

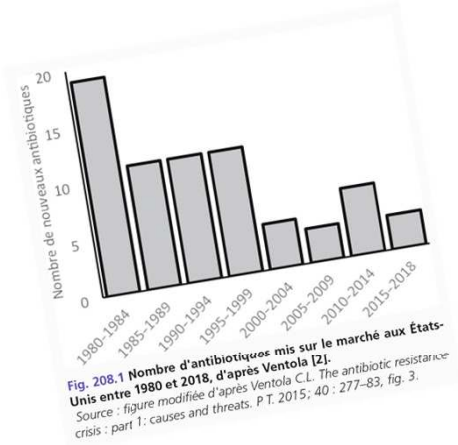


Antibiorésistance et industrie pharmaceutique

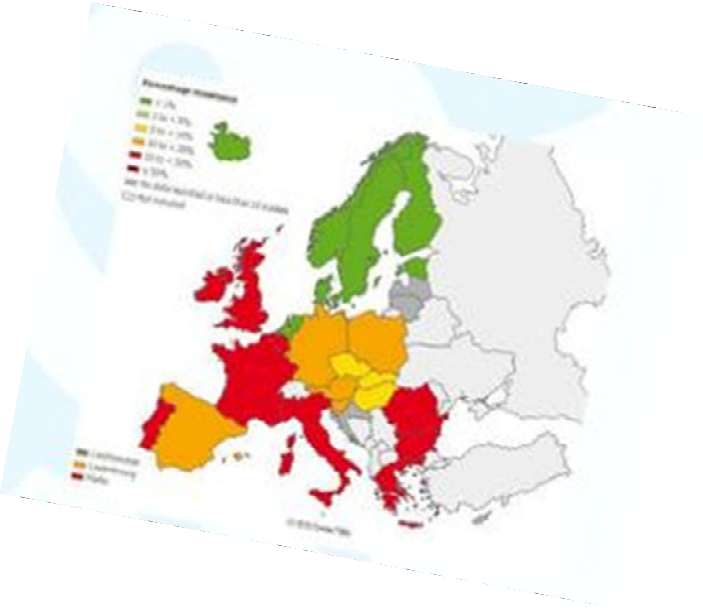
Dr Véronique Mondain
Infectiologie CHU de Nice
30 06 2021

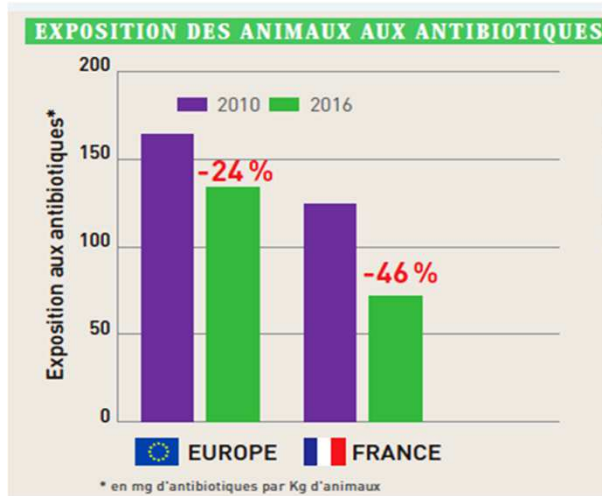


30% Antibiothérapies inutiles
30% Antibiothérapies inappropriées ?

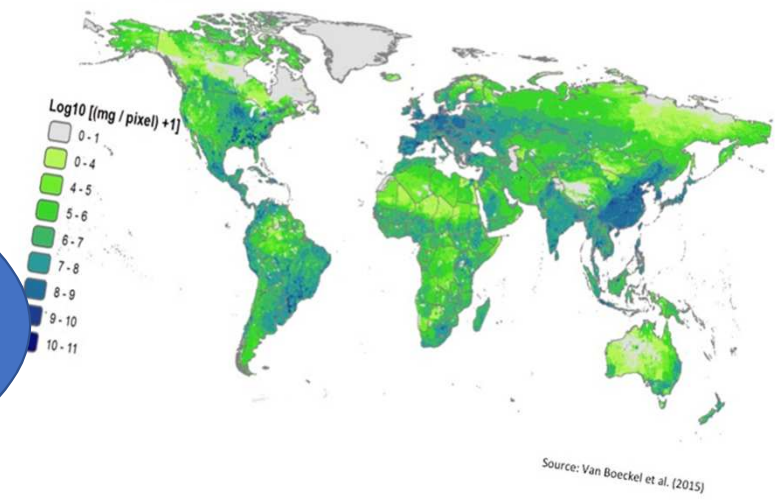


LES ANTIBIOTIQUES C'EST PAS AUTOMATIQUE





**Rapports OMS
Antibiorésistance
2015**





+65%

d'antibiotiques consommés
dans le monde
entre 2000 et 2015

A large, rusted metal pipe is shown discharging a thick, brown, turbid liquid into a river. The pipe is heavily corroded and has a jagged, uneven surface. The liquid being discharged is dark and foamy, suggesting it contains organic matter or chemicals. The river water is also dark and turbulent where the pipe enters. The surrounding area is a mix of green grass and some small plants. In the background, there are some buildings and a fence, indicating an industrial or urban setting.

**Antibiorésistance et
industrie pharmaceutique**



31 mg/L

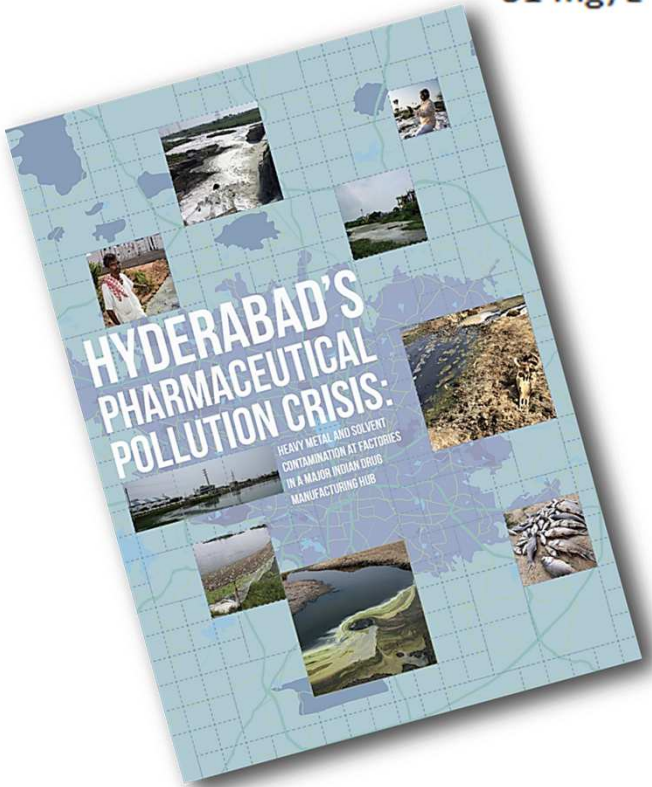


0,5 à 3,7 mg/L

Pollution from drug manufacturing: review and perspectives

D. G. Joakim Larsson

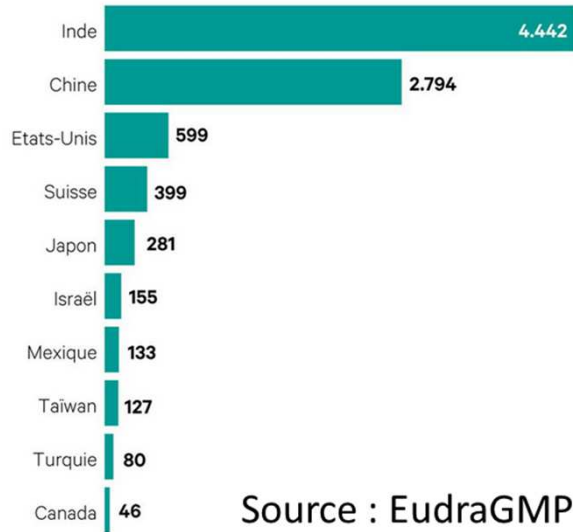
Institute of Biomedicine, The Sahlgrenska Academy, The University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden



[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

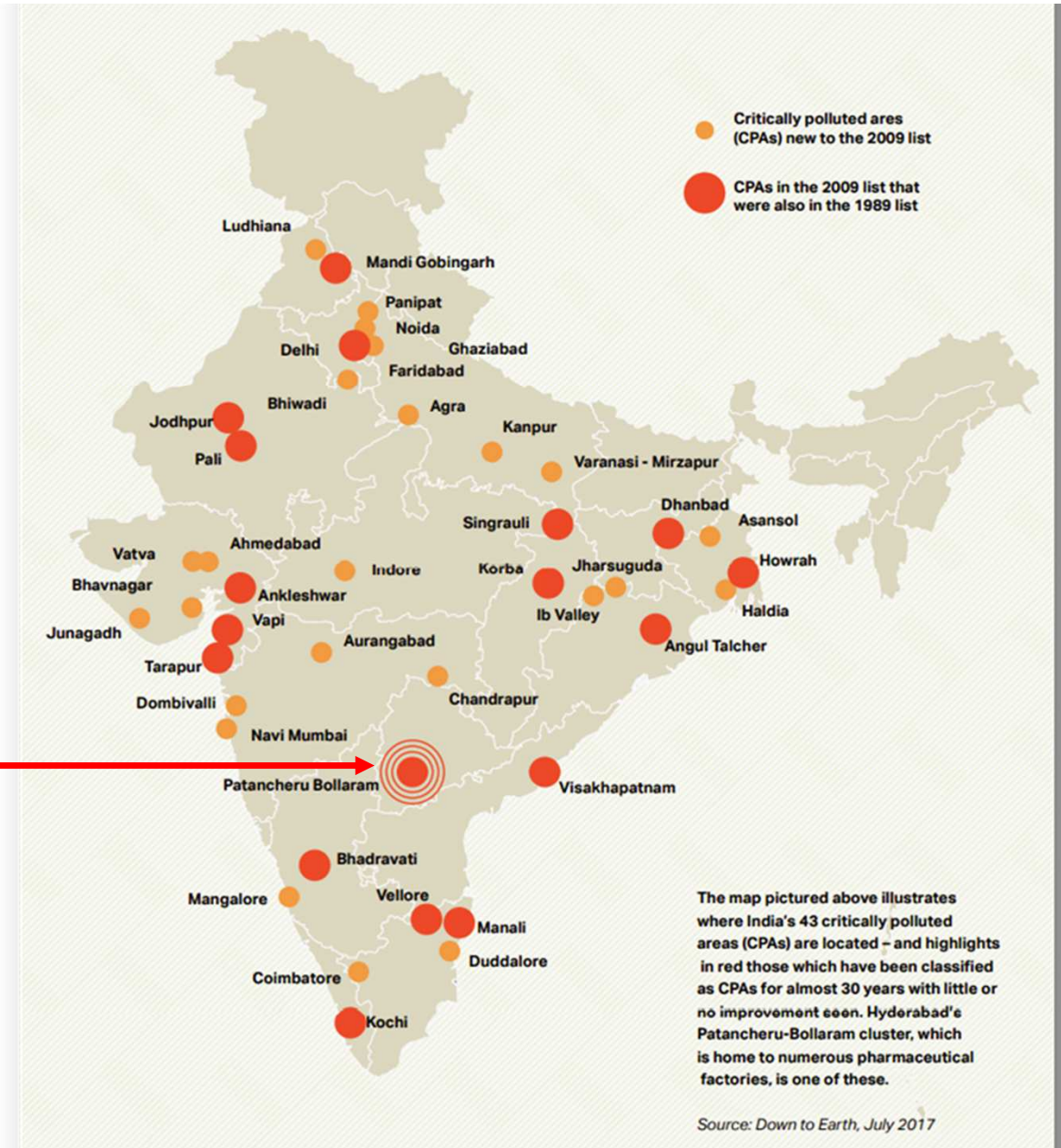
En nombre de sites de production de substances pharmaceutiques actives

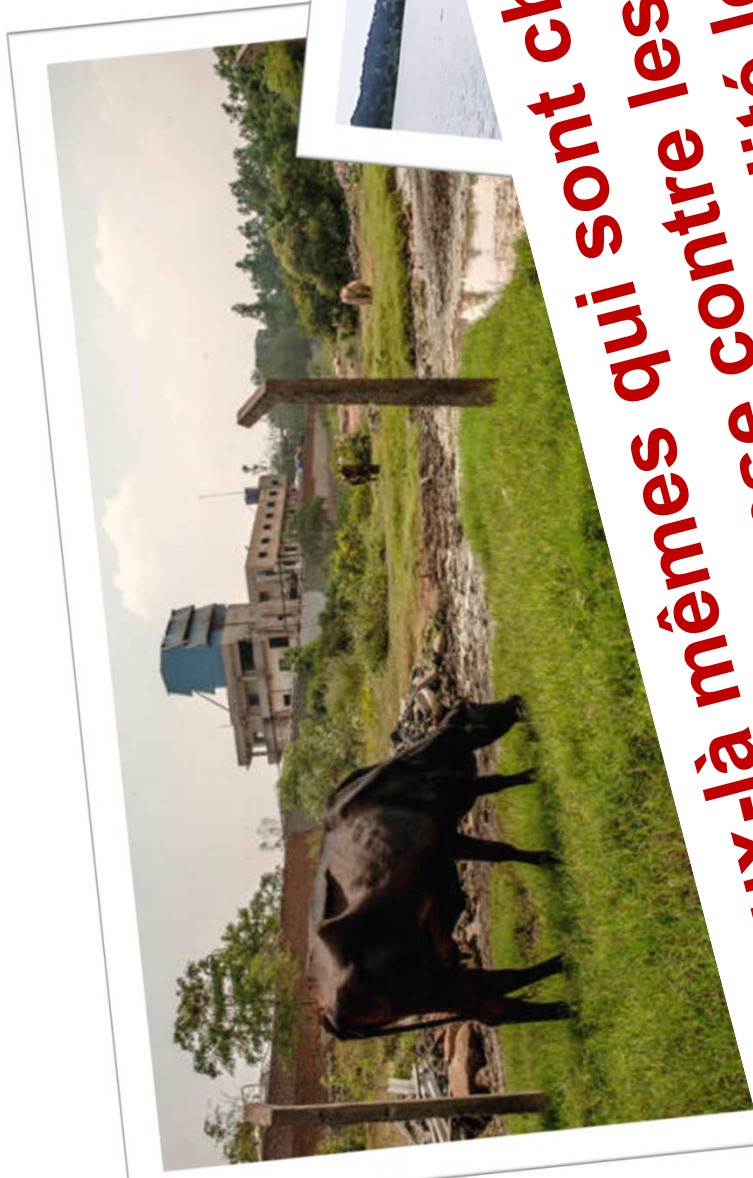


Source : EudraGMP

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

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





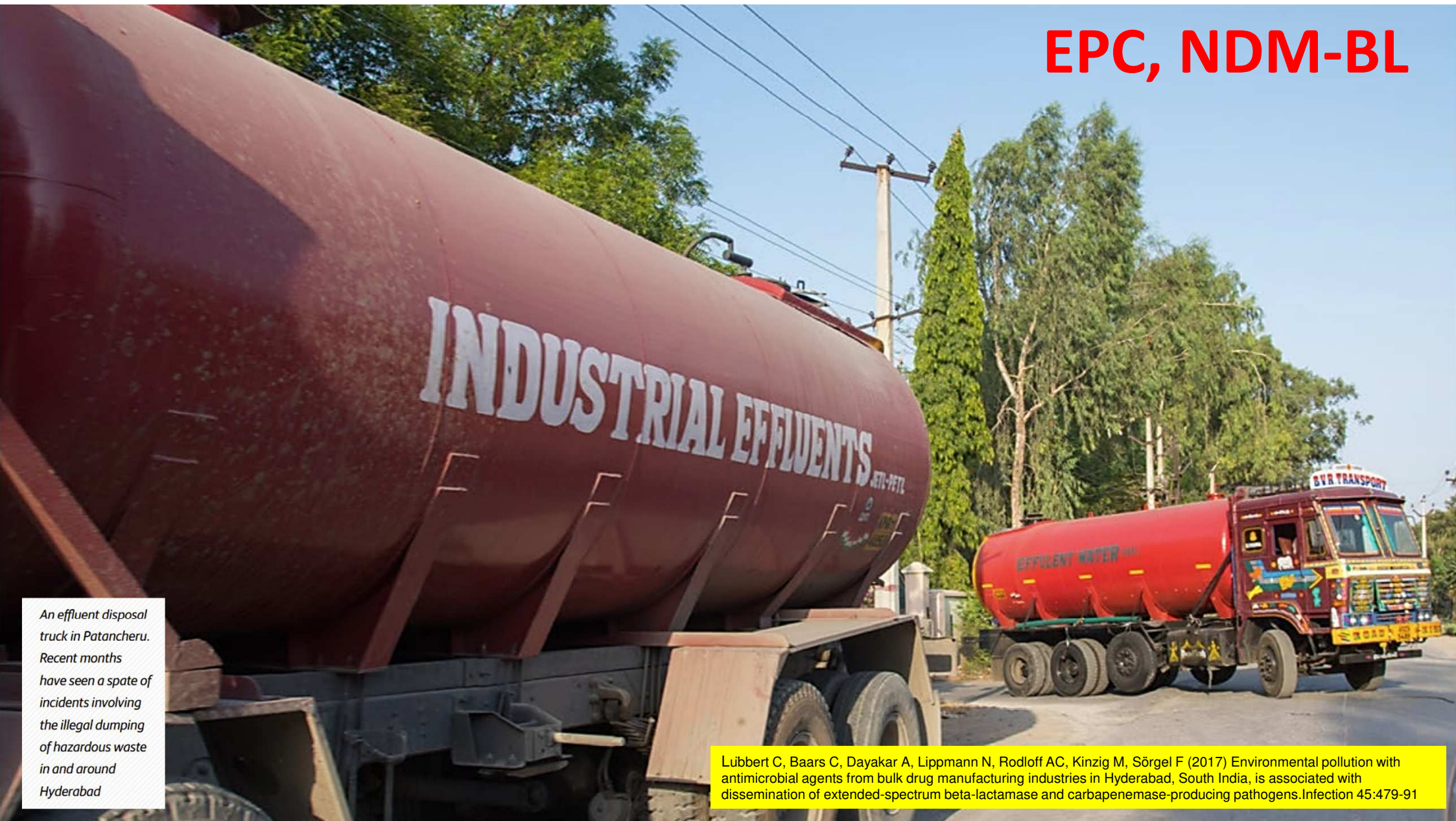
Ceux-là mêmes qui sont chargés de fabriquer nos outils de défense contre les infections bactériennes accélèrent en réalité leur obsolescence...





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

EPC, NDM-BL



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

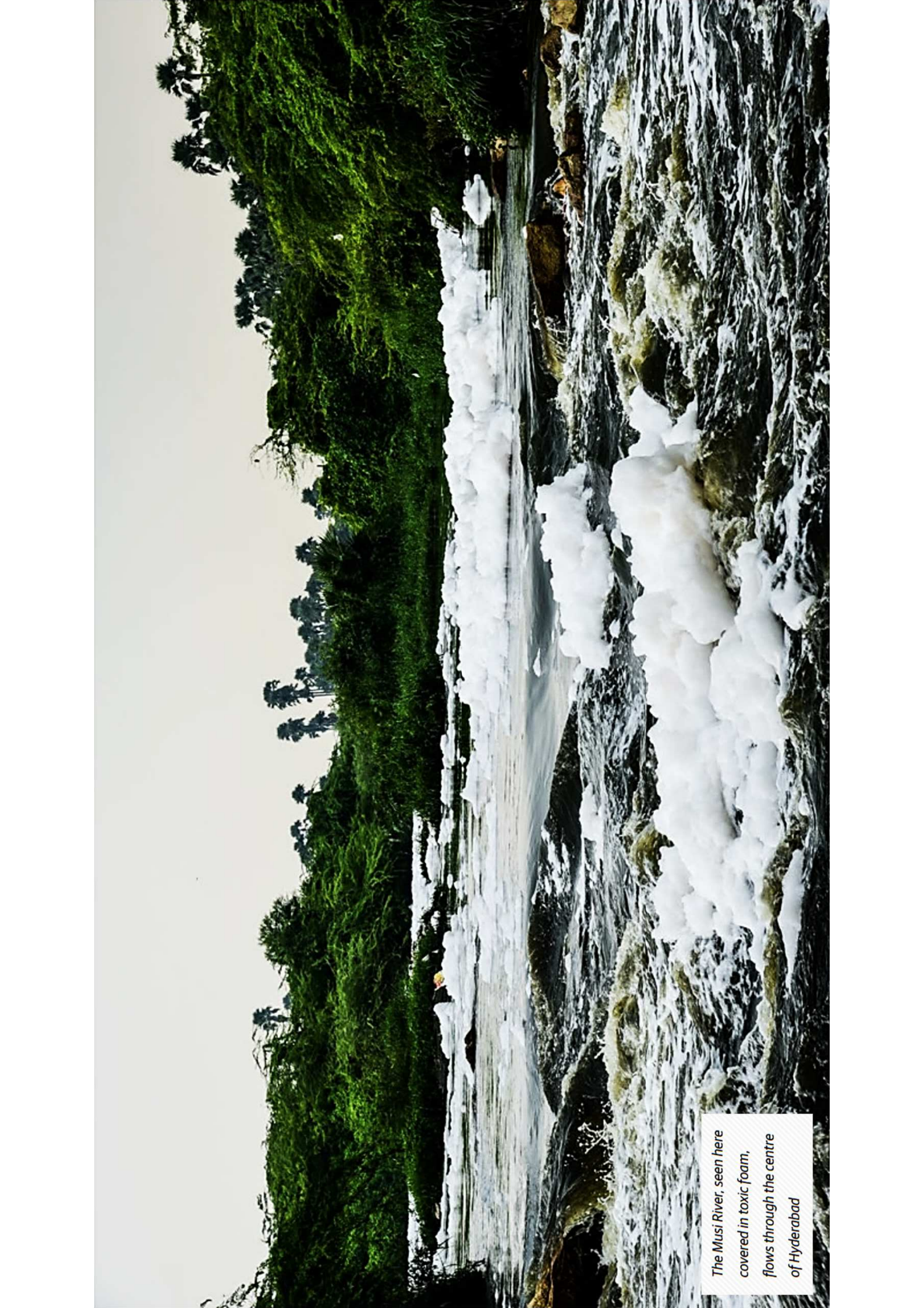
Lübbert C, Baars C, Dayakar A, Lippmann N, Rodloff AC, Kinzig M, Sörgel F (2017) Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens. *Infection* 45:479-91



**« TOUTES les grandes usines sont équipées d'un ZLD »
selon le Telangana State Pollution Control Board**



*Closeup of foam in
the Musi River in
Hyderabad*



The Musi River, seen here covered in toxic foam, flows through the centre of Hyderabad

Aucune recommandation au monde sur les émissions de produits pharmaceutiques

Audits ?

Batte Shankar, also known as "Musi Shankar", has been campaigning for 15 years against the pollution of the Musi River by pharmaceutical factories



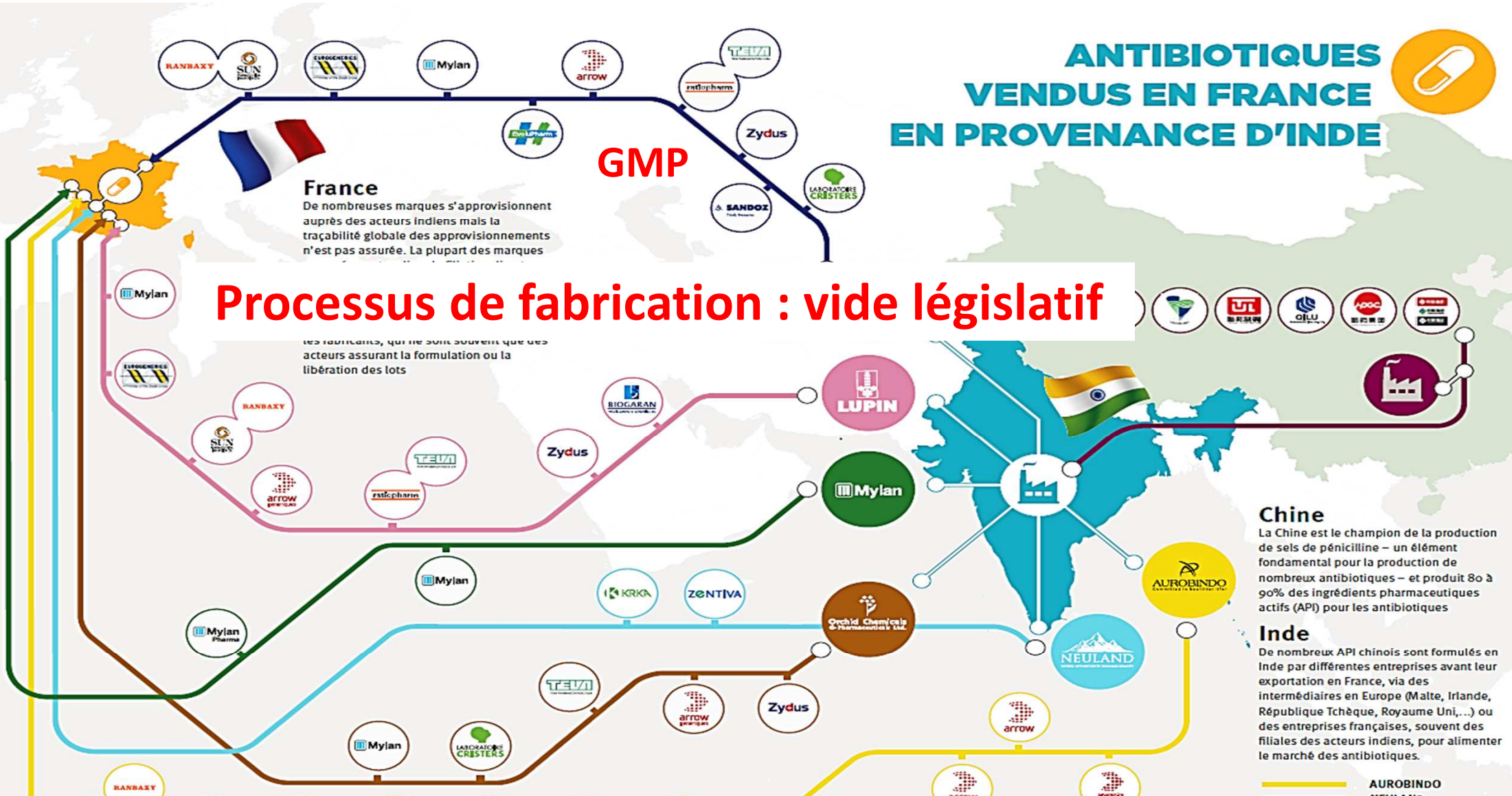
Pollution par les ATB

Nicolas Retur Pharmacie CHU Nice

- Littérature limitée sur les sources de production industrielle (vs hôpitaux, domestique, agriculture)

ATB/AMR	Pays	Sources	ATB	Gènes de Résistance / AntibioR.	Résultats	Comparatif avec PNEC-CMI	Remarques	Année
1	India Hyderabad,(Patancheru)	Effluents WWTP	Ciprofloxacine Enrofloxacin Norfloxacine Lomefloxacine Enoxacin Ofloxacin + Tests de Toxicité	Non étudié	Effluent: Ciprofloxacine : 31 mg/L Toxicité : haut niveau (EC50-values) Ciprofloxacine : 31 µg/L – taux normal dans les effluents environ 1 µg/L - EC50 toxicité : Microcystis aeruginosa (17 µg/L) and Lemna minor (203 µg/L) Lomefloxacine, norfloxacine, ofloxacin, enrofloxacin et enoxacin : taux > taux toxiques pour les plantes, les diatomées (microalgues unicellulaires), algues bleues vertes et autres bactéries. (45 kg de ciprofloxacine par jour)		Objectif de l'étude : évaluer la toxicité.	2007
2	China	Eaux usées sites production Effluents WWTP Rivières	oxytetracycline et Métabolites EOTC, -apo-OTC, and -apo-OTC in the WWTP d'un site de production (North China Pharmaceutical Group Corporation of China)	Non étudié	effluent: 19.5 mg/L (% d'élimination : 38.0 +/- 10.5%) Point de décharge : 641 +/- 118 µg/L. Eaux de surface : 377 ± 142 µg/L (20 km du site) Concentrations faibles ++ pour les métabolites		concentrations supérieures à celles retrouvées dans les eaux de surface et de sols. WWTP inefficace sans traitement tertiaire (faiblesse de la photodégradation naturelle)	2008
3	China/Taiwan	Effluents WWTP 23 sites dont 3 industries pharma	57 molécules ATB étudiées	Non étudié	Effluents : Médiane : Ofloxacin : 0,9 µg/L Médiane : Ciprofloxacine : 0,4 µg/L Reste < 0,1 µg/L ou indétectable		Limites : Résultats dépendant de la limite de détection et le taux de recouvrement (extraction). Ex : Ciprofloxacine was only 19.2% recovered with our method, with concentrations up to 9640 ng/L -> sous-évalué. Pourcentage d'ATB retrouvé sur les sites industriels = ceux des hôpitaux (Mais diversité des molécules <<< autres types de sites - urbain, élevage, aquaculture)	2008
4	Croatia	Eaux usées sites production Enrofloxacin, oxytetracycline, trimethoprim, sulfamethazine, sulfadiazine, sulfaguanidine and penicillin G/procaïne	sulfonamide antibiotics	Non étudié	Effluents : Sulfamethazine et sulfaguanidine à des concentrations +++		Linearity of the method was demonstrated in the ranges from 1.5 to 15.0 µg L ⁻¹ for enrofloxacin, 100–500 µg L ⁻¹ for oxytetracycline, 150–600 µg L ⁻¹ for trimethoprim, 300–1100 µg L ⁻¹ for sulfaguanidine and 100–400 µg L ⁻¹ for sulfamethazine, sulfadiazine and penicillin G/procaïne	2007
5	China (Shijiazhuang)	Effluents WWTP : 5 sites Rivière Wangyang : 5 sites	penicillin G et métabolites	Non étudié	effluent: penilloic acida 44 mg l ⁻¹ surface water: penilloic acida 11.6 mg l ⁻¹ Peni G : 0,00168 mg/L après TTT		Part de dégradation importante des Peni G/V dans la nature (liée à la dégradation abiotique et aux BMR) Seul intérêt : Disposition des échantillons à chaque étape du traitement des eaux usées	2008
6	China/Taiwan	3 eaux de Rivières (Sindian, Dahan et Gaoping) Effluents d'hôpitaux + Industrie Pharmaceutique	21 molécules dont quelques ATB	Non étudié	effluent: sulfametoxazole 1.34 mg l ⁻¹ ; ibuprofen 1.5 mg l ⁻¹		SMX, TC, ERM-H2O and SMT présents dans tous les échantillons - Conc max 13,4 µg/L, 9,7 µg/L et 3,4 µg/L	2009
7	India Hyderabad,(Patancheru)	Eaux de sols Eaux de Rivière Effluents WWTP Eaux de boisson	Fluoroquinolone antibiotics	Non étudié	Ciprofloxacine : 14 mg/L (PETL) – 2.5 à 6.5 mg/L dans un lac à proximité + 2.5 mg/L dans une rivière (effluent) – Eaux de boisson : Ciprofloxacine 14 µg/L		Directe exposition dans l'eau potable (problématique pour les femmes enceintes – Enfants) mais peu de risque pour la santé. Cependant, risque pour le microbiote. Dans PETL : Ajout de 20 % d'eaux usées urbaines joueraient un rôle dans l'AMR car contient pathogènes pour l'homme.	2009

ANTIBIOTIQUES VENDUS EN FRANCE EN PROVENANCE D'INDE



GMP

France
De nombreuses marques s'approvisionnent auprès des acteurs indiens mais la traçabilité globale des approvisionnements n'est pas assurée. La plupart des marques

Processus de fabrication : vide législatif

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

Opacité totale de la chaine de prod/distribution des Antibiotiques

Pharma City :

« Inspection minimum, facilitation maximum »



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

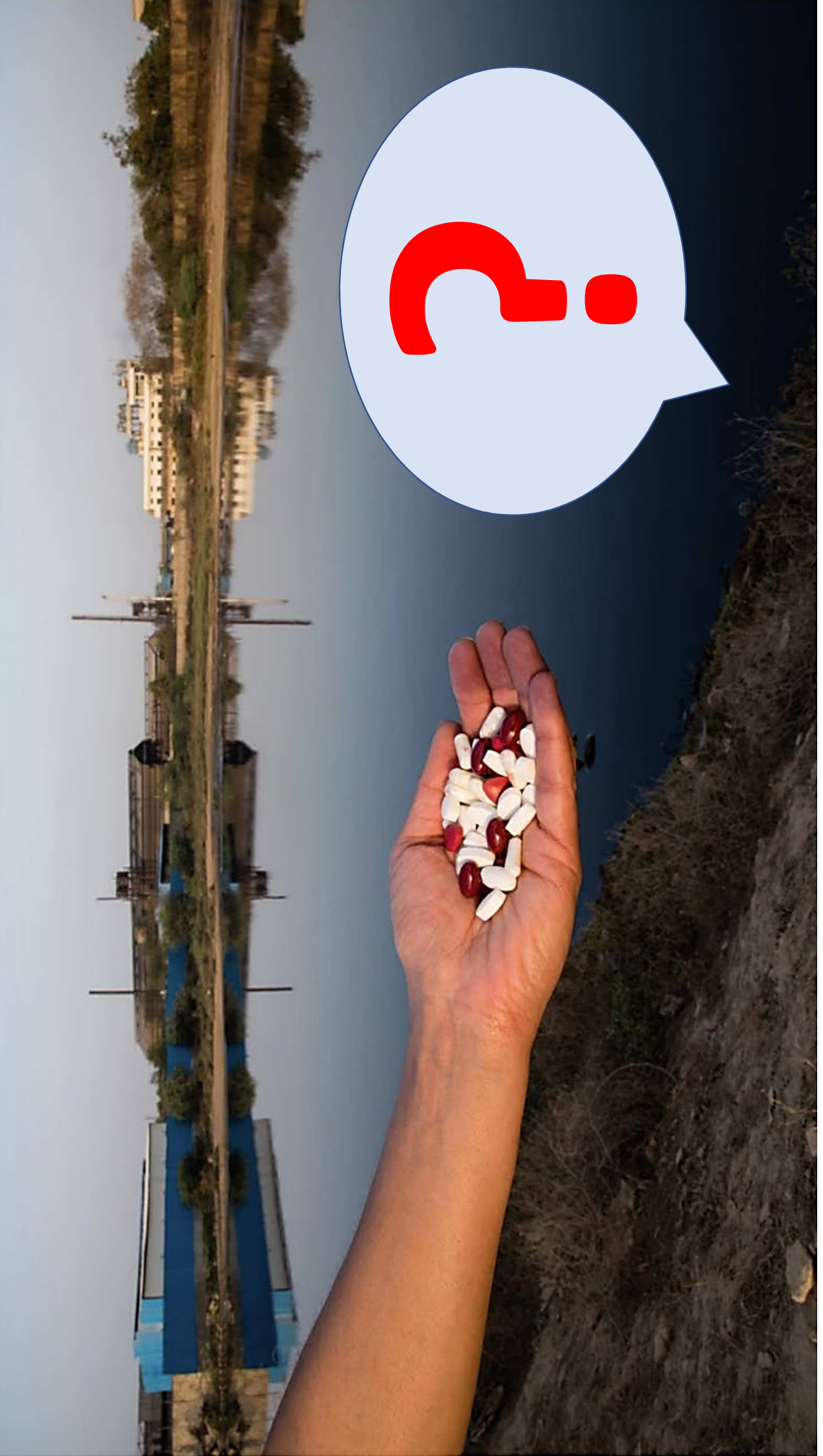


Made in China 2025

Plan Blue Sky

Pénuries ?





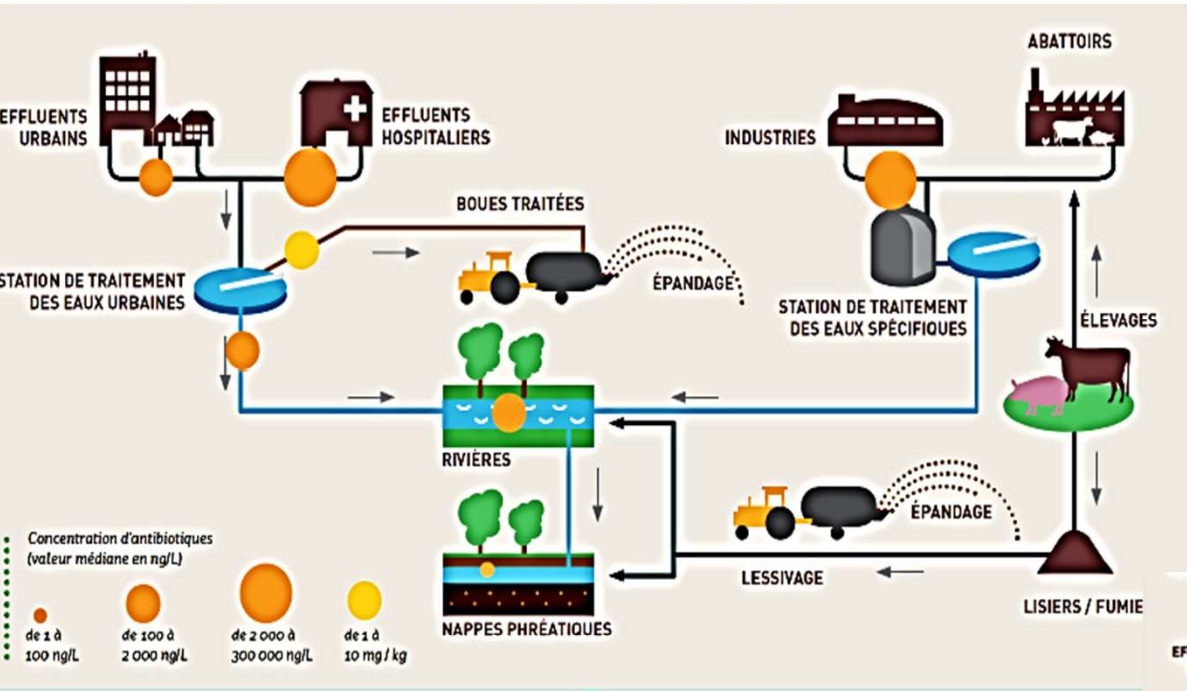
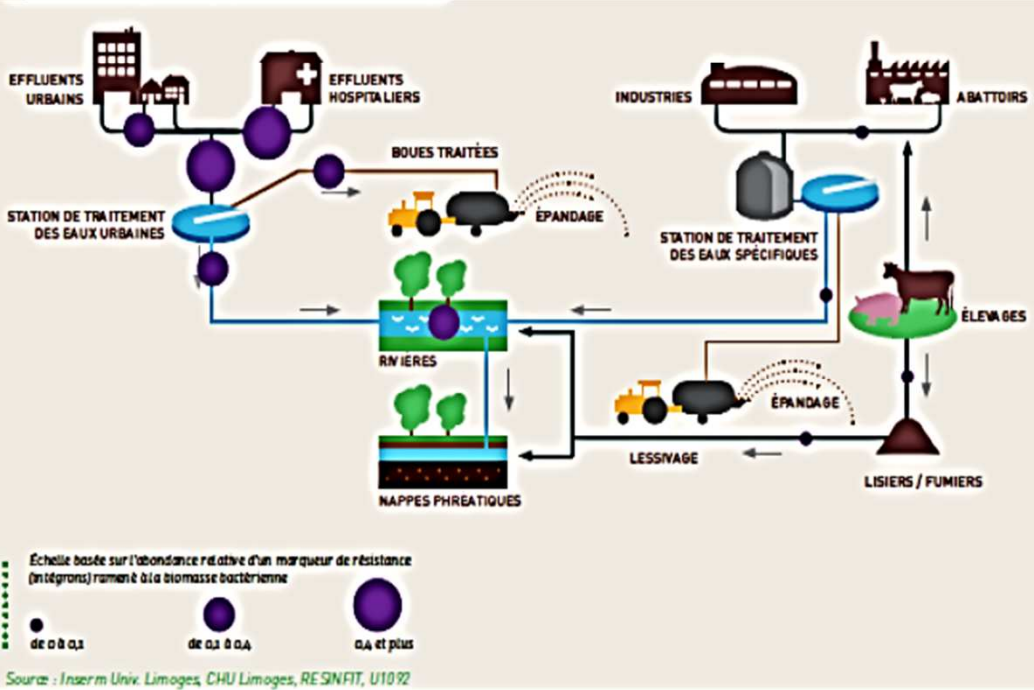
**Contradiction insoluble entre
les préconisations de santé
publique, qui visent à limiter
l'usage des antibiotiques, et
ce modèle économique qui
pousse vers une
consommation de masse**



Faire savoir, partager, discuter, étudier



Dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques des bactéries présentes dans l'environnement



Dissémination des antibiotiques dans l'environnement

REVUE SYSTÉMATIQUE : SOLUTIONS EFFICACES POUR CONTRÔLER LA DISSÉMINATION DE L'ANTIBIORÉSISTANCE DANS L'ENVIRONNEMENT

A. Goulas, D. Makowski, A. Descamps, B. Livoreil, N. Grall, C. Laouénan, S. Nazaret, S. Nélieu,
M.-C. Ploy, C. Roose-Amsaleg, M. Vittecoq, P. Benoit, D. Patureau, F. Petit, C. Dagot, A. Andremont

Colloque interministériel Antibiorésistance - 14 novembre 2018

2) Questions de la revue



- a) Restriction de l'usage des antibiotiques
e.g. : traitements alternatifs, pratiques d'élevage



- b) Traitements des eaux usées et déchets organiques
e.g. : STEP, compostage, séchage des boues



- c) Gestion des milieux naturels
e.g. : périodicité des épandages, quid des rejets de STEP

Diminution de l'antibiorésistance dans l'environnement ?

- Bactéries antibiorésistantes, gènes d'antibiorésistance, éléments génétiques mobiles
- Eaux usées et déchets organiques <-> Milieux naturels et agricoles <-> Faune sauvage





Antibiorésistance et environnement État et causes possibles de la contamination des milieux en France

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2020 - Édition scientifique

**On ne sait pas grand-chose!
Il est nécessaire de s'y pencher
Programmes nationaux et européens**

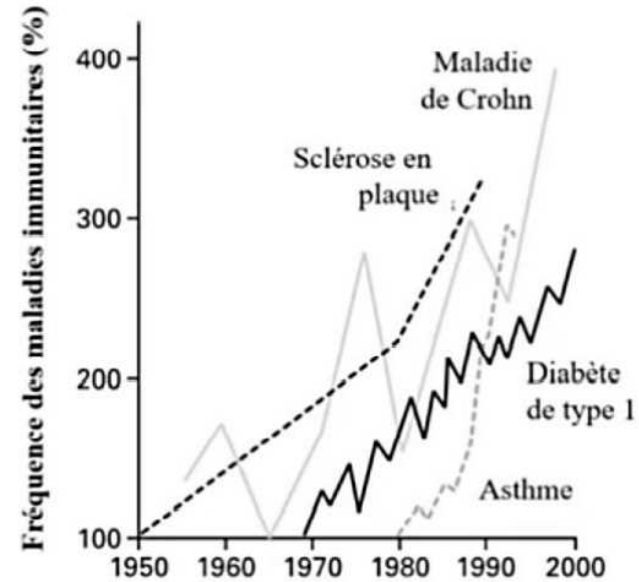
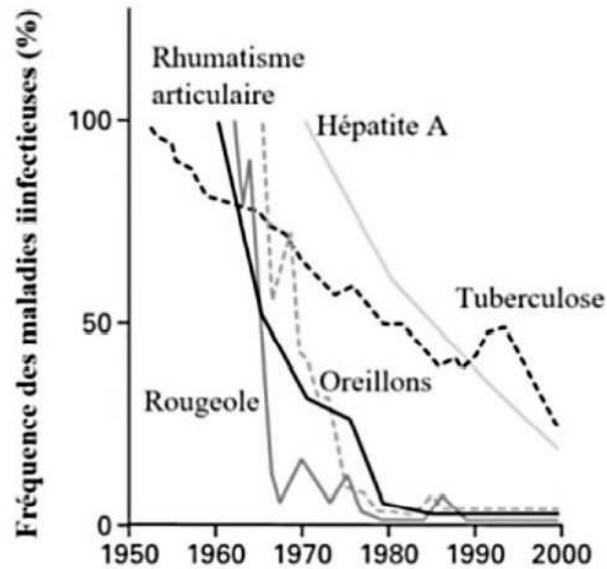
Des exemples concrets de ce qui existe déjà

- [Géodes](#) : Santé publique France a lancé Géodes, un observatoire cartographique dynamique permettant d'accéder aux principaux indicateurs de santé notamment les données de consommation des antibiotiques en santé humaine et des résistances
- [Résapath](#) : un réseau unique en Europe. Ce réseau, coordonné par l'Anses, permet une surveillance de la résistance chez les bactéries des animaux. La qualité des données produites est le résultat d'une vigilance constante des acteurs (méthodes d'analyse, collecte et transmission des données produites, interprétation des résultats).
- [Naiades](#) : Ce portail permet d'accéder simplement aux relevés d'observation sur la qualité physicochimique des cours d'eau (dont résidus d'antibiotiques), en effectuant une recherche par aire hydrographique ou département.

<https://www.anses.fr/fr/system/files/EAUX2016SA0252Ra.pdf>

Une question philosophique

MICROBIOTE ET SANTE



D'après J.-F. Bach



Importance Industrie vs autres sources?

- Corée du Sud – Efficacité des stations d'épuration
- WWTP : 12 Municipaux (M), 4 Elevage (L), 4 Industriel (P), 4 Hospitalier (H)

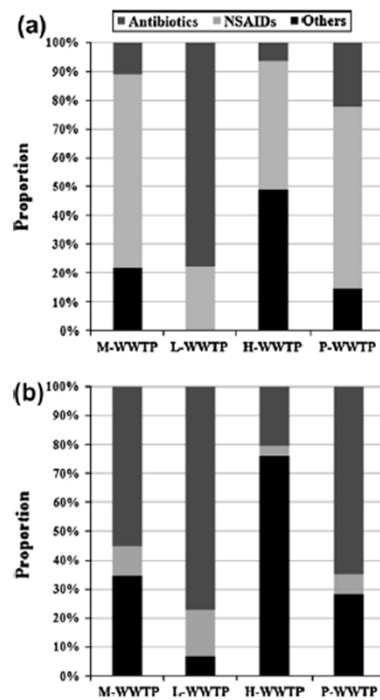


Fig. 2. Distribution characterization of pharmaceutical classes in WWTPs (others: caffeine and carbamazepine): (a) influent and (b) effluent.

Affluents = eaux usées non traitées

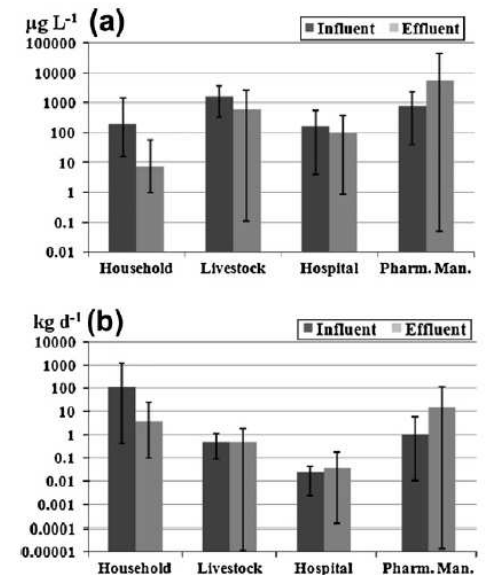
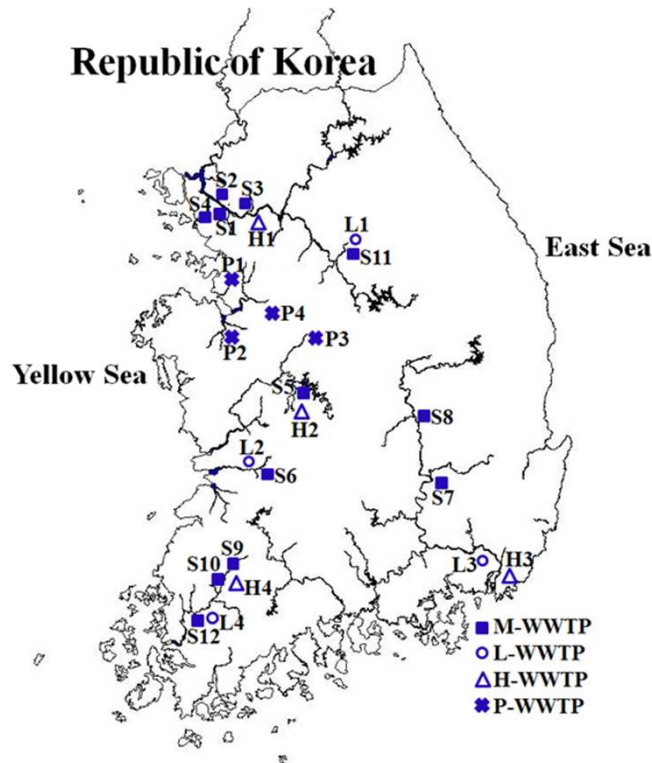


Fig. 4. Total concentrations and daily loads of pharmaceuticals in wastewater (bar: mean value, line: range): (a) total concentrations and (b) daily loads.

Won-Jin Sim et al. Chemosphere. 2011

Pollution environnementale par les API : que mesurer?

- Début 2000 : Impact sur les organismes eucaryotes (poissons, algues,...)
- 2006 : Réglementation au niveau européen -> Environmental Risk Assessment (*EMEA/CHMP/SWP/4447/00*) :
 - **Obligatoire** dans le dossier d'AMM
 - informatif / non pénalisant
- 2010 : Impact sur le Résistome environnemental

Bengtsson-Palme et al. Front Microbiol. 2014

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>cmlA</i>	0	18
<i>tet(39)</i>	0	18

Implication de l'industrie pharmaceutique

RESEARCH & SCIENCE

“Industry Declaration”
made at the 2016 World
Economic Forum in Davos

- Invest in research and development for innovative antibiotics and antibiotic dosage forms, vaccines, new technologies, and diagnostics.
- Continue to advocate for policies that support sustainable investment in AMR-relevant innovation.
- Partner with policymakers, payers, and other relevant stakeholders on new reimbursement, valuation, and commercial models that support appropriate patient access and sustainable supply of antibiotics and AMR-relevant vaccines and new technologies and diagnostics.
- Support collaboration and sharing of relevant non-proprietary data with different stakeholders (e.g., academia, consortia, small or medium-sized enterprise (SMEs), public researchers, and industry) to help address key scientific and public health challenges.



2020 PROGRESS REPORT

ACCESS

- Address barriers to patient access to the most appropriate treatment, vaccine, or diagnostic.
- Work in collaboration with policymakers to create an economic and regulatory environment that enables the sustainable supply of quality-assured antibiotics.
- Work to reduce the prevalence of substandard and falsified AMR-relevant products.

APPROPRIATE USE

- Contribute to slowing the emergence of resistance by preventing infections by promoting vaccination and reduction of inappropriate use of antibiotics through expanded use of diagnostics.
- Support appropriate use of antibiotics by working closely with other partners on awareness campaigns, continued education for healthcare professionals, and generation of evidence to support appropriate use and stewardship.
- Collect and share surveillance data with public health bodies and healthcare professionals to improve understanding of resistance trends, monitor the effectiveness of antibiotics, inform appropriate antibiotic and vaccine use, and develop adapted infection control strategies.
- Ensure that any promotional activities for antibiotics are aligned with the goal of advancing stewardship.

MANUFACTURING & THE ENVIRONMENT

- Review Alliance members' own manufacturing and supply chains to assess good practice in controlling releases of antibiotics into the environment.
- Establish a common framework for managing antibiotic discharge, and start to apply it across their own manufacturing and supply chains by 2018.
- Work with stakeholders to develop a practical mechanism to transparently show that Alliance member supply chains meet the framework's standards.
- Work with independent technical experts to establish science-driven, risk-based targets for discharge concentrations of antibiotics and develop good practice methods to reduce environmental impacts of manufacturing discharges by 2020.

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 (organismes les plus sensibles à l'action des antibiotiques)
- PNEC protectrices vis à vis de la diffusion de l'antibiorésistance, en extrapolant les CIM (Eucast) et en appliquant un facteur additionnel de sécurité :PNEC-CMI
- Concentration minimale sélective
- Mesure des gènes de la résistance (ARGs) et des éléments génétiques mobiles (MGEs)

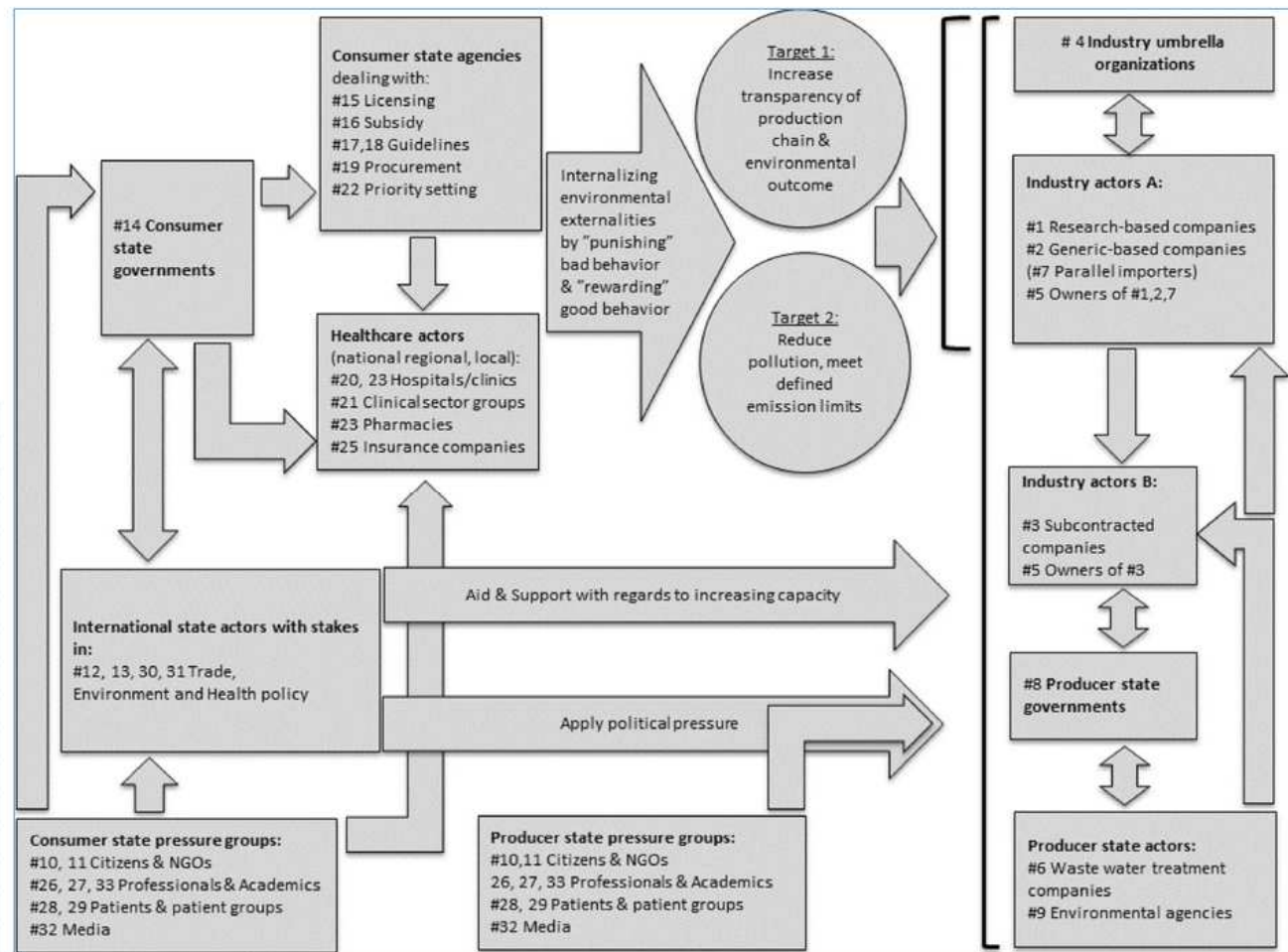
C'est hypercomplexe...

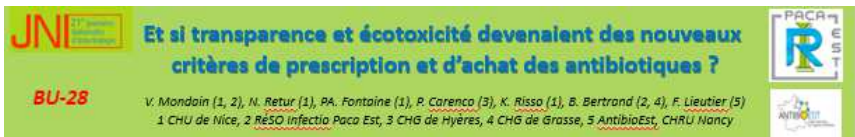
- 33 Acteurs clés
- Motivations, intérêts <=> aspects dissuasifs

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

Niels Nijssing^{1,2,3}, Christian Munthe^{1,2} and D. G. Joakim Larsson^{1,4*}

Industries Pharmaceutiques - Princes	Agences -> recommandations thérapeutiques
Industries Pharmaceutiques - Génériques	Agences de Santé Publique
Sous-traitants	Agences -> Accès à la santé
Organisation faitière (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	Médias
	Universités, chercheurs





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

Conférence « Une seule santé, en pratique ? »
17 mars



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

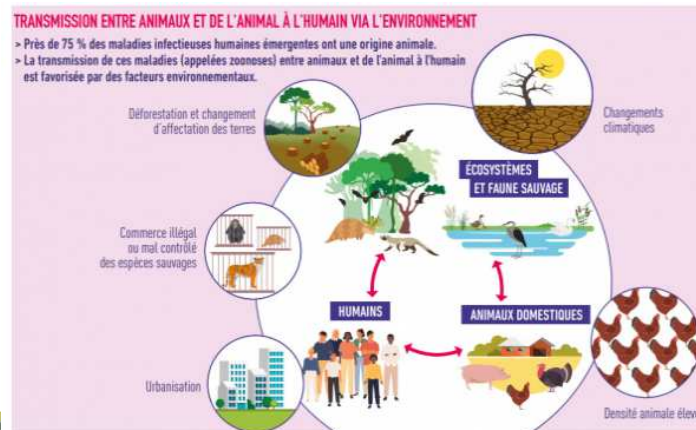
<https://www.preventioninfection.fr/actualites/lutte-contre-lantibiorésistance-campagne-de-communication-anemf-anepf/>



La France s'engage pour la disponibilité des antibiotiques



Décroissance



La lutte contre l'antibiorésistance implique, en plus de l'hygiène des mains, la vaccination et un usage raisonné des antibiotiques en santé humaine et animale, des actions de prévention d'une grande diversité et que chacun doit mieux percevoir.

EN SANTÉ ANIMALE
 Les transmissions directes de virus respiratoires entre humains et animaux sont rares. Limiter les contacts en cas d'infection reste une précaution utile. Prenez conseil auprès d'un vétérinaire.

Avec les animaux domestiques (d'élevage et de compagnie)

- Vacciner ses animaux
- Respecter les règles d'hygiène et sécurité
- Se laver les mains
- S'assurer de la qualité de l'alimentation
- Limiter les contaminations en isolant les animaux malades ou qui arrivent dans l'élevage

Avec les animaux sauvages, dans la nature et en ville, en France ou lors de voyages

- Limiter les contacts
- Déclarer tout animal sauvage mort ou blessé aux autorités compétentes (centres de la faune sauvage, vétérinaires)

DANS L'ENVIRONNEMENT
 Protégeons-nous, protégeons les écosystèmes ! En réduisant notre empreinte carbone et notre impact sur la biodiversité, nous agissons à notre niveau pour limiter la transmission des zoonoses de l'animal à l'humain. Au quotidien, nous pouvons par exemple :

- Consommer moins et local
- Privilegier le vélo et les transports en commun, réduire nos trajets en avion
- Raisonner notre utilisation d'appareils électriques et numériques
- Réduire notre consommation d'eau
- Isoler notre logement

