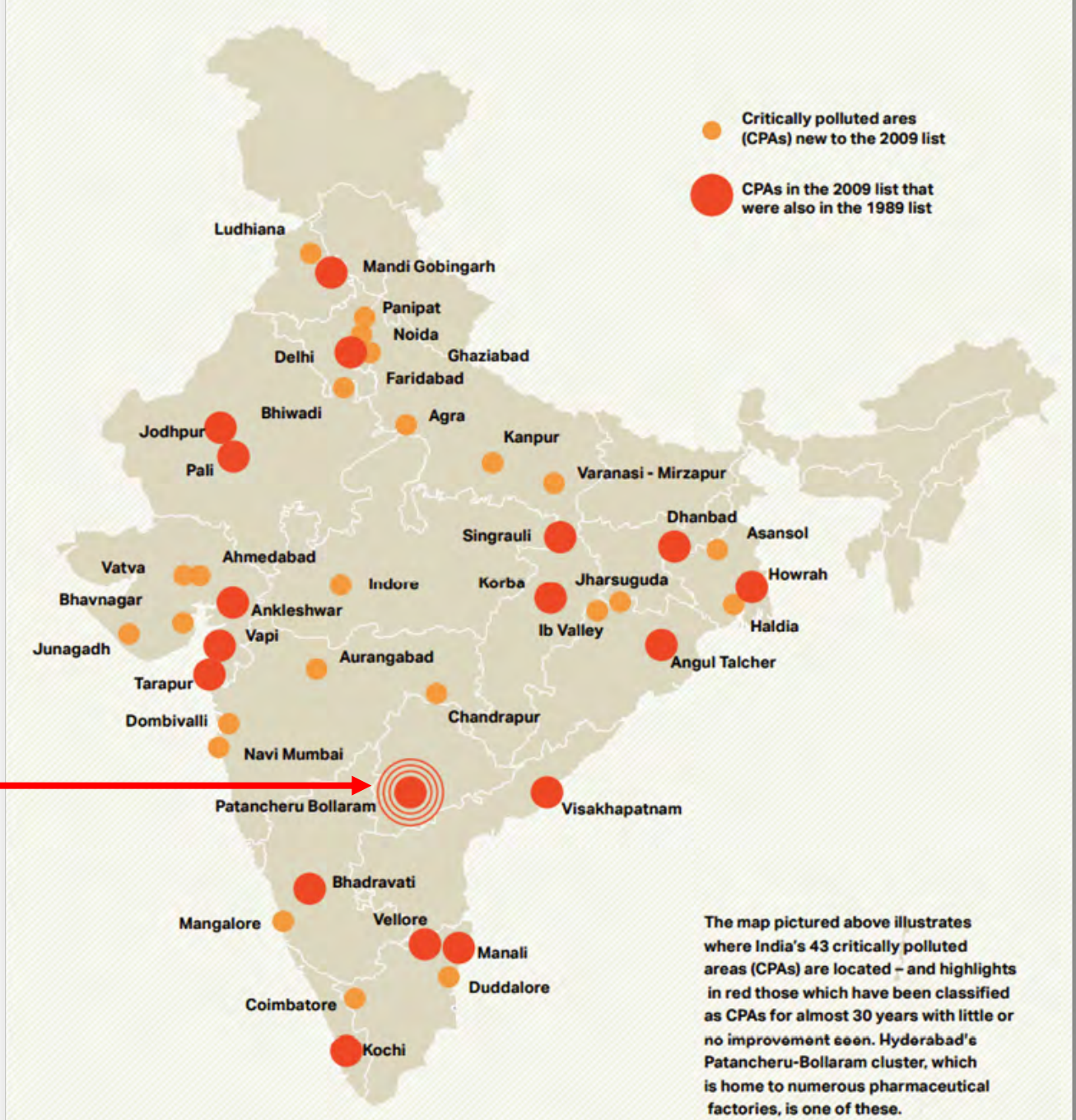
En nombre de sites de production de substances pharmaceutiques actives



Source : EudraGMP

**Hyderabad** : capitale du Telangana  
150 industriels de l'industrie pharma

Autrefois :  
la cité des mille lacs.  
Aujourd'hui :  
plus rien ne pousse...



The map pictured above illustrates where India's 43 critically polluted areas (CPAs) are located – and highlights in red those which have been classified as CPAs for almost 30 years with little or no improvement seen. Hyderabad's Patancheru-Bollaram cluster, which is home to numerous pharmaceutical factories, is one of these.

Source: Down to Earth, July 2017



*Residents of Gaddapotharam village are forced to buy water even for secondary domestic purposes, as their own borewell water has become contaminated*

Table 2 | Top 20 antibiotic resistance genes in the Indian lake.

Resistance gene	Swedish lake	Indian lake
<i>sul2</i>	0	37332
<i>qnrD</i>	0	20603
<i>aph(6)-Ia</i>	0	3221
<i>aph(3'')-Ib</i>	0	2595
<i>CMY2</i>	0	778
<i>sul1</i>	0	713
<i>qnrS</i>	0	450
<i>ant(3'')-Ia</i>	0	396
<i>dfrB1/dfrB5/dfrB6/dfrB8</i>	0	216
<i>GES</i>	0	60
<i>ere(A)/ere(C)</i>	0	45
<i>qnrC</i>	0	45
<i>mph(E)</i>	0	44
<i>dfrA1/dfrA15</i>	0	36
<i>erm(F)</i>	0	32
<i>ant(2'')-Ia</i>	0	27
<i>dfrA5/dfrA14/dfrA25/dfrA30</i>	0	20
<i>OXA-2</i>	2	19
<i>cmIA</i>	0	18
<i>tet(39)</i>	0	18

Bengtsson-Palme et al. *Front Microbiol.* 2014

An effluent disposal truck in Patancheru. Recent months have seen a spate of incidents involving the illegal dumping of hazardous waste in and around Hyderabad

Infection (2017) 45:479–491

DOI 10.1007/s15010-017-1007-2



ORIGINAL PAPER

## Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens

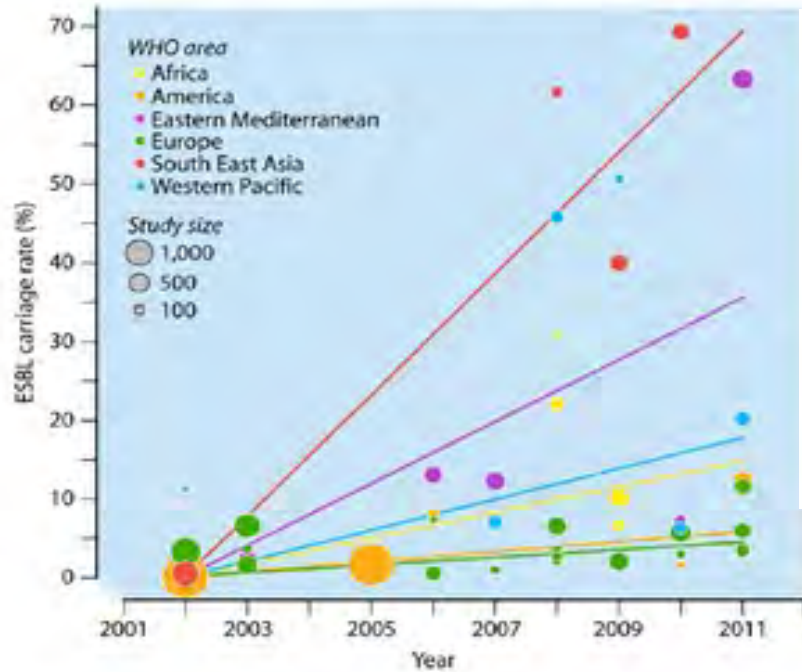
Christoph Lübbert<sup>1,2</sup> · Christian Baars<sup>3</sup> · Anil Dayakar<sup>4</sup> · Norman Lippmann<sup>2,5</sup> · Arne C. Rodloff<sup>2,5</sup> · Martina Kinzig<sup>6</sup> · Fritz Sorgel<sup>6,7</sup>







1 milliard d'individus hébergent des bactéries C3G R



7,2 %/an

3,5 %/an

1,5 %/an

Woerther et al. Clin Microbiol Rev, 2013;26:744-8





# Propositions

Nijssingh et al. *Environmental Health* (2019) 18:95  
<https://doi.org/10.1186/s12940-019-0531-1>




Environmental Health

RESEARCH

Open Access

## Managing pollution from antibiotics manufacturing: charting actors, incentives and disincentives

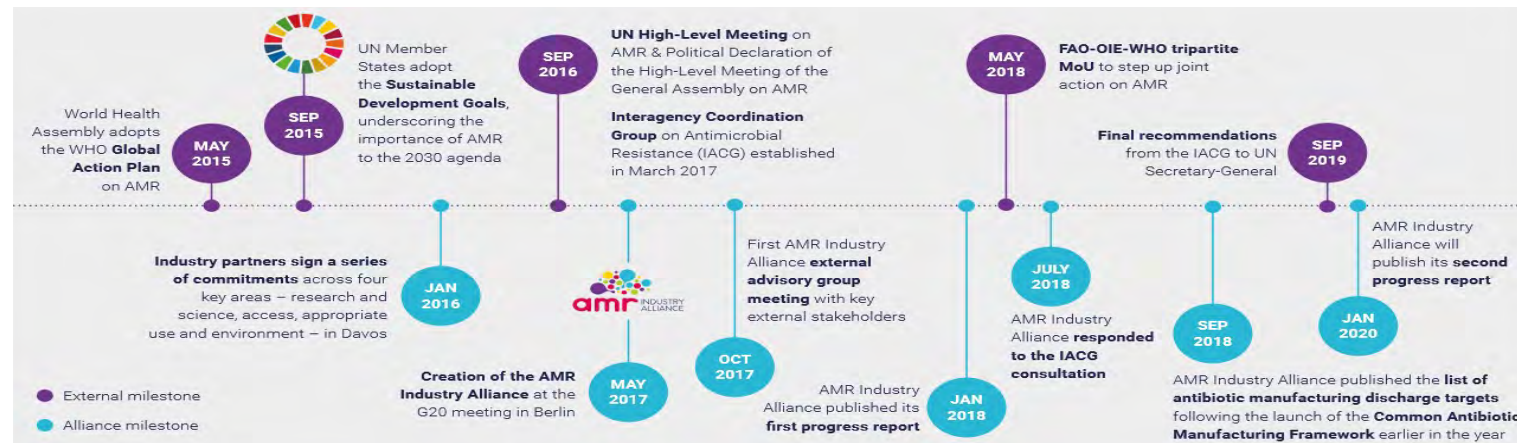


Niels Nijssingh<sup>1,2,3</sup> , Christian Munthe<sup>1,2</sup>  and D. G. Joakim Larsson<sup>1,4\*</sup> 

- Réalité complexe
- Approche systémique
- Les preuves et propositions présentées aux acteurs et institutions ne seront peut être pas suffisantes pour inciter à faire ce qui est moral ou souhaitable d'un point de vue social

# 1. Le rôle des sous-traitants dans les pays producteurs

- Les informations sur le niveau de pollution des usines et la manière de les évaluer scientifiquement font défaut (nombre limité d'études de dosages ATB ds les effluents)
- Initiatives récentes de l'industrie pharmaceutique mais les coûts impliqués découragent les producteurs




- Opération ZLD : La mise en place de systèmes fiables pour surveiller les niveaux et types d'émission constituerait un investissement majeur

# 1. Le rôle des sous-traitants dans les pays producteurs

- D'autres acteurs doivent en prendre en charge une partie des financements :
  - **Les gouvernements:** usine de traitement des eaux usées, incitations locales avantageuses, taxes, chartes pour les agences publiques , mais quid des contribuables électeurs?
  - **Les clients,** c.à.d. les producteurs de médicaments de recherche et génériques  
Forte incitation financière mais comment les inciter eux même à exercer un telle pression?
- Augmentation de la **pression politique** nationale, médias, organisations internationales, science, par la prise de conscience des risques : lent, émotionnel, efficace?

# Pharma City :

## « Inspection minimum, facilitation maximum »



*The lake behind  
Aurobindo's Pharma  
Unit 1 is thickly coated  
in black tarry sediment*



**Made in China 2025**

**Plan Blue Sky**



**Pénuries ?**



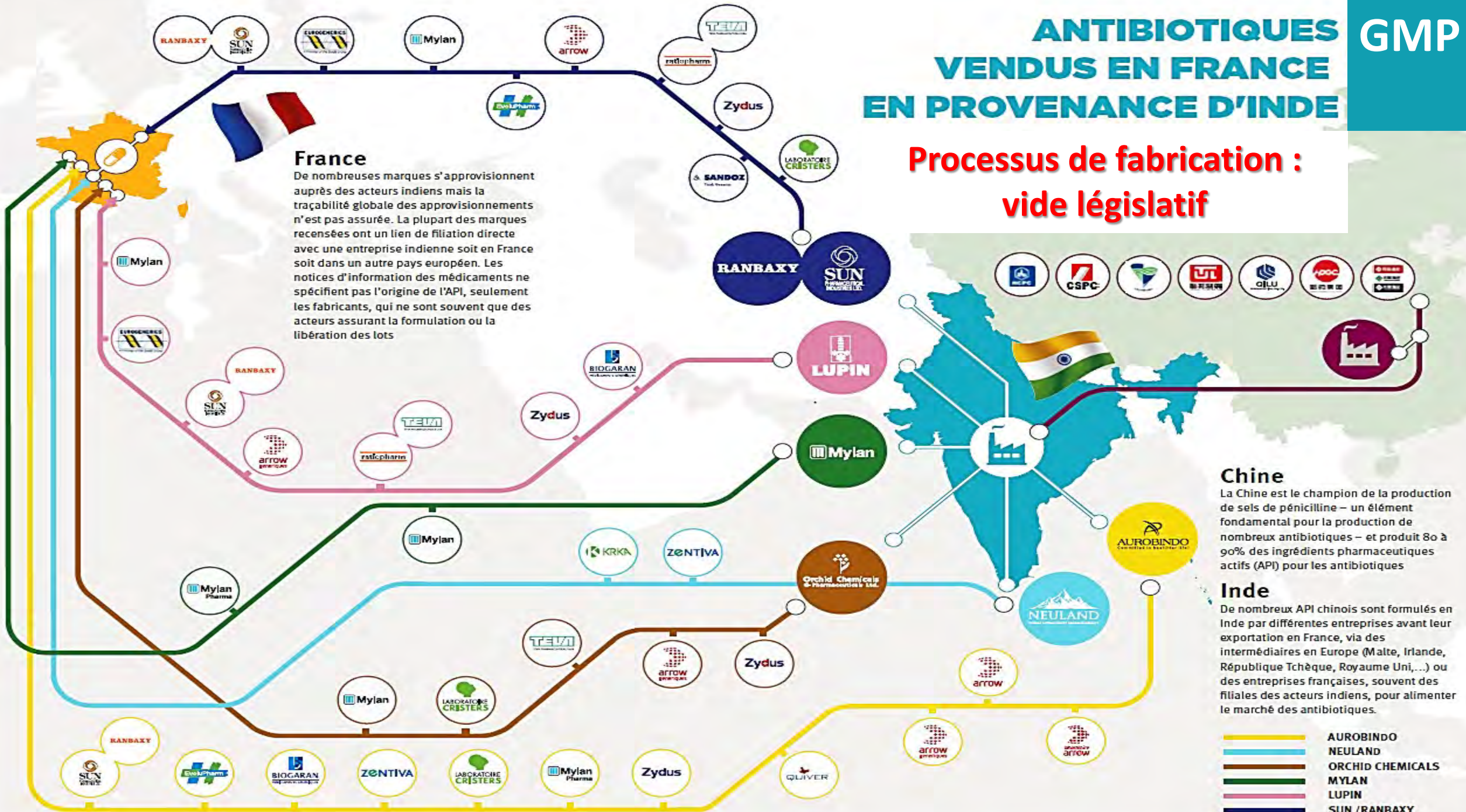
# 2. Transparence dans la chaine d'approvisionnement

- Opacité générale actuelle : frein important à l'action
- Les informations simples sur quelle entreprise produit l'API et ou, sont confidentielles!
- Difficile de créer des systèmes de contrôle et d'exercer des pressions en liant sites de production aux entreprises
- Problème de réputation des entreprises pharmaceutiques de marque (consommateurs et investisseurs) mais quid des génériqueurs?
- Les scientifiques, médias, ONG, agences environnementales, patients, hôpitaux, pharmacies.. ont un rôle à jouer : **EXIGER de connaître notre chaîne d'impact**
- Ensemble d'incitation pour un changement constructif, soutenu par les pays producteurs, pour créer des politiques harmonisées au niveau international (ex de la Suède)



## ANTIBIOTIQUES VENDUS EN FRANCE EN PROVENANCE D'INDE

### Processus de fabrication : vide législatif



**France**  
De nombreuses marques s'approvisionnent auprès des acteurs indiens mais la traçabilité globale des approvisionnements n'est pas assurée. La plupart des marques recensées ont un lien de filiation directe avec une entreprise indienne soit en France soit dans un autre pays européen. Les notices d'information des médicaments ne spécifient pas l'origine de l'API, seulement les fabricants, qui ne sont souvent que des acteurs assurant la formulation ou la libération des lots

**Chine**  
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 (API) pour les antibiotiques

**Inde**  
De nombreux API chinois sont formulés en Inde par différentes entreprises avant leur exportation en France, via des intermédiaires en Europe (Malte, Irlande, République Tchèque, Royaume Uni,...) ou des entreprises françaises, souvent des filiales des acteurs indiens, pour alimenter le marché des antibiotiques.

- AUROBINDO
- NEULAND
- ORCHID CHEMICALS
- MYLAN
- LUPIN
- SUN /RANBAXY



# 3. Le rôle des acteurs dans les pays consommateurs

- Réticence à accepter une augmentation des coûts des soins de santé
- Système de substitution générique
- Exigences en matière de licence et de remboursements (harmonisé UE) :
  - 2006 évaluation des risques environnementaux (ERA/ ERE) à l'EMA <https://www.ema.europa.eu/en/news/updated-guideline-assess-risk-human-medicines-environment>
  - Seule la pollution liée à l'usage est dans l'ERA, et pas de pénalité en cas de non-conformité ni de refus d'accéder au marché européen
- L'ajout d'une **ERA modifiée** pour couvrir la pollution industrielle – production et résistance bactérienne- dans le plan de gestion des risques inciterait fortement les entreprises à soucier de leur chaîne de production (projet initié en 2013, non abouti)


# 3. Le rôle des acteurs dans les pays consommateurs

- Possibilités de suivi des exigences et de contrôle limitées
- **Collaboration internationale opérationnelle et dynamique est nécessaire**
- Cependant dans de grandes parties du monde le marché des antibiotiques n'est pas institutionnalisé (pays à faible revenu) et pas de recommandations
- **Publication sur les limites de rejet** de 111 antibiotiques

# Integrated Environmental Assessment and Management

Brief Communication |  Open Access |  

## Science-based Targets for Antibiotics in Receiving Waters from Pharmaceutical Manufacturing Operations

Joan Tell , Daniel J Caldwell, Andreas Häner, Jutta Hellstern, Birgit Hoeger, Romain Journal, Frank Mastrocco, Jim J Ryan, Jason Snape, Jürg Oliver Straub, Jessica Vestel

First published: 18 March 2019 | <https://doi.org/10.1002/ieam.4141> | Citations: 23

- **Predicted no-effect concentrations (PNECs)** dans les effluents
- Environmental predicted no-effect concentration (**PNEC- ENV**), valeur dérivée de l'étude de l'effet sur les cyanobactéries
- PNEC protectrices vis-à-vis de la diffusion de l'antibiorésistance, en extrapolant les CMI (Eucast) et en appliquant un facteur additionnel de sécurité : **PNEC-CMI**
- Mesure des gènes de la résistance (**ARGs**) et des éléments génétiques mobiles (**MGEs**)

# 3. Le rôle des acteurs dans les pays consommateurs

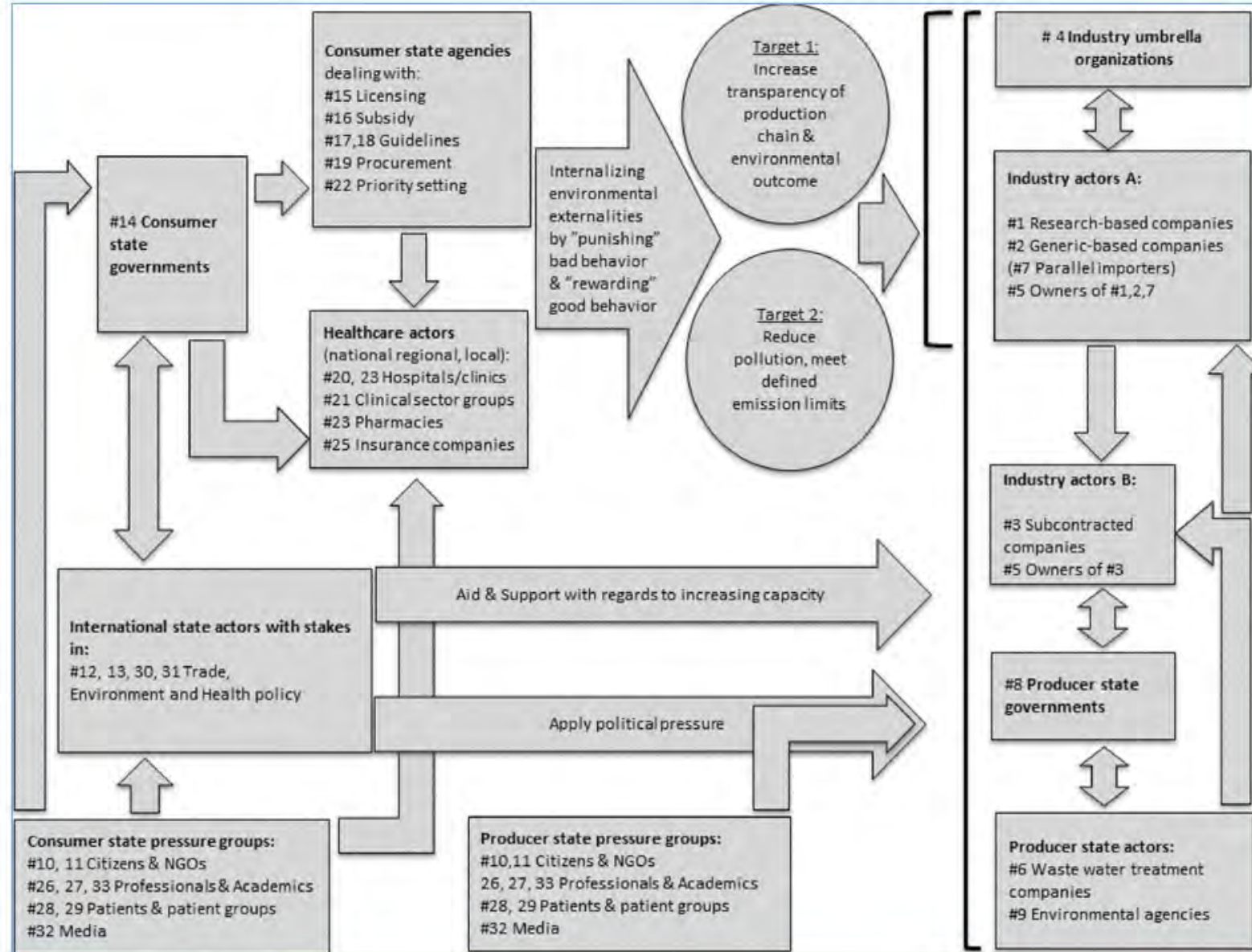
- **Prime environnementale** accordée à certains produits/fabricants qui répondent à des critères à définir
- Critères **d'interchangeabilité des génériques** (risques et bénéfices cliniques, inclure d'autres critères), rôle potentiel des pharmaciens via un étiquetage clair
- **Taxes** : accord juridique, international
- Rôle des **recommandations de professionnels** ex : Eco Infectio
- Rôle des **centrales d'achat**

# Information

- Prise de conscience du grand public
- **Universitaires et professionnels de santé**, national et international : rôle crucial
- Complexité, commun aux autres grands défis de l'humanité, changement climatique, droits de l'homme, biodiversité
- Responsabilité individuelle, professionnelle et institutionnelle

# C'est hyper-complexe...

- 33 acteurs clés
- Motivations, intérêts, aspects dissuasifs



Industries Pharmaceutiques - Princes	Agences -> recommandations thérapeutiques
Industries Pharmaceutiques - Génériques	Agences de Santé Publique
Sous-traitants	Agences -> Accès à la santé
Organisation faïtière (ex: LEEM)	ETS publics / cliniques
Actionnaires	Gouvernements régionaux
Stations d'Épuration	Organisation d'offres de soins
Importateurs	Fondations privées ou publiques
Etats producteurs	Pharmacies
Agences surveillance environnement	Compagnies d'assurance
Citoyens d'Etats producteurs	Médecins
ONG, groupes d'initiative citoyens	Ordres des Médecins ou autres PDS
Forums <u>intergouvernementaux</u>	Associations publiques de consommateurs
Agences ONU	Associations de patients
Associations consommateurs	UE, BRIC, Amérique du Nord
Agences -> AMM	Agences de Santé multi-Etats (EMA)
Agences -> décisions de santé	<u>Medias</u>
	Universités, chercheurs

# Conclusion : nous avons tous un rôle à jouer

- Action coordonnée au niveau européen et mondial pour réduire les émissions d'antibiotiques industriels
- Les pays consommateurs à revenu élevé, certaines institutions publiques et les industriels sont dans une position clé pour initier un changement efficace via des incitations réglementaires, économiques et politiques
- L'information a un rôle central : transparence, contrôlabilité, coopération internationale, rentabilité commune





# Et si transparence et écotoxicité devenaient des nouveaux critères de prescription et d'achat des antibiotiques ?



BU-28

V. Mondain (1, 2), N. Retur (1), PA. Fontaine (1), P. Carencu (3), K. Rissa (1), B. Bertrand (2, 4), F. Lieutier (5)  
1 CHU de Nice, 2 ReSO Infectio Paca Est, 3 CHG de Hyères, 4 CHG de Grasse, 5 AntibioEst, CHRU Nancy



**SEMINAIRE SPILF BUA :**  
Entre impacts écologiques et rupture de stock, quels choix pour l'antibiothérapie de demain?



<https://we.tl/t-vTjJMPYMYu>



<https://www.preventioninfection.fr/actualites/lutte-contre-lantibiorésistance-campagne-de-communication-anemf-aneptf/>



Florence Lieutier Colas  
Christian Rabaud



Sylvain Diamantis



Nicolas Retur,  
Benjamin Bertrand  
Philippe Carencu...



22<sup>es</sup> JNI, Montpellier du 30/08 au 1<sup>er</sup>/09/2021