

The background of the entire page is a dense, repeating pattern of various white line-art microorganisms on a dark green background. These include bacteria with flagella, cocci, and other cellular structures. Overlaid on this pattern is a white silhouette of the map of France, which serves as a frame for the text.

Traçabilité des antibiotiques en France

Antibiorésistance, impacts environnementaux
et sanitaires d'antibiotiques
en provenance d'Inde



Eaux de la Zone Industrielle de Guddapatharam, près d'Hyderabad, s'écoulant vers le lac Isnapur. Une unité de production d'antibiotiques d'Aurobindo (l'UnitéV) se dessine à l'horizon.

Introduction

Ce document est destiné à dresser un paysage de la production d'antibiotiques pour les produits vendus en France, y compris dans le cadre des achats publics des établissements de soin, afin de montrer qu'il n'y a pas de traçabilité et que le choix de produits responsables est donc difficile. Comme le rappelle l'ANSM dans un document d'analyse sur l'amoxicilline¹, la France (et l'Europe en général) est dépendante d'approvisionnements en antibiotiques en provenance de pays tiers : « Si lors d'une première lecture il apparaît une importante implantation européenne des établissements de fabrication d'Amoxicilline (46% [trihydrate] et 96% [sodique stérile] de l'approvisionnement du marché français), il est nécessaire de prendre en considération que la fabrication de l'acide 6-amino pénicillanique (6-APA), matière première clé de la fabrication de l'Amoxicilline, est réalisée dans des pays tiers à l'Europe. La délocalisation de ces acteurs en amont de la chaîne de fabrication constitue donc un réel enjeu de maîtrise et de dépendance pour l'industrie pharmaceutique. »

Ce document resitue l'importance de l'antibiorésistance au niveau mondial puisque la chaîne d'approvisionnement est vraiment globalisée, détaille les problématiques environnementales autour des sites de production des pays tiers (sur la base de différents rapports, avec, en plus d'une pollution chimique, le développement et la propagation de bactéries résistantes) et tente de dénouer les liens entre les sites de production et les produits mis sur le marché français, avec une attention particulière pour les achats publics. Ce dernier point étant appréhendé en vertu de clauses environnementales qui devraient être mises en place pour les antibiotiques dans le cadre des achats durables.

1. Antibiorésistance dans le monde

Chaque année dans le monde, près d'un million de personnes décèdent d'une infection par une bactérie résistante. Alors que les prévisions pour 2050 approchent les 10 millions, les experts médicaux abordent maintenant la résistance microbienne aux antibiotiques, ou antibiorésistance, avec le même sérieux que la crise du SIDA/VIH et appellent à une réponse internationale coordonnée pour combattre cette menace².

Des années d'efforts ont été nécessaires pour inscrire l'antibiorésistance sur l'agenda international. En septembre 2016, lors du dernier G20 à Hangzhou, les leaders mondiaux ont reconnu l'importance de la menace et des impacts économiques et développementaux que l'antibiorésistance, fait courir³, constat partagé lors de la réunion de haut niveau des dirigeants des Nations Unies tenue peu de temps après⁴. Cependant, malgré ce sentiment d'urgence absolue, les mesures concrètes pour contrer ce phénomène ne se mettent en place que lentement et sont souvent incomplètes.

CULTURES VÉGÉTALES

Les sols des cultures sont souvent amendés avec du fumier riche en antibiotiques (obtenu d'animaux traités) pour accélérer leur croissance. De plus, il a été montré que des déchets solides non-traités issus de la production d'antibiotiques sont utilisés comme engrais en Chine. Les antibiotiques peuvent finir directement dans l'alimentation ou lessivés dans les masses d'eau de surface.

ÉLEVAGE

Les antibiotiques sont couramment utilisés pour les animaux d'élevage, soit en prévention prophylactique, soit pour leur capacité à favoriser la croissance. Dans le Monde, l'utilisation vétérinaire pour la production alimentaire d'origine animale est plus importante que pour les traitements médicaux. Ces résidus d'antibiotiques peuvent ensuite être transmis aux humains par la consommation de viande ou de produits laitiers. Les antibiotiques peuvent également atteindre l'environnement par les déjections animales (avec le principe actif quasiment pas métabolisé) et les écoulements en provenance des fermes. Les superbactéries peuvent aussi passer directement de l'élevage aux humains dans les fermes même.

VOYAGES À L'ÉTRANGER

Les bactéries résistantes aux antibiotiques peuvent coloniser les voyageurs, qui peuvent donc transporter des superbactéries partout sur la planète.

USINES DE PRODUCTION PHARMACEUTIQUE

Tout particulièrement en Inde et en Chine, où la plupart des antibiotiques dans le Monde sont produits, les usines de fabrication d'antibiotiques représentent des sources majeures de résidus. Dans un nombre alarmant de cas, le fabricant rejette ses déchets non-traités directement dans l'environnement ou ne les traite pas correctement.

HÔPITAUX

Étant donné le grand nombre de personnes soignées avec des cocktails de divers antibiotiques, les hôpitaux représentent des sources importantes d'antibiorésistance. De grandes concentrations de ce mélange d'antibiotiques dans les eaux usées hospitalières peuvent entrer dans l'environnement par les stations d'épuration qui ne sont pas équipées pour filtrer les résidus d'antibiotiques ou directement dans les cours d'eaux.

VILLES ET HABITAT

Les déjections humaines contiennent des substances actives d'antibiotiques non métabolisées qui représentent un vecteur important du développement de la résistance. Dans la plupart des pays en voie de développement, de larges volumes d'eaux usées non-traitées rejoignent les rivières, les lacs ou les nappes phréatiques.

EAUX USÉES ET STATIONS D'ÉPURATION

La plupart des stations de traitement des eaux dans le Monde n'ont pas d'équipement pour filtrer les antibiotiques ou les autres micropolluants pharmaceutiques, laissant donc ces résidus dans l'eau après le traitement. Ces stations recueillent les matières fécales humaines, qui contiennent une grande diversité de bactéries, où elles se combinent aux résidus d'antibiotiques, formant ainsi un environnement propice à la résistance.

AQUACULTURE

Les conditions de confinement dans les élevages de poissons impliquent l'administration de traitements médicamenteux pour prévenir les maladies. Les antibiotiques sont dispersés dans l'eau, entrant alors directement dans l'environnement.

Une fois dans l'environnement, les antibiotiques tuent les bactéries sensibles en ne laissant que les résistantes. Ces dernières peuvent alors se multiplier et transmettre leur résistance à d'autres.

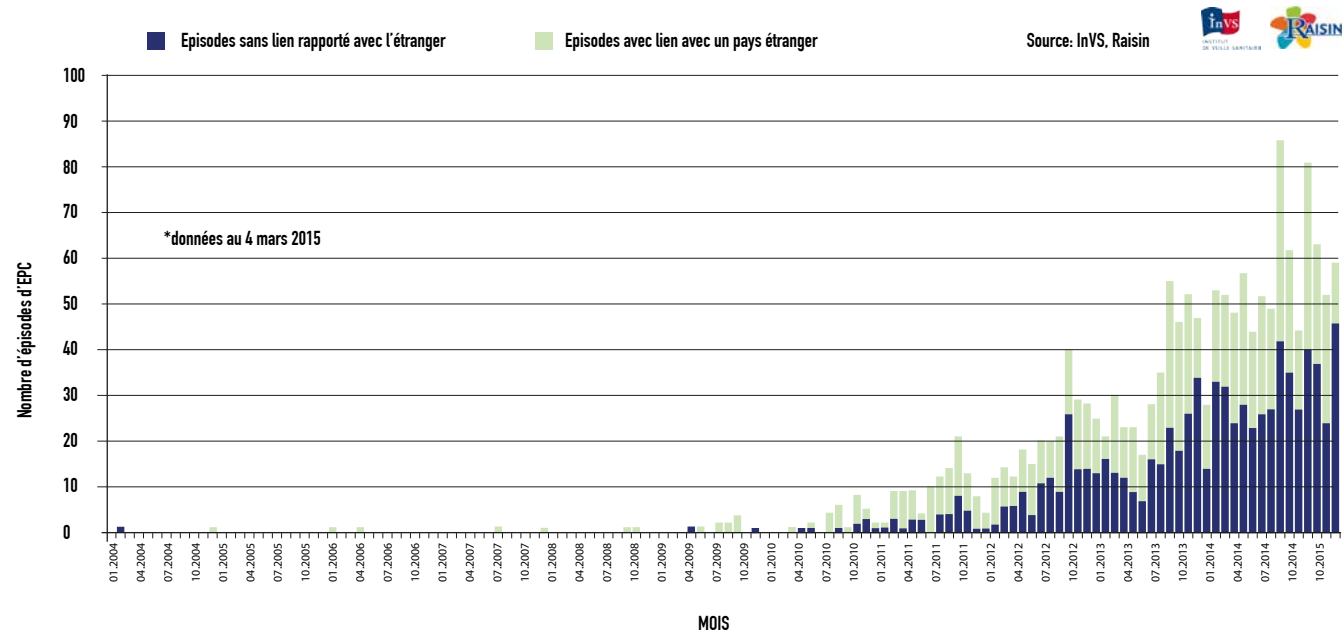
CAUSES DE L'ANTIBIORÉSISTANCE

Fin 2015, un article scientifique, publié dans le Lancet Journal of Infectious Diseases⁵, révélait qu'un nouveau gène de résistance avait été découvert en Chine, le mcr-1. Celui-ci confère une résistance aux Polymyxines, une famille d'antibiotiques de dernier recours (les antibiotiques utilisés pour traiter les infections multi-résistantes), dont fait partie la Colistine, qui est par ailleurs très utilisée dans les élevages. Huit des dix premiers producteurs de Colistine sont des entreprises chinoises⁶. Le gène mcr-1 a depuis été retrouvé dans plusieurs pays, ce qui laisse supposer que ce gène s'est propagé dans le monde⁷.

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* 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% respectivement⁸. 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 de ces cas (48% sur l'ensemble des épisodes de l'année)⁹, comme indiqué sur le graphique ci-dessous (les barres vert clair représentent le nombre de cas associés à un séjour dans un pays étranger).

Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement, France, 2004-2014, données InVS-Raisin au 4 mars 2015



Source : InVS : Épisodes impliquant des entérobactéries productrices de carbapénèmases en France.

Situation épidémiologique du 4 septembre 2015

2. Production et impacts environnementaux

La pollution environnementale engendrée par la production des antibiotiques est devenue une préoccupation de causalité d'antibiorésistance, au même titre que les usages inappropriés en médecine humaine et vétérinaire¹⁰.



En Chine et en Inde, là où sont produits la plupart des antibiotiques dans le monde (environ 80%), il a été rapporté que les usines rejettent des déchets dans l'environnement ou ne gèrent pas correctement leurs résidus industriels. Il en découle une contamination des masses d'eau qui alimente la prolifération de superbactéries. Les critères environnementaux ne sont pas spécifiquement gérés pour les substances pharmaceutiques, d'autant moins lorsqu'il s'agit de production dans des pays tiers. L'agence du médicament en France (l'ANSM) n'est responsable que de la conformité en termes de qualité et de sécurité du produit conformément aux bonnes pratiques de fabrication¹¹. Bien qu'elle opère des inspections sur les sites autorisés dans les pays tiers, les impacts environnementaux ne sont pas évalués et se perpétuent.

En termes de consommation, la France reste l'un des plus gros consommateurs en Europe malgré les actions engendrées pour en mesurer l'usage en médecine. En 2015, la France était le troisième plus gros consommateur européen avec une légère hausse depuis 2005 ce qui s'élève à 30% de plus que la moyenne européenne¹². Parmi l'ensemble des médicaments consommés, des antibiotiques sont présents dans les 20 principaux. En effet, l'amoxicilline se place dans le top 5 des médicaments vendus en médecine de ville (en volume, et 10^{ème} en chiffre d'affaires). De ce fait, la France a une responsabilité particulière dans les impacts engendrés par la pollution dans les pays tiers.

Les notices d'informations des antibiotiques recensent de nombreux fabricants français. Par « fabricant », il faut ici principalement entendre « formulateur » ou « importateur de produits finis », avec une partie très marginale fabricant encore la substance active (API). En effet, peu d'acteurs français ne semblent produire des antibiotiques si l'on prend quelques informations parmi les entreprises les plus importantes:

- Mylan à Lyon ne fabrique pas et leur site de Meyzieu est uniquement un site de packaging¹³.
- Teva Santé à Sens est spécialisé dans le conditionnement de médicaments génériques¹⁴.
- Panpharma «ne fabrique pas la matière première»¹⁵

a. **Fabricants indiens**

L'Inde, pays qui abrite des milliers d'unités de fabrication de produits pharmaceutiques, est un centre majeur de la production de médicaments. Elle approvisionne près de 20% du marché mondial en médicaments génériques¹⁶, dont les ventes ont rapporté 15 milliards de dollars à son industrie en 2014¹⁷. Les anti-infectieux, parmi lesquels sont classés les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques, représentent une part non négligeable de ces revenus¹⁸.

De nombreux fabricants ont été associés à des problèmes de pollution dans plusieurs études et rapports (rapports de SumOfUs, de la banque Nordea et de Changing Markets¹⁹). Ces pollutions sont détaillées ci-dessous sur la base des informations contenues dans ces différents rapports.

Aurobindo Pharma Ltd



Aurobindo doit en grande partie son succès à une série d'acquisitions internationales, un recentrage de ses activités sur les produits formulés au détriment des ingrédients actifs. Au cours de l'année financière 2015-2016, le marché principal d'Aurobindo se trouve aux États-Unis (55%) où elle prétend détenir la 7^{ème} position des prescriptions²⁰, et l'Europe suit avec 28%²¹. L'acquisition des activités d'Actavis dans sept pays membres de l'Union Européenne en 2014²² lui a permis d'augmenter significativement ses parts de marché en Europe, arrivant dans le top 15 des ventes faites par les entreprises de génériques dans la région²³. À présent, elle approvisionne directement les marchés européens avec ses propres marques, grâce au renforcement de sa position qu'elle a acquis suite à l'intégration d'Arrow Génériques en 2014 et de son implantation à Malte via APL Swift Services, considérée comme une « porte d'entrée » vers le marché européen²⁴. En termes de parts de marché en France, Arrow Génériques se place en 4^{ème} position en volume de ventes mais n'apparaît pas dans le top 20 en valeur. L'entreprise se déclare être le premier laboratoire de génériques approvisionnant les établissements de soin en France, en volume de ventes²⁵.

Ses impacts

L'Unité VII située près de Hyderabad dans l'Etat du Tèlangana est cruciale pour Aurobindo. Cette unité produit et formule des antibiotiques et des antirétroviraux pour l'export international. Un document de l'agence italienne des médicaments datant de 2016 montre que l'unité VII était impliquée dans la « production primaire et secondaire »²⁶ de l'antibiotique Ciprofloxacine, de

la famille des fluoroquinolones, pour le marché italien (les unités de production I et III vers Hyderabad étaient également listées). Plusieurs entreprises européennes, dont Milpharm Ltd. au Royaume Uni et APL Swift Services à Malte, filiales d'Aurobindo, étaient concernées par différentes étapes de la chaîne d'approvisionnement, notamment le contrôle qualité ou la libération de lots (batch release)²⁷.



En 2016, l'enquête de terrain, ayant servi de support au rapport de Changing Markets publié en octobre 2016, a relevé un niveau de résistance aux antibiotiques très inquiétante autour de ce site (voir photographie).

L'unité I, située dans le District de Medak dans la banlieue d'Hyderabad, apparaît sur les documents officiels déposés par des entreprises grecques, chypriotes et polonaises pour importer l'antibiotique Céfuroxime²⁸. **Cette unité n'a pas été analysée pour la résistance bactérienne, mais a fait l'objet d'observations concernant son extension sans autorisation et des niveaux de déchets rejetés.**

L'unité IX, **située près de Hyderabad dans l'Etat du Tèlangana**, génèrerait quatre fois plus de déchets qu'elle ne l'est autorisée par les autorités locales selon l'organisation indienne CSE²⁹, mais n'a pas fait l'objet d'analyses de résistance.

L'unité XI, située à 80 kilomètres de Visakhapatnam en direction de la côte, a été agrandie en 2015. Lors des inspections pour la rédaction du rapport de la banque suédoise Nordea, (faisant un état des lieux de la pollution pharmaceutique en Inde) des eaux stagnantes polluées ont été observées à proximité de cette unité. Cependant, elle n'a pas fait l'objet d'analyses de résistance.

L'unité XIII, située dans la zone industrielle de Gaddapotharam (dans la banlieue d'Hyderabad), a été observée déversant des effluents dans un vallon adjacent à cette zone.

Mylan Laboratories Ltd



Mylan Laboratories Ltd est la filiale indienne de Mylan Inc. un génériqueur et acteur de spécialités pharmaceutiques enregistré aux Pays-Bas et ses quartiers opérationnels au Royaume Uni à Hatfield. Tous les ingrédients actifs sont fabriqués en Inde (4 usines à Hyderabad; 4 à Vizag; et 1 à Mumbai). L'entreprise a été en 2014 le 3^{ème} exportateur en Inde et annonce couvrir une prescription médicale sur 13 aux USA – marque propre et génériques. En Australie, c'est le fournisseur numéro 1 en volume de vente. Mylan a acquis en 2006 des parts majoritaires dans Matrix, une entreprise basée à Hyderabad, se lançant ainsi dans le marché des ingrédients actifs. Mylan semble avoir recentré l'ensemble de ses activités de production des substances actives en Inde et sur une usine en Chine³⁰.

En termes de parts de marché en France, Mylan se positionne 3^{ème} en volume et 6^{ème} en valeur³¹.

Ses impacts

Mylan Unit I (zone industrielle de Gaddapotharam): Elle fait partie du même site industriel que l'unité XIII d'Aurobindo et elle participerait donc à la pollution observée sur place avec le rejet d'effluents dans un vallon aux alentours.

Mylan Unit III (zone industrielle de Jeedimetla): L'ONG indienne CSE a identifié une usine Mylan, bien qu'elle ne soit pas officiellement enregistrée comme telle, dans le centre industriel de Patancheru-Bollaram qui émet 3 fois plus de déchets dangereux que ce qu'elle n'est autorisée à rejeter.



Centre industriel de Patancheru-Bollaram

Ce site comprend 90 unités de production à Hyderabad qui alimentent un réseau d'effluents dans une station d'épuration, le CETP de Patancheru. Des analyses de 2007 des eaux de traitement ont montré des concentrations en Ciprofloxacine était un million de fois supérieure aux concentrations retrouvées normalement dans des eaux usées³², fruit d'un rejet estimé à 44 kg par jour, l'équivalent de la consommation totale quotidienne d'une population de 44 000 habitants.

Une étude de 2014 a établi que le lac Kazipally, localisé à proximité de Patancheru, hébergeait une grande diversité de gènes de résistance (81 types identifiés) contre « toutes les familles d'antibiotiques les plus courantes » avec une abondance de ces gènes 7 000 fois supérieure à ce qui a été observé dans un lac suédois, où seuls 8 gènes de résistance étaient présents³³.

Ces eaux de traitement affectent Hyderabad puisque elles sont collectées, après ce premier « traitement », par le centre de traitement d'Amberpet situé au centre d'Hyderabad³⁴.

De plus, ce centre industriel a été classé dans la catégorie de « pollution critique » par l'organe de contrôle de la pollution en Inde, le Central Pollution Control Board (CEPI)³⁵.

L'unité Mylan de Visakhapatnam fait partie du complexe pharmaceutique Jawaharlal Nehru Pharma City dont font partie plusieurs unités de production (Aurobindo et Lupin notamment). Les effluents de ce complexe sont rejetés directement en mer par un réseau de tuyaux.

Dr Reddy's Laboratories Ltd



Un rapport commandé par la banque suédoise Nordea stipule que Dr Reddy's possède la plus haute marge de production pour la Ciprofloxacine (sous la marque Ciprolet) avec 509%. Cet antibiotique a été découvert, par une équipe suédoise en 2007, en très grande concentration dans l'unité de traitement des eaux de Patancheru. Dr Reddy's possède des parts de marché principalement au Royaume-Uni et aux États-Unis. En France, une filiale a été créée en 2015, Reddy Pharma SAS. Cela indiquerait que l'entreprise souhaite s'implanter sur ce marché.

L'entreprise formule les produits, ce qui laisse de grandes chances qu'ils soient vendus en gros à partir des unités basées à Hyderabad.

Ses impacts

Unité I (près d'Hyderabad, reliée à l'unité de traitement de Patancheru): selon les informations de l'organisation indienne, CSE, cette unité génère plus de 3 fois le volume de déchets autorisé.

Unité II (près d'Hyderabad): cette unité fabrique des API. Les alentours sont entourés de rigoles de déversement qui descendent vers un « lac » d'effluents.

Unité III (près d'Hyderabad, reliée à l'unité de traitement de Patancheru): selon le CSE, il n'y a pas d'informations disponibles pour cette unité ce qui la rend suspecte car elle devrait être contrôlée par les autorités.



RANBAXY

Ranbaxy Laboratories

Ranbaxy est établie dans 43 pays et vend ses produits dans 150 pays dans le monde. Elle fabrique des intermédiaires de synthèse ainsi que des substances actives (API) qu'elle fournit aussi à des génériqueurs³⁶.

Elle fait à présent partie de Sun Pharma qui opère désormais dans 65 pays et 47 unités de production, devenant de ce fait l'acteur pharmaceutique le plus important d'Inde. Ranbaxy vend des antibiotiques sous sa propre marque en France.

Ses impacts

Ranbaxy fait partie du cluster industriel de Patancheru-Bollaram dont les effluents sont gérés collectivement par le CETP de Patancheru³⁷, système relié au centre de traitement public des eaux d'Amberpet, en plein centre d'Hyderabad. **Comme indiqué dans l'encart ci-dessus, le CETP de Patancheru a été classé en « pollution critique »** et fait l'objet d'analyses inquiétantes.

Orchid Chemicals & Pharmaceuticals



Cette entreprise a un rayonnement international en exportant dans plus de 40 pays³⁸, et prétend être présente, grâce à des joint-ventures et des partenariats, dans plus de 70 pays³⁹. L'entreprise possède une unité de production d'API, trois sites de formulation et trois centres de recherche, tous basés en Inde.

Ses impacts

Des prélèvements d'eau effectués à l'intérieur de son unité de production, située dans une zone industrielle à proximité de Chennai, montrent une **résistance aux antibiotiques totale et très inquiétante**. Cette unité d'Orchid a été approuvée, à plusieurs reprises, par les autorités de régulation des pays importateurs. Mais il est important de noter que les autorisations ne contiennent pas de critères environnementaux. Elle a été inspectée dernièrement en avril 2016 et son autorisation d'export a été renouvelée par l'administration pour les médicaments des États-Unis, l'U.S. FDA⁴⁰. Après cette reconduction d'autorisation, ses parts de marché ont bondi de 13%⁴¹.

Neuland Laboratories Ltd



Neuland se décrit comme un acteur unique sur les ingrédients actifs (elle ne fabrique donc que des API) et comme la source fiable et préférée des principaux laboratoires pharmaceutiques dans le monde. Elle fabrique de la Ciprofloxacine, de la Moxifloxacine et de l'Ofloxacine. Son rapport annuel de 2014-15 stipule qu'elle commercialise environ 40 produits pour 450 entreprises de génériques dans 70 pays, principalement dans les marchés réglementés d'Europe, des États-Unis et du Japon. En 2015, elle tirait 46% de ses revenus d'Europe, 32% d'Amérique du Nord et le reste d'Inde et du Japon.

Ses impacts

Neuland I (Village de Bonthapally, Domudugu): Des employés de Neuland ont indiqué à des observateurs que l'entreprise **enterrait des déchets sur le site en toute illégalité**.

Lupin



C'est une des entreprises à intégration verticale les plus importantes du pays et a généré 2,1 milliards de dollars de revenus, (déclarés dans le rapport annuel de 2016), la plaçant en 3^{ème} position en Inde. Elle annonce être présente dans plus de 100 pays dans le monde avec des activités de production de substances actives et de la formulation. Son siège européen est basé en Suisse, elle possède une filiale au Royaume Uni et en Allemagne⁴². Sa production d'API montre une part importante des antibiotiques (46% des API sont des céphalosporines). Sa production s'opère principalement en Inde (10 unités et 2 au Japon). *Cette entreprise pourrait servir d'approvisionnement pour des antibiotiques vendus en France (voir le paragraphe sur la traçabilité ci-dessous).*

Ses impacts

Près de son unité de production près de Visakhapatnam, au bord d'une zone côtière, les analyses ont montré une **résistance extrême** sur un tuyau d'évacuation (partagé avec Aurobindo et Hetero Drugs) déversant les effluents en mer.

b. Fabricants chinois

La Chine a vu ses exportations de produits pharmaceutiques et de compléments alimentaires rapporter 56 milliards de dollars en 2015, en hausse de 3%. À l'heure actuelle, la Chine est le plus gros exportateur d'API⁴³ dans le monde, fournissant environ 50% des produits sur les marchés⁴⁴ et le premier mondial pour les sels de pénicilline⁴⁵. Plus de 80% des sels sont exportés vers l'Inde⁴⁶, où ils sont alors formulés en produits finis et exportés vers les marchés mondiaux.

Fabricants chinois approvisionnant les entreprises indiennes ou aux États-Unis et en Europe :

- United Laboratories – TUL (Bayannur en Mongolie Intérieure, Chengdu dans la Province du Sichuan, et Zhuhai dans la Province du Guangdong). Exporte vers l'Europe et les États-Unis et approvisionne Zhuhai United Laboratories
- Shandong Lukang (Jining, dans la Province de Shandong)
- North China Pharmaceutical Company – NCPC (Shijiazhuang, dans la Province de Hebei)
- CSPC Pharmaceutical Group (Shijiazhuang, dans la Province de Hebei)
- Sinopharm WeiQida (Datong, dans la Province de Shanxi). Exporte vers l'Inde (le groupe indien Aurobindo détient 10% du capital de Sinopharm WeiQiDa et s'approvisionne en API auprès de celle-ci).
- Harbin Pharmaceutical Group (Harbin, dans la Province de Heilongjiang)
- Tonglian Group (Hulun Buir, en Mongolie intérieure)
- Inner Mongolia Changsheng Pharmaceutical Co. Ltd. – a racheté le site de Shiyao Zhongrun précédemment propriété de CSPC Pharmaceutical (Hohhot, en Mongolie intérieure)

Deux fabricants chinois n'ont pas fait l'objet de rapports de pollution mais d'interdictions d'export en vertu de manquements aux bonnes pratiques de fabrication. Il s'agit de :

- Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. à Taizhou, dans la Province de Zhejiang qui exporte vers l'Europe et les États-Unis, et
- Zhejiang Hisoar à Taizhou qui exporte vers l'Europe et les États-Unis notamment pour Pfizer, BASF, **Sanofi** and Novartis⁴⁷

De nombreux rapports et reportages parus dans les médias chinois font état d'une pollution importante dans les grands centres industriels pharmaceutiques du pays. Parmi ceux-ci 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. 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 « Mauvais médicaments : comment l'industrie pharmaceutique contribue à l'antibiorésistance mondiale »⁴⁸ 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).

c. Fabricants en France

Il existe peu de données spécifiques sur les effluents de production. Seule une thèse de 2015 détaille la situation des usines ainsi que la gestion des effluents⁴⁹.

22% des sites rejettent directement après épuration sur site, sans passer par le système collectif. Les usines de matières premières ne sont qu'à 58% raccordées au système collectif. Cependant, cette thèse se basant sur trois sites, il n'est fait mention d'antibiotiques que sur un des sites (sulfonamides et macrolides), sans avoir

pu réaliser des analyses des eaux pour en déterminer les concentrations. Selon l’auteur de cette thèse, les antibiotiques n’ayant pas de statut de médicament à forte valeur ajoutée, peu d’acteurs français, voire aucun, ne vont synthétiser les substances actives.

Cela confirme la vision d’une chaîne d’approvisionnement en antibiotiques totalement hors du territoire français en ce qui concerne les substances actives mais toujours de l’activité galénique. La formulation des substances actives peut aussi être la source de rejets environnementaux en antibiotiques.



Des habitants de Tikkavanipalem – un village à l’aval de Jawa-harlal Nehru Pharma City vers Viaskhapatnam – s’approvisionnent en eau dans un puits pollué. Bien que le village soit équipé d’un système de traitement de l’eau, de nombreux villageois ne peuvent pas se payer cet accès, qui est de toute façon maintenant hors de service. Les 400 familles de ce village n’ont à présent d’autre choix que de s’approvisionner sur ce puits. Les principaux problèmes rencontrés à cause de l’utilisation de cette eau pour la boisson se trouvent être: saignements et fausse-couches chez les femmes, jaunisse, asthme, problèmes gastro-entériques (surtout chez les enfants), cancer, et un taux de mortalité avec une hausse inexplicable.

3. Traçabilité – des liens entre les produits en France et les sites pollués ?

La traçabilité a été évaluée en vertu des informations publiques disponibles, ou censées l’être via les notices d’informations des médicaments ainsi qu’une base de données européenne, EudraGMDP. Il apparaît une certaine opacité pour faire les liens entre tous les acteurs, ce que nous détaillons ci-dessous.

a. Les données

i. La base européenne EudraGMDP

Peu d’informations sur les importations des acteurs français en provenance d’Inde ou de Chine ne sont renseignées dans cette base de données. Cela peut vouloir dire que les acteurs français n’importent pas et se basent sur les capacités d’approvisionnement d’autres acteurs européens, mais cela peut aussi indiquer un manque de transparence des acteurs français.

Les seuls éléments tangibles sont les entreprises certifiées GMP (leur autorisation en vertu des bonnes pratiques de fabrications – Good Manufacturing Practices ou GMP en anglais) où apparaissent les activités autorisées, comme la fabrication ou l’importation mais il n’est pas indiqué dans ces documents de quelles unités de production ces imports proviennent.

Par exemple, Orchid approvisionne une société grecque, Pharmathen, qui est un fabricant pour certains antibiotiques vendus en France: la Levofloxacin pour Krka, le Méropénème pour Actavis. Mais en regardant la base de données européenne, Pharmathen importe d’Orchid deux autres antibiotiques pour lesquels elle n’est pas renseignée comme fabricant sur les notices françaises, ce qui semble surprenant.

Ainsi, il est important de noter que les informations de cette base sont considérées comme partielles, ce qui ajoute encore plus d’opacité.

Exemple de document officiel renseigné dans EudraGMDP

National Agency for Medicines and Medical Devices
Report No: *NCF/011/RO*

STATEMENT OF NON-COMPLIANCE WITH GMP
Exchange of information between National Competent Authorities (NCAs) of the EEA following the discovery of serious GMP non-compliance at a manufacturer¹

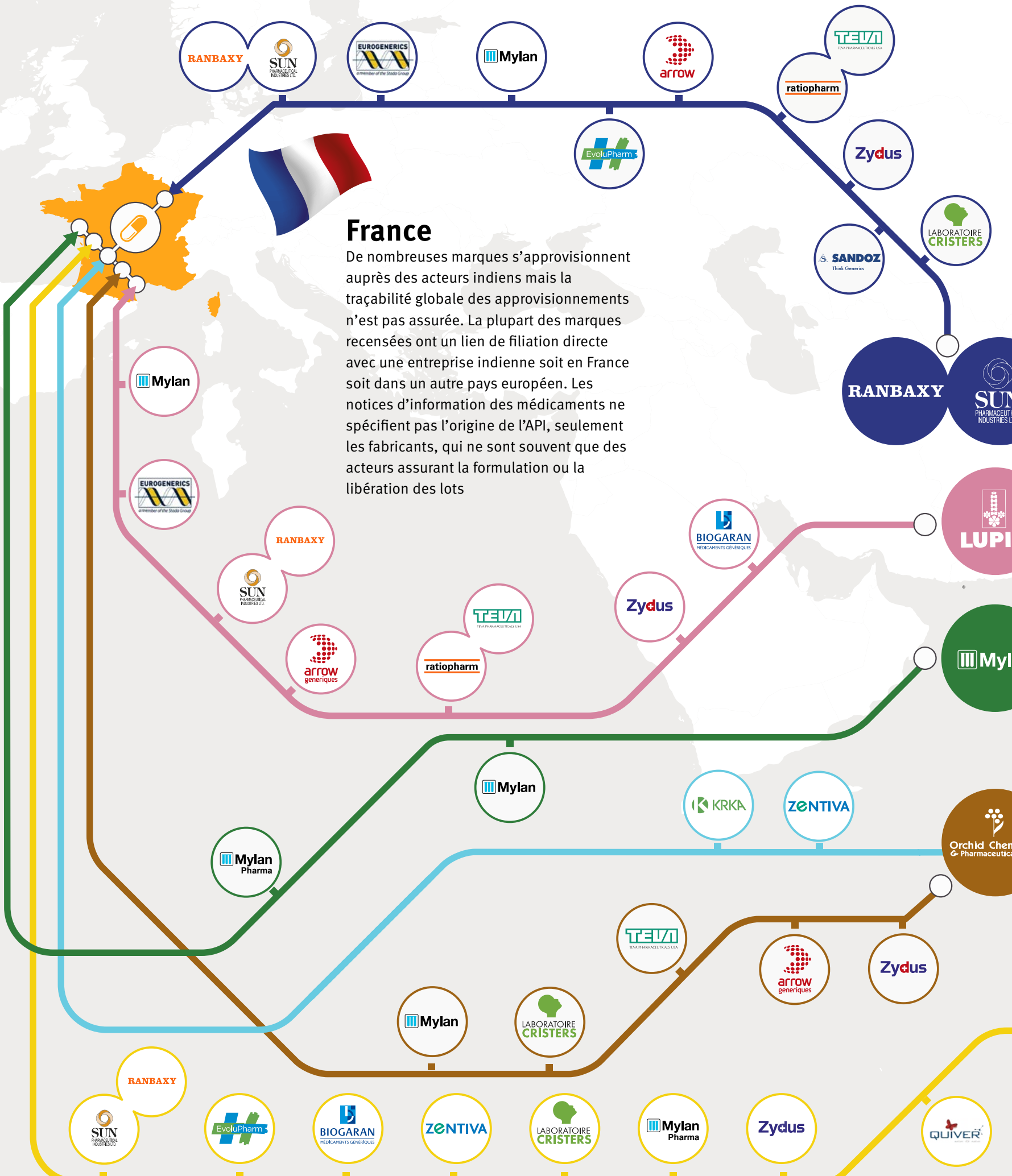
Part 1
Issued following an inspection in accordance with :
Art. 111(7) of Directive 2001/83/EC as amended
The competent authority of Romania confirms the following:
The manufacturer: **ZHUHAI UNITED LABORATORIES CO., LTD**
Site address: **Sanzao Science & Technology Park, National Hi-Tech Zone, Zhuhai, Guangdong, 519040, China**

From the knowledge gained during inspection of this manufacturer, the latest of which was conducted on **2015-04-02**, it is considered that **it does not comply with the Good Manufacturing Practice** requirements referred to in

- The principles of GMP for active substances referred to in Article 47 of Directive 2001/83/EC .

¹ The statement of non-compliance referred to in paragraph 111(7) of Directive 2001/83/EC and 80(7) of Directive 2001/82/EC, as amended, shall also be required for imports coming from third countries into a Member State.

ANTIBIOTIQUES VENDUS EN FRANCE EN PROVENANCE D'INDE



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

ii. La base publique des médicaments

Plus de 400 notices d’antibiotiques ont été analysées et les fabricants indiqués sur celles-ci recensés. Plusieurs fabricants sont souvent référencés, ce qui rend la traçabilité difficile sans avoir les numéros de lots précis. Cependant, cela donne un aperçu des relations commerciales entre différentes entités.

b. Aurobindo (Hyderabad et Visakhapatnam)

Les notices de médicaments permettent d’établir des liens directs entre l’entité en Inde et une filiale européenne. Elle approvisionne directement les marchés européens avec ses propres marques, en France avec Arrow Génériques suite à l’intégration d’Arrow Génériques en 2014 (auparavant aussi avec la marque Actavis dont les médicaments sont retirés ou en cours de retrait du marché mais qui reste une filiale d’Aurobindo). Elle est aussi implantée à Malte via APL Swift Services.

- Directement pour les marques Arrow, Arrow Génériques, Arrow Lab et Quiver (marque pour laquelle Arrow Génériques est le titulaire de l’autorisation de mise sur le marché):

Amoxicilline (Arrow Génériques)
Cefpodoxime (Arrow, Arrow Génériques)
Céfixime axétyl (Arrow)
Ciprofloxacine (Arrow Génériques et Quiver)
Cloxacilline (Arrow)
Lévofloxacine (Arrow Génériques)
Spiramycine/Metronidazole (Arrow)
Céfixime (Arrow)

- Via Actavis :
Ciprofloxacine pour Biogaran, Zentiva/Sanofi et Zydus
Lévofloxacine pour Biogaran, Cristers, Evolupharm, Ranbaxy

- Via APL Swift Service: la Céfixime de Mylan Pharma

CEFPODOXIME ARROW GENERIQUES ENFANTS ET NOURRISSONS 40 mg/ 5 ml, granulés pour suspension buvable est disponible en flacon PEHD, contenance de 100 ml de suspension buvable. Une cuillère-mesure graduée de 5 à 25 kg est fournie dans la bouteille pour un dosage précis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	
Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ↗	
ARROW GENERIQUES 26 AVENUE TONY GARNIER 69 007 LYON	
Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché ↗	
ARROW GENERIQUES 26 AVENUE TONY GARNIER 69 007 LYON	
Fabricant ↗	
MILPHARM LIMITED ARES BLOCK, ODYSSEY BUSINESS PARK, WEST END ROAD, SOUTH RUISLIP, HA4 6QD. ROYAUME UNI	
Ou APL SWIFT SERVICES (MALTA) LIMITED HF26, HAL FAR INDUSTRIAL ESTATE, HAL FAR, BIRZEBBUGIA, 99G 3000 MALTE	
Qu'est-ce que CEFPODOXIME ARROW LAB 100 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ? Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé. Boîte de 10, 50 ou 100.	
Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent	
Titulaire	
ARROW GENERIQUES 26 AVENUE TONY GARNIER 69007 LYON	
Exploitant	
ARROW GENERIQUES 26 AVENUE TONY GARNIER 69007 LYON	
Fabricant	
IDIFARMA DESARROLLO FARMACEUTICO S.L. POL IND MOCHOLI PLAZA CEIN 5 – NAVE B-14 31110 NOAIN (NAVARRA) ESPAGNE	

Extraits des notices des trois médicaments pour lesquels Arrow Génériques est titulaire de l’autorisation de marché

c. Orchid (Alanthur)

Les notices de médicaments permettent d’établir des liens directs entre l’entité en Inde et une filiale européenne au Royaume Uni, Orchid Europe qui est fabricant de :

- Céfixime pour Arrow Génériques, Mylan, Teva et Zydus ;
- Cefpodoxime pour Cristers ;
- Céfuroxime pour Teva.

d. Dr Reddy’s (Hyderabad)

La base de données EudraGMP indique un approvisionnement de plusieurs entités européennes mais sont insuffisantes pour établir des liens pour les antibiotiques (voir ci-dessous le paragraphe sur les zones d’ombre).

e. Lupin (Visakhapatnam)

La base de données EudraGMP indique un approvisionnement de Lupin au Royaume-Uni (une filiale) qui est fabricant de Cefpodoxime pour Arrow Génériques, Laboratoires Eurogénériques (EG), Mylan, Ranbaxy, Ratiopharm/Teva, Teva, Zydus et Biogaran.

Une notice de médicament indique clairement Lupin en Inde comme fabricant : le ceftriaxone de Mylan.

Qu'est-ce que CEFPODOXIME ARROW 100 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ? Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé. Boîte de 10 comprimés.
Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent
Titulaire
ARROW GENERIQUES 26, avenue Tony Garnier 69007 Lyon
Exploitant
ARROW GENERIQUES 26 AVENUE TONY GARNIER 69007 LYON
Fabricant
LUPIN (EUROPE) LIMITED SUITE 1, VICTORIA COURT; BEXTON ROAD; KNUTSFORD CHESHIRE WA16OPF ROYAUME UNI
ou
ARROW GENERIQUES 26 AVENUE TONY GARNIER 69007 LYON

Qu'est-ce que CEFTRIAXONE MYLAN 1 g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV, SC) et contenu de l'emballage extérieur ?
Ce médicament est un antibiotique antibactérien de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de 3 ^{ème} génération et se présente sous forme de poudre et solvant pour solution injectable (IV, SC). Boîte de 1,5 ou 10 flacons.
<u>Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent</u>
<u>Titulaire</u>
MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 SAINT PRIEST
<u>Exploitant</u>
MYLAN SAS 117, allée des Parcs 69800 SAINT PRIEST
<u>Fabricant</u>
LUPIN LABORATORIES LTD 202 NEW INDUSTRIAL AREA N°2, MANDIDEEP 462046 DISTRICT RAISEN, MADHYA PRADESH INDIA ou HIKMA FARMACEUTICA LDA. ESTRADA NACIONAL N°9, CRUZAMENTO DE VILA VERDE FERVENÇA, 2710 SINTRA PORTUGAL

*Extrait de la notice
d'un produit de
Mylan à base de
ceftriaxone*

f. Mylan (Hyderabad et Visakhapatnam)

Plusieurs unités de production sont sur la zone d’Hyderabad et de Visakhapatnam (1 seule à Mumbai et 1 en Chine, toutes deux ne sont pas accréditées pour le marché européen) et il semble donc logique de penser que Mylan France importe de ses sites à Hyderabad les substances actives ou les médicaments formulés. Les antibiotiques vendus en France sous la marque Mylan et Mylan Pharma sont :

- Amoxicilline
- Amoxicilline/Acide clavulanique
- Céfadroxil
- Céfépime
- Cefpodoxime (sous marque Mylan uniquement)
- Ceftriaxone (aussi fabriquée par Lupin, voir ci-dessus)
- Céfuroxime axetil
- Ciprofloxacine
- Clarithromycin (sous marque Mylan Pharma uniquement)
- Lévofloxacine
- Nifuroxazide
- Norfloxacine
- Ofloxacine (sous marque Mylan uniquement)
- Pipéracilline/Tazobactam
- Roxithromycine
- Spiramycine/Metronidazole
- Vancomycine
- Ceftazidime
- Moxifloxacine
- Céfixime (sous marque Mylan uniquement)

g. Neuland

Approvisionne Zentiva, filiale de Sanofi pour la production de médicaments génériques, en République Tchèque en Ofloxacine et en Ciprofloxacine qui fabriquerait ces antibiotiques pour le marché français selon les notices d’informations des médicaments. Elle approvisionne aussi une société grecque en Lévofloxacine, Pharmathen, qui est enregistré comme fabricant pour un antibiotique à base de cette substance active pour Krka.

h. Ranbaxy Laboratories Ltd

Ranbaxy possède sa propre marque et sa filiale irlandaise est recensée comme fabricant pour certains des produits de sa marque :

- Amoxicilline
- Azithromycine
- Céfuroxime (axetil)
- Ciprofloxacine
- Clarithromycine
- Imipénem/Cilastine
- Ofloxacine

Elle apparaît aussi sur les notices d’autres marques :

- Azithromycine : Arrow, Evolupharm
- Céfuroxime (axetil) : Laboratoires Eurogénériques (EG), Ratiopharm/Teva
- Ciprofloxacine : Evolupharm
- Clarithromycine : Laboratoires Eurogénériques (EG), Zydus
- Imipénem/Cilastine : Mylan
- Ofloxacine : Cristers, Laboratoires Eurogénériques (EG), Sandoz

L’entreprise semble avoir des liens particuliers avec l’entreprise française Centre Spécialités Pharmaceutiques (systématiquement renseignée comme fabricant pour les mêmes médicaments que Ranbaxy), autorisés en France à ne faire que du packaging secondaire avec de gros volumes importés d’Asie (81% des volumes totaux)⁵⁰.

i. Des zones d’ombre

Beaucoup de ces entreprises n’ont pas d’antibiotiques vendus sous leurs propres marques en France, mais pourrait servir d’approvisionnement pour des antibiotiques vendus en France. Les informations disponibles ne rendent pas possible l’identification complète des fabricants d’API. Des liens entre des fabricants en Inde et des fabricants recensés sur les notices d’informations des médicaments sont indiquées dans la base EudraGMDP mais sans préciser l’API concernée.

Par exemple, Aurobindo fournit Pharmathen en Grèce en Céfuroxime mais ce fabricant n’est pas référencé dans la liste des fabricants pour les produits à base de cette substance active vendue en France. À l’inverse, Lupin fournit Sofarimex au Portugal mais aucun antibiotique ne serait concerné, puisque l’autorisation européenne pour ce laboratoire n’en fait pas mention.

D’autres liens seraient à éclaircir pour ces fabricants et les autres mentionnés dans ce rapport si les données de la base EudraGMDP étaient fiables et plus complètes.

4. Achats publics et achats durables

a. Acteurs industriels dans les achats publics des établissements de soins

Il ne s’agit pas ici de faire une analyse exhaustive, qui serait de toute façon impossible, de l’ensemble des acteurs industriels dans les achats publics. Ainsi, il ne sera principalement question que de refléter que ces acteurs sont bien présents dans les achats publics, notamment Arrow Génériques. Plusieurs marchés ont pu être obtenus grâce à une recherche documentaire :

- Informations précises sur les médicaments de l’offre : Centre Hospitalier de Provins nous renseigne précisément sur les antibiotiques commandés à Arrow Génériques en mai 2015⁵¹: Amoxicilline, Céfixime, Clarithromycine, Azithromycine, Ofloxacine, Ciprofloxacine, Norfloxacine. Nous y retrouvons Mylan aussi pour des antibiotiques, EG Laboratoires, Panpharma, Sandoz ou encore Sanofi.
- Informations suffisantes pour savoir que ce sont des antibiotiques : CHU de Caen (d’autres marques d’antibiotiques que celles d’Aurobindo sont également concernées)⁵².

D’autres établissements semblent avoir Aurobindo comme fournisseur (Centre Hospitalier de Pontoise⁵³, le centre Hospitalier Intercommunal André Grégoire de Montreuil⁵⁴ ou l’Hôpital Simone Veil d’Eaubonne-Montmorency⁵⁵) et cela concerne certainement d’autres établissements (comme le Centre Hospitalier de Saint Amand Montrond⁵⁶) d’autant qu’Arrow prétend être le génériqueur préféré des établissements de soin.

Les différents fabricants identifiés comme ayant une part de responsabilité dans des pollutions récurrentes et le développement de résistances bactériennes se retrouvent en bonne position dans des procédures d’achats publics, bien que des dispositions soient possibles pour favoriser les acteurs d’un développement vraiment durable et donc des achats durables.

b. Clauses dans les achats publics

Plusieurs outils sont suggérés pour prendre en compte la dimension environnementale dans les achats publics, mais ne semblent pas appropriés ou adaptés aux besoins des acheteurs qui se retrouvent sans lignes directrices claires pour mettre en application des achats durables pour les antibiotiques.

En premier lieu, la certification ISO (ou son équivalent européen EMAS) est mise en avant dans le document de lignes directrices pour des achats durables dans les établissements de soin en France⁵⁷. Cependant la certification ISO 14001 n’est pas adaptée pour faire d’analyse des acteurs industriels. D’importantes informations comme les mesures de traitement des rejets et des déchets, avec au moins l’engagement de tendre vers le rejet d’effluents sans substances actives n’est pas intégré à ce système de certification. C’est d’autant plus important pour les fabricants d’antibiotiques alors qu’il semble difficile de déterminer des concentrations sans effets sur les communautés bactériennes et que les traitements des stations d’épuration n’ont pas la même efficacité selon les substances actives. La sélection de résistance pourrait même s’opérer à de très faibles doses de l’ordre de quelques nanogrammes par litre⁵⁸, concentrations rencontrées dans certains compartiments aquatiques.

D’autres acteurs poussent à l’adoption de l’indice PBT⁵⁹. Avec ce système analytique, beaucoup d’antibiotiques présentent un risque environnemental de toxicité sur les organismes aquatiques qui ne peut

être exclu. Cependant cela ne prend pas en compte la notion de potentiel de résistance aux antibiotiques.

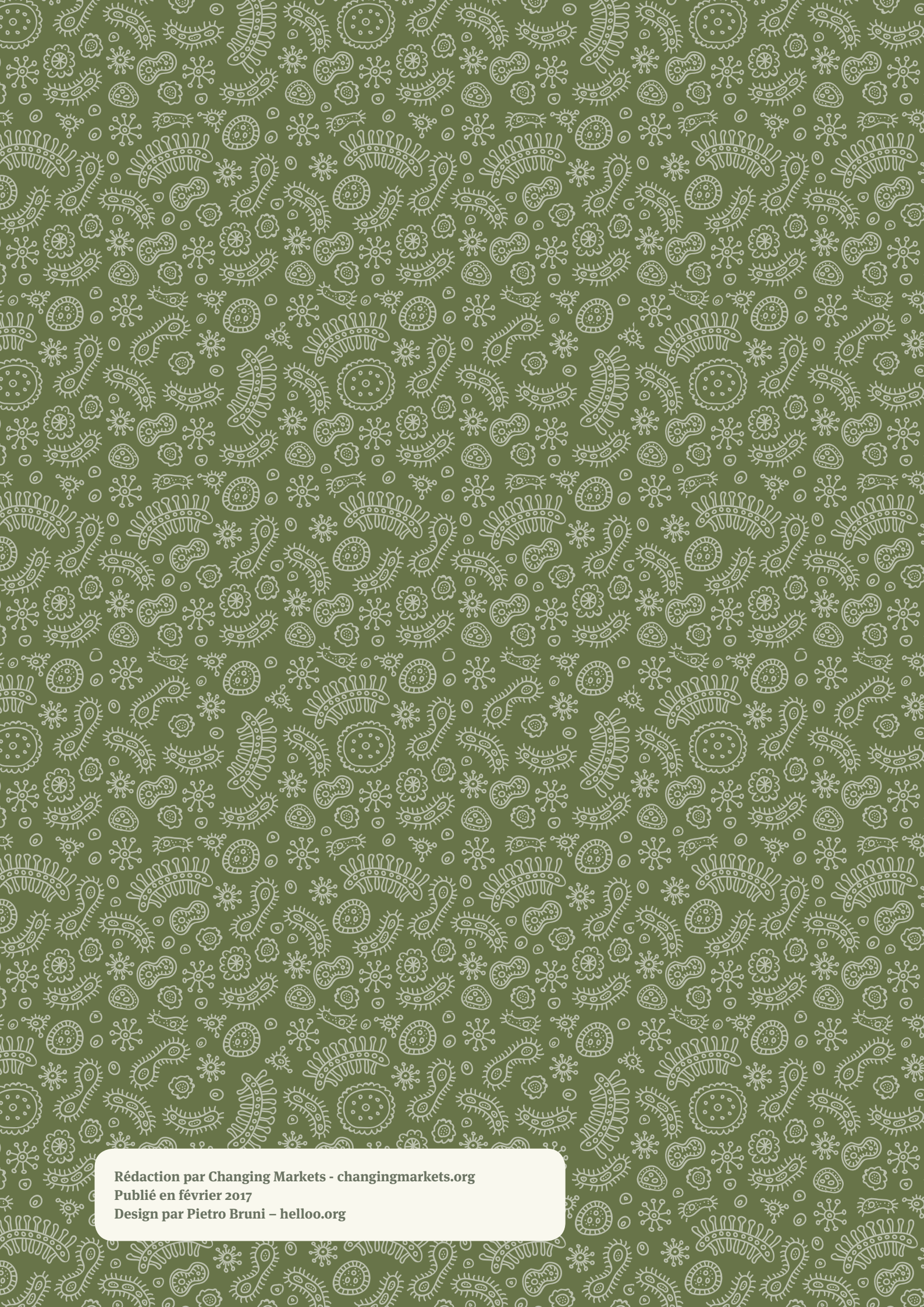
Afin de répondre à l’urgence de l’antibiorésistance seul un plan d’action permettant de responsabiliser les industriels et d’accroître la transparence agira comme un levier réellement efficace.

c. Plan d’action

Mettre en place un audit global des acteurs de la chaîne d’approvisionnement en antibiotiques, à l’instar de ce qui a été fait en Suède⁶⁰, avec les éléments suivants, visant à accroître la transparence pour réduire la pollution industrielle pharmaceutique :

- Établir une liste d’exclusion des acteurs cités dans ce document en vertu de la réalité de leurs pratiques actuelles. Les titulaires d’autorisations de mise sur le marché doivent aussi permettre d’identifier les acteurs tout au long de la chaîne d’approvisionnement. Les services de santé en Écosse se sont récemment engagés à être attentifs aux acteurs qui peuvent remplir les conditions d’obtention de marchés sur la base de préoccupations environnementales⁶¹.
- Questionner l’ensemble des acteurs pharmaceutiques sur la gestion des rejets liquides qu’ils produisent et les concentrations en substances actives d’antibiotiques que ces rejets contiennent tout au long de la chaîne d’approvisionnement pour permettre d’identifier ceux qui contribuent à la propagation de l’antibiorésistance du fait de leurs pratiques polluantes.
- Demander à l’industrie pharmaceutique de responsabiliser sa chaîne d’approvisionnement et accroître la transparence sur l’origine des antibiotiques, notamment avec la mise en place d’un code de responsabilité des fournisseurs accessible aux établissements de soins.
- Soutenir l’intégration de critères environnementaux dans les bonnes pratiques de fabrication (GMP), mesure de pragmatisme étant donné que ces pratiques font l’objet d’inspections de conformité des sites de production, y compris de pays tiers.

1. http://ansm.sante.fr/content/download/91197/1145143/version/1/file/Inspection_Synthese_Amoxicilline_Juillet-2016.pdf
2. Healio - Infectious Disease News, 04.08.2016, Experts call for response to antibiotic resistance similar to AIDS, <http://www.healio.com/infectious-disease/antimicrobials/news/in-the-journals/%7Bb6b3b210-d5b2-44df-990a-3fb39bf2dac1%7D/experts-call-for-response-to-antibiotic-resistance-similar-to-unaid>
3. G20 Leaders' Communiqué, 06.09.2016, <http://en.people.cn/n3/2016/0906/c90000-911018.html>
4. Communiqué de presse: Réunion de haut niveau sur l'antibiorésistance <http://www.un.org/pga/71/2016/09/21/press-release-hl-meeting-on-antimicrobial-resistance/>
5. Liu et al, novembre 2015, Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study, The Lancet, [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00424-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00424-7/abstract)
6. UN Dispatch, 08.08.2016, Did farming practices in China create an antibiotic-resistant bacteria that's spreading round the world? <http://www.undispatch.com/farming-practices-china-create-antibiotic-resistant-bacteria-thats-spreading-around-world/>
7. Irrgang, Roschanski et al., juillet 2016, Prevalence of mcr-1 in E. coli from Livestock and Food in Germany, 2010–2015, PLOS One, <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371%2Fjournal.pone.0159863>
8. Santé Publique France, op. cit.
9. 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>
10. 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/eso481432); 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>; 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); 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>
11. [http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/\(offset\)/2](http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/(offset)/2)
12. Rapport du groupe de travail special pour la preservation des antibiotiques: Tous ensemble, sauvons les antibiotiques (http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_antibiotiques.pdf)
13. <http://www.mylan.fr/fr-fr/le-groupe-mylan/mylan-en-france>
14. http://www.tevapharm.com/files/country/europe/teva_in_france_facts_and_figures_facts_and_figures.pdf
15. Ouest-France du 7 novembre 2013: <http://www.ouest-france.fr/bretagne/le-leader-franco-allemand-panpharma-la-sante-1701701>
16. U.S. International Trade Commission, 2007, The Emergence of India's Pharmaceutical Industry and Implications for the U.S. Generic Drug Market, <https://www.usitc.gov/publications/332/EC200705A.pdf>
17. Financial Times, 09.09.2015, Indian drugs: Not what the doctor ordered, <http://www.ft.com/cms/s/0/de0ca3f4-5581-11e5-97e9-7f0bf5e7177b.html#axzz3xtlnK4hw>
18. Deutsche Bank, 2008, India's pharmaceutical industry on course for globalisation, https://www.dbresearch.com/PROD/CIB_INTERNET_EN-PROD/PROD000000000224095.pdf
19. 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 Nordea Asset Management, mars 2016, Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India (report researched and prepared by Changing Markets and Ecotorm) <http://www.nordea.com/en/responsibility/responsible-investments/responsible-investments-news/2016/New%20report%20on%20pharma%20industry%20in%20India.html>. Changing Markets, octobre 2016, Superbactéries dans la chaîne d'approvisionnement : comment la pollution des usines d'antibiotiques en Chine et en Inde alimente la hausse des infections antibiorésistantes, http://epha.org/wp-content/uploads/2016/10/RapportSuperbacteries_FR.pdf
20. Rapport Annuel 2016 d'Aurobindo, <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>
21. <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>
22. Bloomberg, Actavis to sell some European operations to Aurobindo Pharma, 18.01.2014, <http://www.bloomberg.com/news/articles/2014-01-18/actavis-to-sell-some-european-operations-to-aurobindo-pharma>
23. La position d'Aurobindo pourrait être renforcée considérablement par le rachat des parts et des activités de TEVA Generics, pour lesquelles Aurobindo a émis une offre d'1 milliards de dollars en août 2016. Voir: The Economic Times, Aurobindo, Intas in race for \$1 billion buyout of Teva UK, submit binding offers, 29.08.2016 <http://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/aurobindo-intas-in-race-for-1-billion-buyout-of-teva-uk-submit-binding-offers/articleshow/53902633.cms>
24. Times of Malta, 21.02.2008, Indian Pharma Company to set up shop in Malta, <http://www.timesofmalta.com/articles/view/20080221/local/indian-pharma-company-to-set-up-shop-in-malta.197233>
25. <http://www.laboratoire-arrow.com/en-savoir-plus-sur-arrow/>
26. La production primaire concerne la fabrication des principes actifs (API) et la secondaire fait référence à la formulation du médicament
27. Agenzia Italiana del Farmaco, 20.01.2016, Autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «Ciprofloxacina Aurobindo», http://www.gazzettaufficiale.it/atto/vediMenuHTML;jsessionid=mSiSMCvDHgHzbBHtkIXSVQ_ntc-as1-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-02-10&atto.codiceRedazionale=16A00750&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario
28. Voir la base de données EudraGMP de l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency-EMA): <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do;jsessionid=R1iSNkFPcoNoVQnssdpQbnXiddFBWOTbWbb9hCxAsMEJth9nEf2!-1163350511>
29. Nordea Asset Management, mars 2016, Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India (report researched and prepared by Changing Markets and Ecotorm) <http://www.nordea.com/en/responsibility/responsible-investments/responsible-investments-news/2016/New%20report%20on%20pharma%20industry%20in%20India.html>.
30. <http://www.mylan.com/-/media/mylancom/files/013012%20api%20facilities.pdf>
31. <http://www.laboratoire-arrow.com/en-savoir-plus-sur-arrow/>
32. 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/eso481432)
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. Gothwal, R. and Shashidhar, 2016, Occurrence of High Levels of Fluoroquinolones in Aquatic Environment due to Effluent Discharges from Bulk Drug Manufacturers, J. Hazard. Toxic Radioact. Waste, 10.1061/(ASCE)HZ.2153-5515.0000346
35. <http://cpbc.nic.in/divisionsofheadoffice/ess/Patancheru-Bollaram.pdf>
36. <http://www.sunpharma.com/Investors/Archives/Annual-Reports/44218/0/A%20global%20commitment%20towards%20quality%20and%20patients>
37. Le CETP est un système de traitement collectif qui reçoit les effluents de différentes industries avoisinantes sans traitement sélectif approprié selon la nature de l'effluent
38. Orchid Pharma Rapport Annuel 2015: http://www.orchidpharma.com/downloads/annualreports/orchid_ar_15.pdf
39. Orchid Pharma site internet: http://www.orchidpharma.com/abt_overview.aspx
40. In-Pharma Technologist, 11.04.2016, Orchid Pharma antibiotic API plant passes U.S. FDA inspection <http://www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/Orchid-Pharma-antibiotic-API-plant-passes-US-FDA-inspection>
41. DNA India, 11.04.2016, Orchid Pharma surges over 13% after receiving USFDA's inspection report <http://www.dnaindia.com/money/report-orchid-pharma-surges-over-13-after-receiving-usfda-s-inspection-report-2200815>
42. <http://www.lupin.com/index.php>
43. Pharm Tech, The Weaknesses and Strengths of the Global API Market, 06.03.2013, <http://www.pharmtech.com/weaknesses-and-strengths-global-api-market>
44. Fierce Pharma, 30.08.2016, China drug exports to U.S. rise but companies struggle with quality <http://www.fiercepharma.com/manufacturing/china-drug-exports-to-u-s-rise-but-companies-struggle-quality>
45. The Pharma Letter, China's API industry is leading world production says new report, 05.06.2014 <http://www.thepharmaletter.com/article/china-s-api-industry-is-leading-world-production-says-new-report>
46. U.S. China Economic and Security Review Commission, April 2010, Potential Health & Safety Impacts from Pharmaceuticals and Supplements Containing Chinese-Sourced Raw Ingredients http://origin.www.uscc.gov/sites/default/files/Research/NSD_BIO_Pharma_Report--Revised_FINAL_for_PDF--14_%20April_2010.pdf
47. 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 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
48. Zhejiang Hisoar website: <http://en.hisoar.com/page/gsjj/index.php>
49. http://www.csp-epl.com/CSP_WEB/FR/carte.awp?P1=Carte-Import-Export
50. http://www.ch-provins.fr/CH_PROVINS_INTERNET/Ressources/FCKfile/MARCHES_CONCLUS_EN_2015_PUBLICATION.pdf
51. <https://www.chu-caen.fr/marches-public.php>
52. <http://www.ch-pontoise.fr/wp-content/uploads/2016/03/MARCHES-FOURNITURE-PAR-TRANCHES-2015.pdf>
53. <https://www.achat-hopital.com/xmarches/Fournisseur/displayArticle.do?type=downloadArticle&idArticle=47>
54. <http://www.hopital-simoneveil.fr/uploads/doc/Marches-conclus-en-2015.pdf>
55. <http://www.ch-stamand.fr/fichiers/Liste%20marches%202012.pdf>
56. http://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/daj/marches_publics/oeap/gem/achats_durables_produits_sante/achats_durables_produites_sante.pdf
57. Sandegren L., Selection of antibiotic resistance at very low antibiotic concentrations. Ups J Med Sci 2014 May 3;119(2):103-7
58. http://www.janusinfo.se/Global/Miljo_och_lakemedel/Miljobroschyr_2014_engelsk_webb.pdf
59. Larsson et al. Transparency throughout the production chain – a way to reduce pollution from the manufacturing of pharmaceuticals? Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2009; DOI: [10.1016/j.vrtph.2009.01.008](https://doi.org/10.1016/j.vrtph.2009.01.008)
60. <https://theferret.scot/nhs-scotland-review-drug-superbugs/>



Rédaction par Changing Markets - changingmarkets.org
Publié en février 2017
Design par Pietro Bruni - helloo.org