



Une journée co-organisée par
ars Omed+t ANTIRESIST

Dans le cadre de la
JOURNÉE EUROPÉENNE D'INFORMATION SUR LES ANTIBIOTIQUES

#2^{ème} ÉDITION

**JOURNÉE RÉGIONALE
BON USAGE
DES
ANTIBIOTIQUES**

Jeudi 18 novembre 2021

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

Dr Véronique Mondain, CHU de Nice

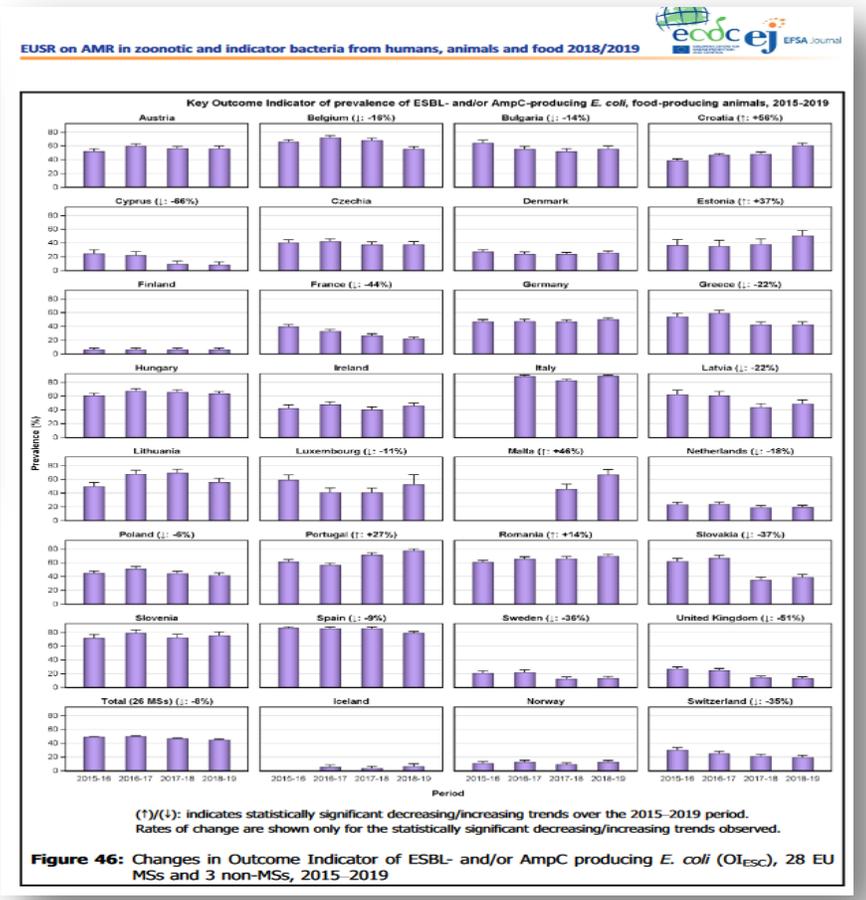
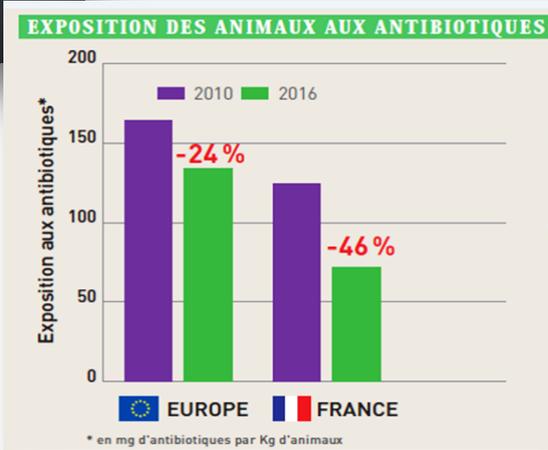
**Centre
Hospitalier
Universitaire
de Nice**
UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

**PACA
R
EST**

Absence de déclaration d'intérêt



Rapports OMS Antibiorésistance 2015





**Antibiorésistance et
industrie pharmaceutique**



31 mg/L

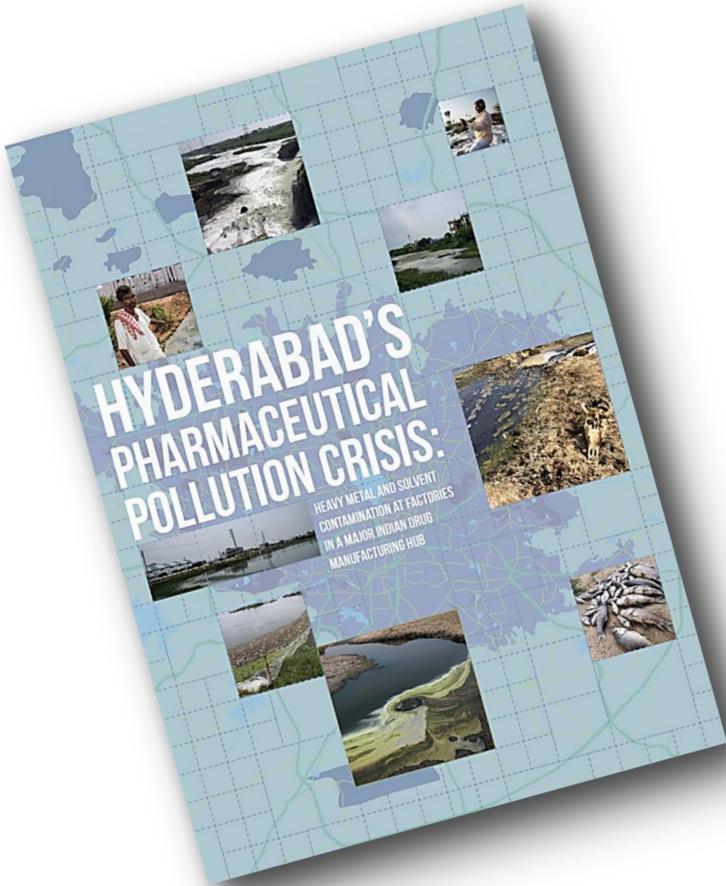


0,5 à 3,7 mg/L

Pollution from drug manufacturing: review and perspectives

D. G. Joakim Larsson

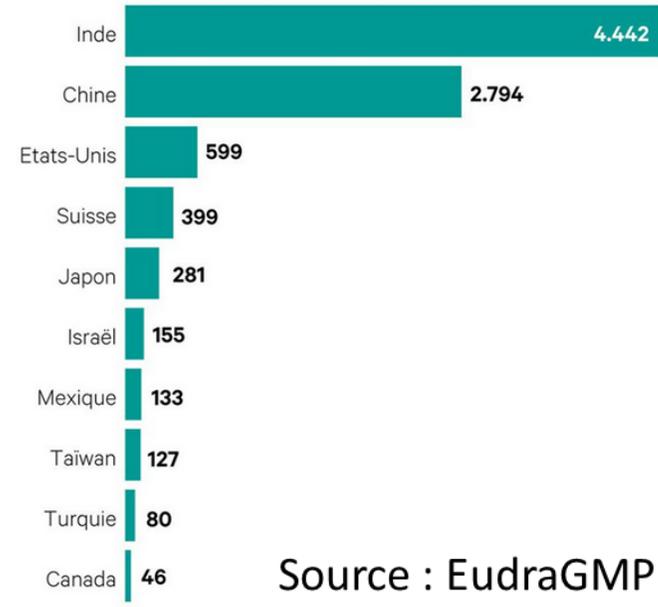
Institute of Biomedicine, The Sahlgrenska Academy, The University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden



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

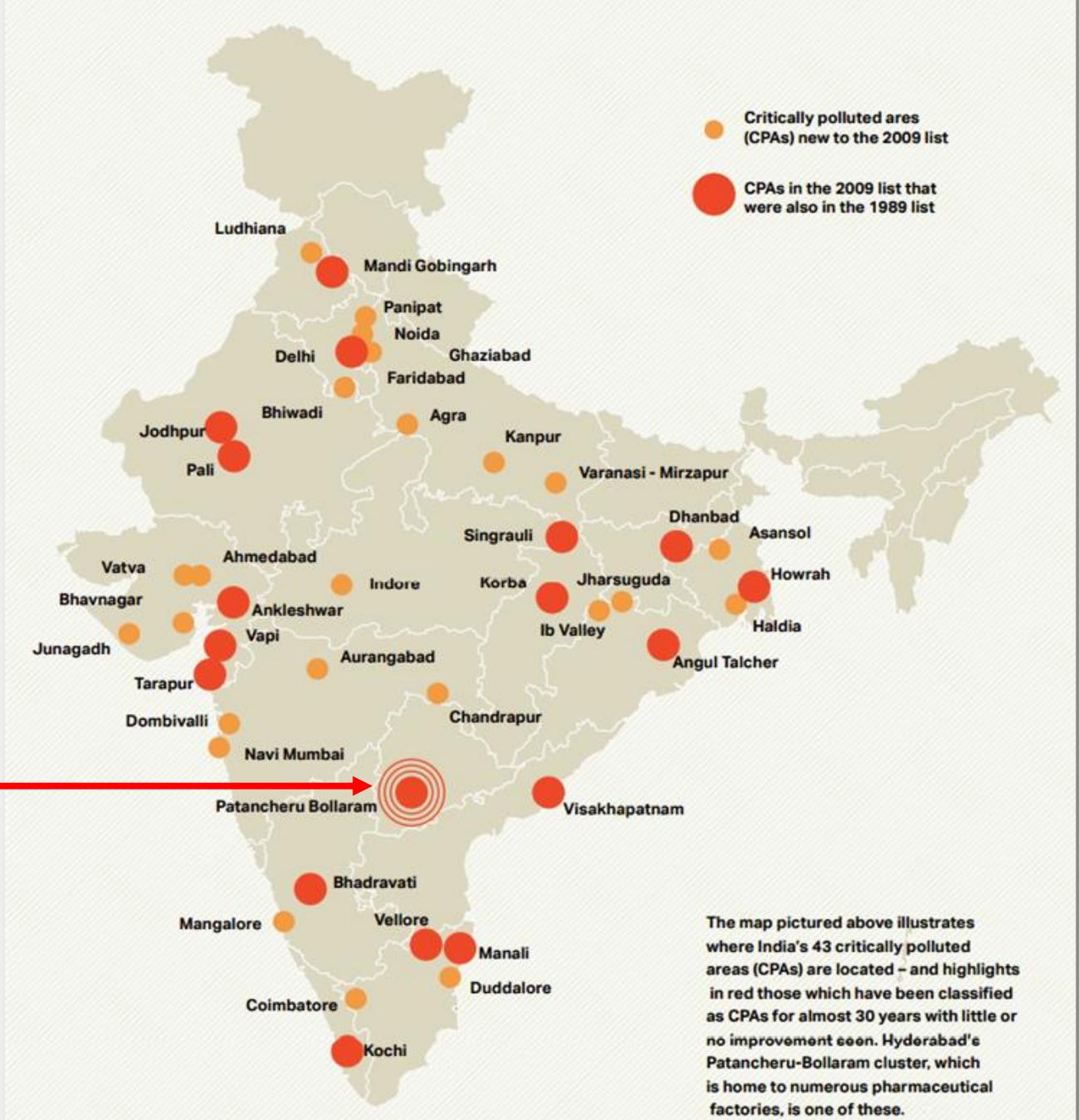
Les plus gros fabricants (hors UE) de substances pharmaceutiques actives pour des médicaments commercialisés en Europe

En nombre de sites de production de substances pharmaceutiques actives



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

ORIGINAL PAPER

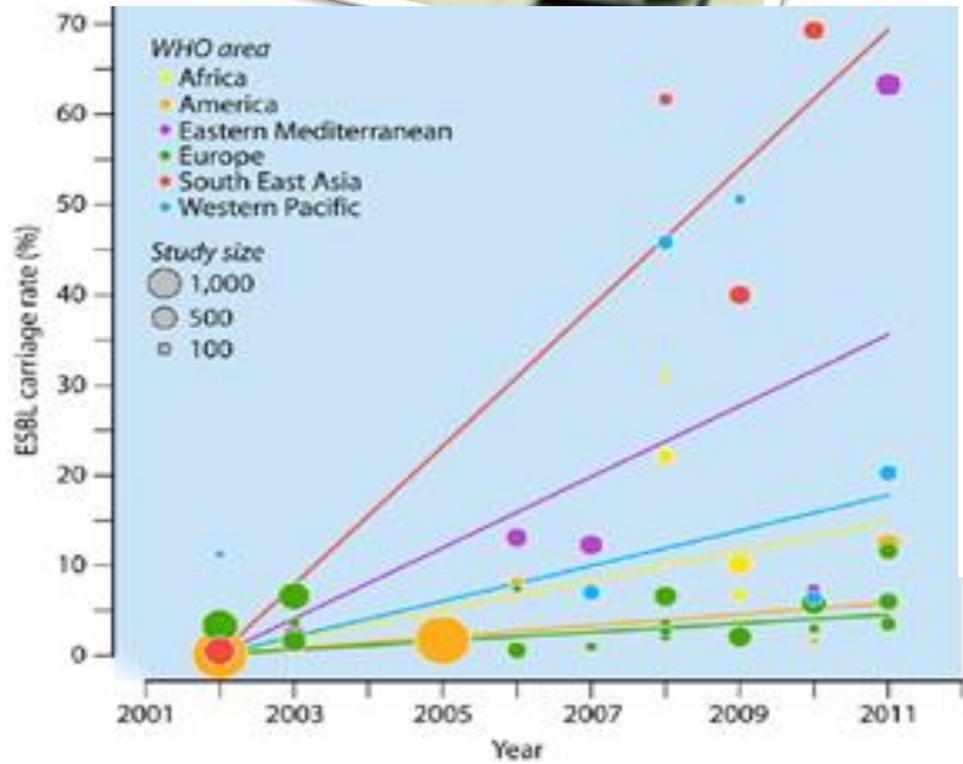
Environmental pollution with antimicrobial agents from bulk drug manufacturing industries in Hyderabad, South India, is associated with dissemination of extended-spectrum beta-lactamase and carbapenemase-producing pathogens

Christoph Lübbert^{1,2} · Christian Baars³ · Anil Dayakar⁴ · Norman Lippmann^{2,5} · Arne C. Rodloff^{2,5} · Martina Kinzig⁶ · Fritz Sorgel^{6,7}

MOXIFLOXACINE	X 5500	} > mg/l
CIPROFLOXACINE	X 700	
CLARYTHROMYCINE	X 110	
FLUCONAZOLE	X 950000	



1 milliard d'individus hébergent des bactéries C3G R

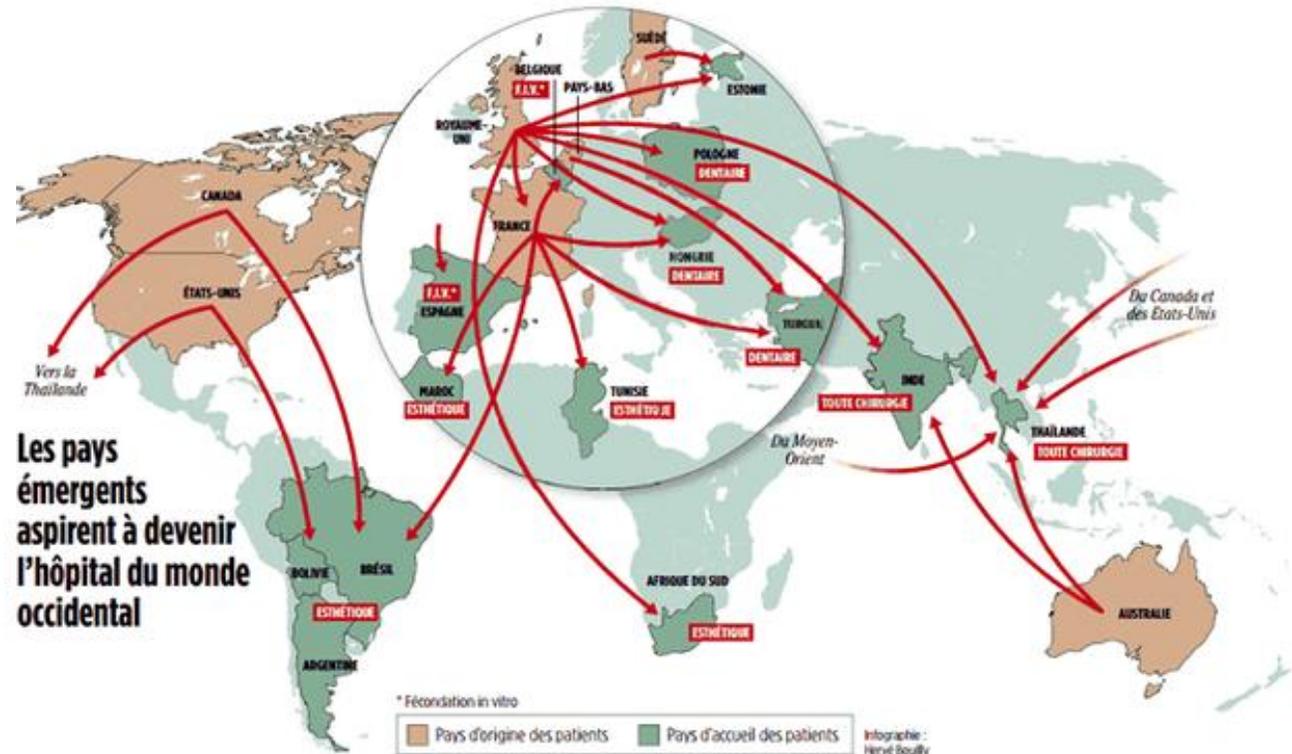


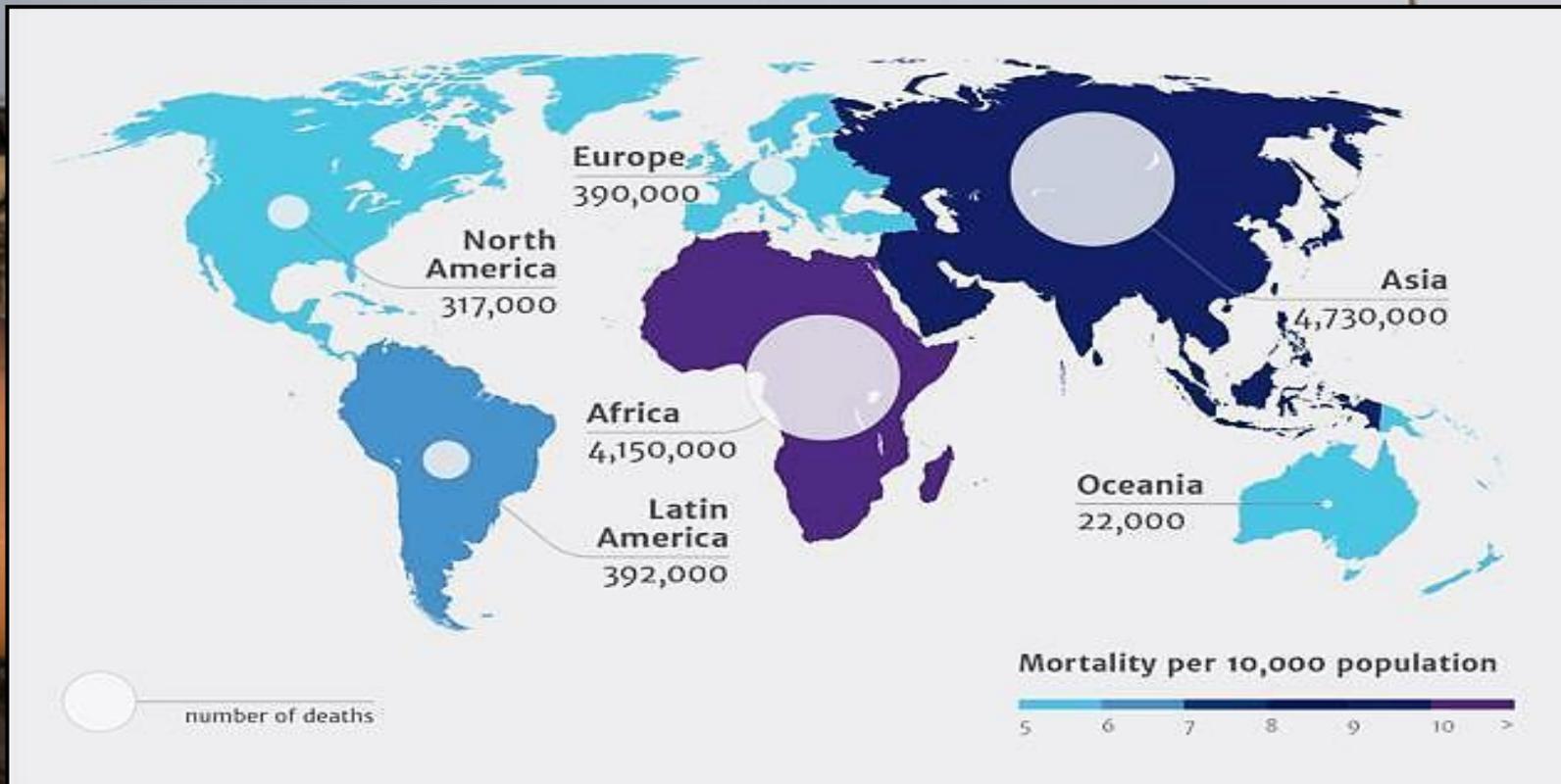
Woerther et al. Clin Microbiol Rev, 2013;26:744-8

7,2 %/an

3,5 %/an

1,5 %/an





Propositions

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

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



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

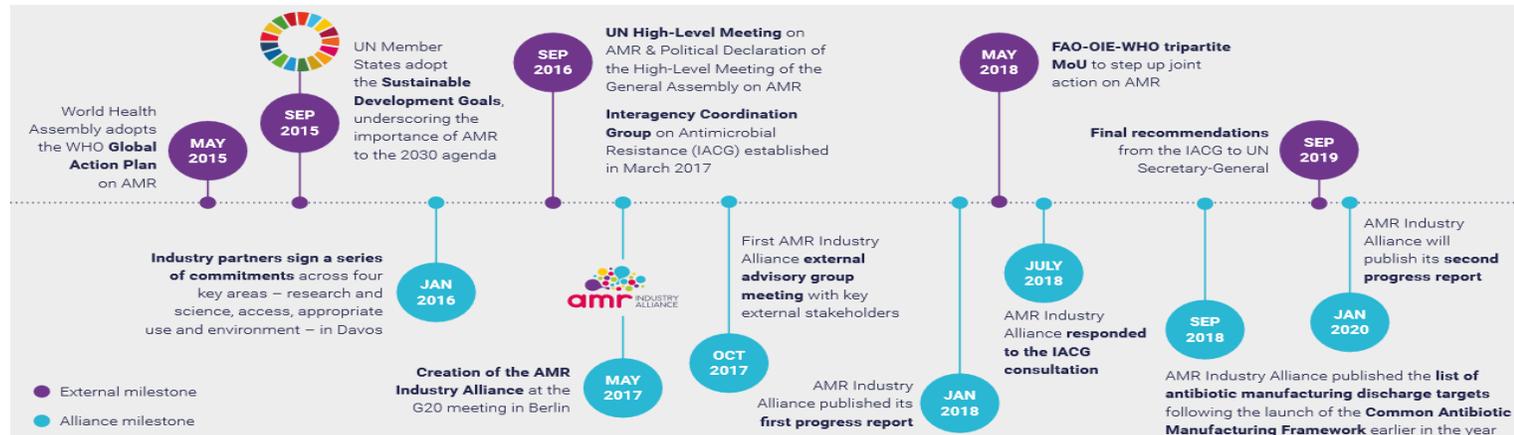


Pénuries ?



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?
- Initiatives récentes de **l'industrie pharmaceutique** mais les coûts impliqués découragent les producteurs

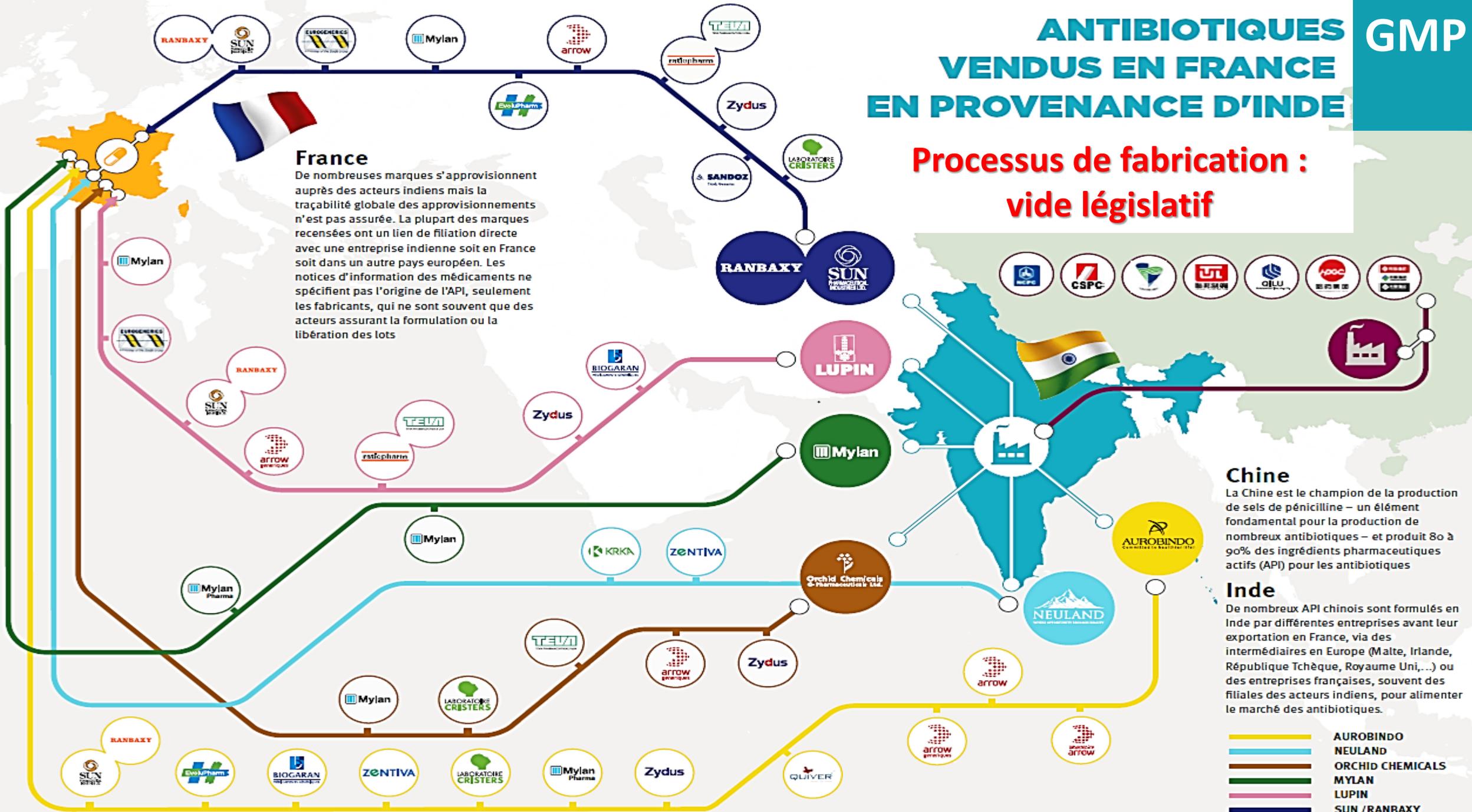


2. Transparence dans la chaine d'approvisionnement

- 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/revision-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

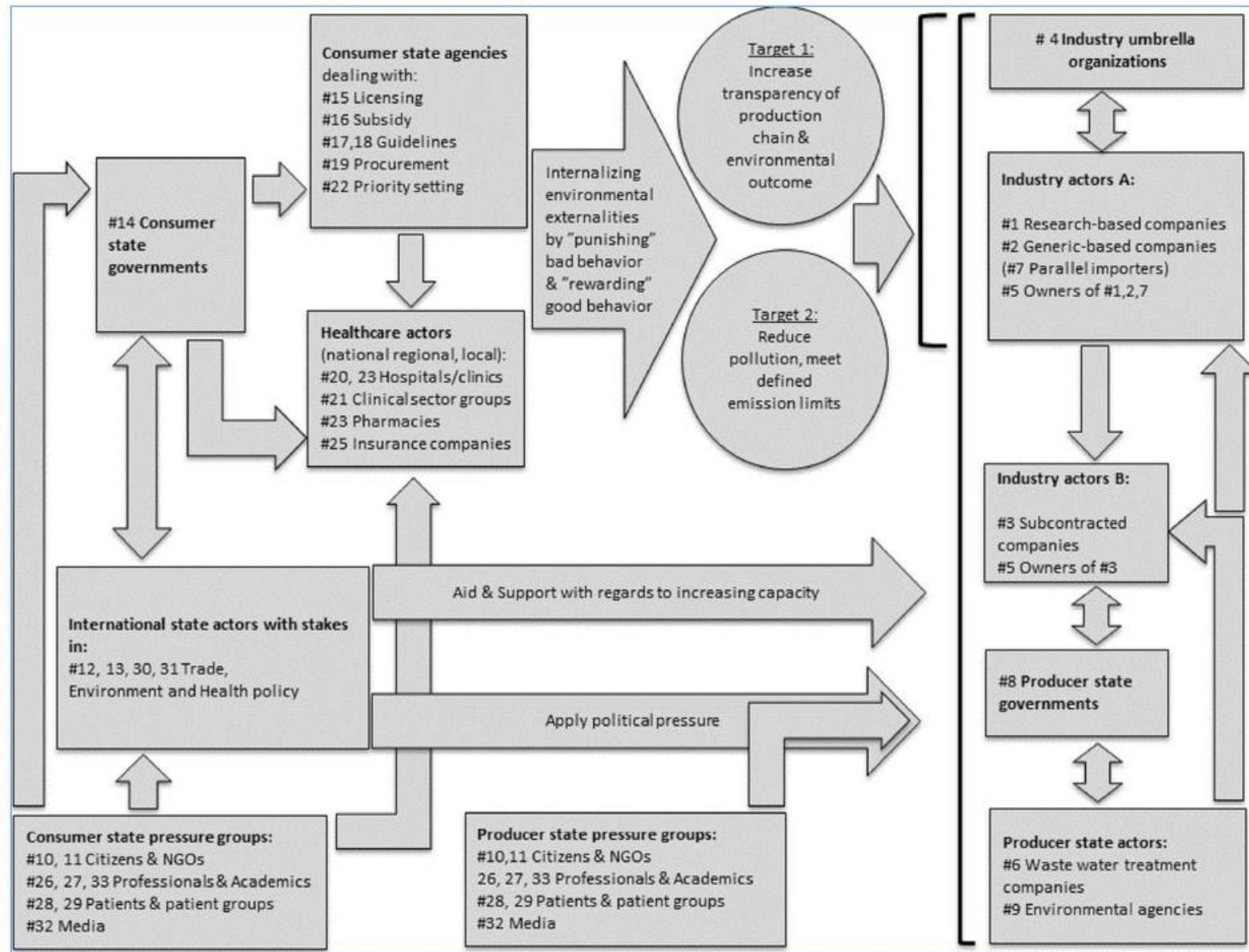
- **Prime environnementale** accordée à certains produits/fabricants qui répondent à des critères à définir
- Critères **d'interchangeabilité des génériques** (risques et bénéfices cliniques, inclure d'autres critères), rôle potentiel des pharmaciens via un étiquetage clair
- **Taxes** : accord juridique,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

Information

- Prise de conscience du grand public, rôle des usagers
- **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, éthique et institutionnelle**

Oui, c'est hyper-complexe...

- 33 acteurs clés
- Motivations, intérêts, aspects dissuasifs



Industries Pharmaceutiques - Princeps	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	<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
-

Sir Alexander Fleming

Prix Nobel 1945



“La personne insensée qui joue avec un traitement par pénicille est moralement responsable de la mort de l’homme qui succombera d’une infection secondaire à un organisme résistant à la pénicille”

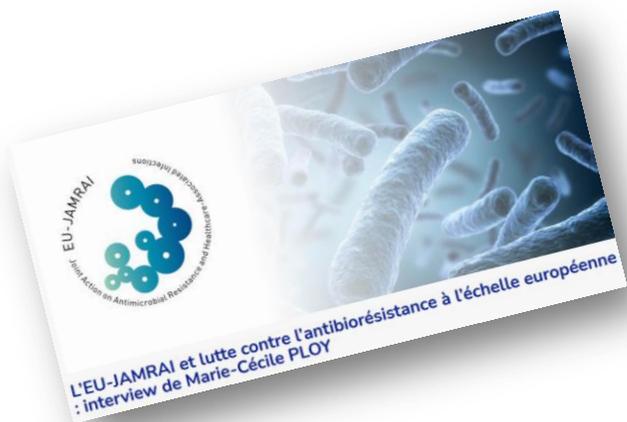


Et si transparence et écotoxicité devenaient des nouveaux critères de prescription et d'achat des antibiotiques ?



BU-28

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



**SEMINAIRE PROMISE
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/4e-contre-lantibioresistance-campagne-de-communication-anemf-anept/>



FEUILLE DE ROUTE ANTIBIORESISTANCE D BOUTOILLE /BUA

Le Programme d'Appui à la Réforme Structurelle

Projet cofinancé par l'Union européenne, vise une approche « Une seule santé » ou « One Health », en santé humaine, santé animale et environnement. Nov 2020-nov 2023

L'objectif du projet est d'identifier et mettre en œuvre en France des mesures pilotes pour s'attaquer aux causes profondes du problème de pénurie et de manque de disponibilité, pour les antibiotiques dont le brevet est tombé dans le domaine public utilisés en médecine humaine et vétérinaire, tout en protégeant l'environnement et en tenant compte des contextes réglementaires européen et national.

La direction générale de l'appui aux réformes structurelles de la Commission européenne (DG REFORM) et l'OMS apporteront leur assistance technique au Gouvernement français avec la participation de cinq ministères (Transition Écologique, Économie-Finances et Relance, Solidarités et de la Santé, Enseignement Supérieur-Recherche et Innovation, Agriculture-Alimentation) et d'agences nationales (ANSM), (ANSES), l'Agence nationale du médicament vétérinaire (ANSES/ANMV).

Une stratégie pharmaceutique pour l'Europe

- Adoptée le 25 novembre 2020, la stratégie pharmaceutique pour l'Europe vise à créer un cadre **réglementaire** à l'épreuve du temps et à **aider l'industrie** à promouvoir une recherche et des technologies destinées aux patients afin de répondre à leurs **besoins thérapeutiques** tout en **remédiant aux défaillances du marché**. Elle tiendra compte des **faiblesses** mises en évidence par la pandémie due au coronavirus et prendra les mesures appropriées pour **renforcer le système**.
- La stratégie reposera sur **4 piliers**, comprenant des actions législatives et non législatives:
 - garantir l'accès des patients à des médicaments abordables et répondre aux **besoins médicaux non satisfaits** (dans les domaines de la résistance aux antimicrobiens et des maladies rares, par ex.);
 - soutenir **la compétitivité, l'innovation et la durabilité** de l'industrie pharmaceutique de l'UE et le développement de médicaments de qualité, sûrs, efficaces et plus respectueux de l'environnement;
 - renforcer les mécanismes **de préparation et de réaction aux crises**, disposer de chaînes d'approvisionnement diversifiées et sûres et remédier aux pénuries de médicaments;
 - **faire entendre la voix de l'Union dans le monde**, en promouvant des normes d'un niveau élevé de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Plan UE « zero pollution » mai 2021



COMMISSION
EUROPÉENNE

Bruxelles, le 12.5.2021
COM(2021) 400 final

COMMUNICATION DE LA COMMISSION AU PARLEMENT EUROPÉEN, AU
CONSEIL, AU COMITÉ ÉCONOMIQUE ET SOCIAL EUROPÉEN ET AU COMITÉ
DES RÉGIONS

Cap sur une planète en bonne santé pour tous
Plan d'action de l'UE: «Vers une pollution zéro dans l'air, l'eau et les sols»

{SWD(2021) 140 final} - {SWD(2021) 141 final}

La politique de l'Union dans le domaine de l'environnement est fondée sur les principes de précaution et d'action préventive, sur le principe de la correction, par priorité à la source, des atteintes à l'environnement et sur le principe du pollueur-payeur.

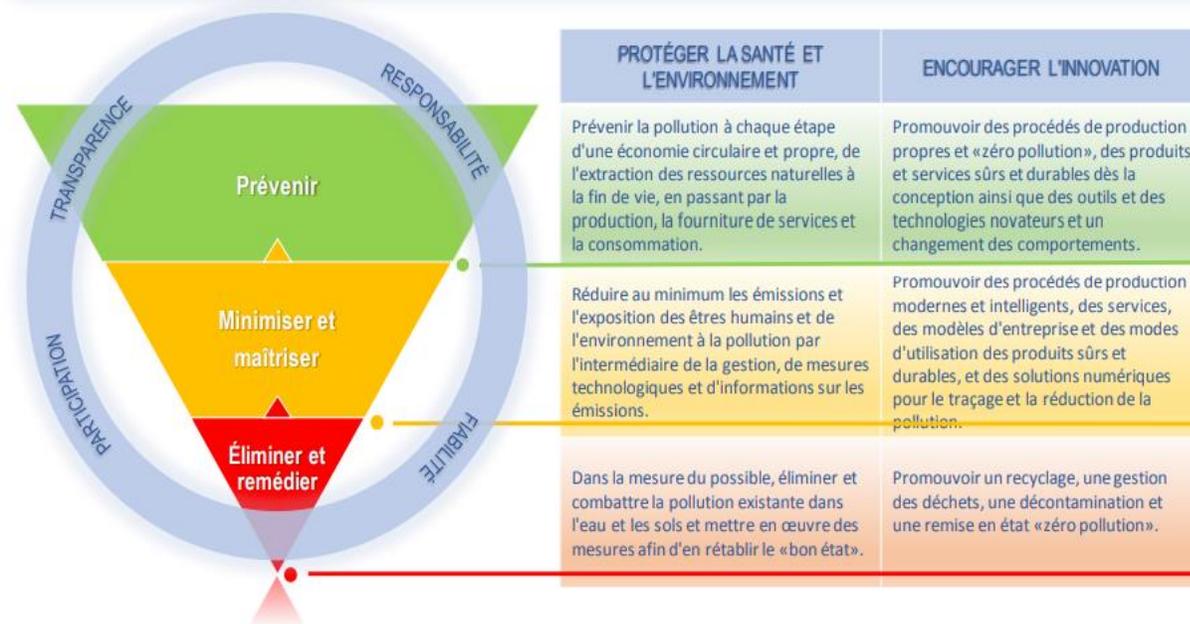


Figure 2: la hiérarchie «zéro pollution» – inverser la pyramide d'action en donnant la priorité aux approches de lutte contre la pollution

Signature de l'avenant du conseil national de l'industrie mai 2021



Conseil national
de l'industrie



1. Poursuivre et renforcer les projets structurants initiaux :

- Extension des missions du projet Bioproduction, en lien avec la stratégie d'accélération de l'Etat, afin de développer et d'industrialiser des innovations technologiques majeures et de réduire drastiquement le coût de production des biothérapies
- Renforcement du projet IA & Santé, avec de nouvelles actions (optimisation du service rendu au patient par un parcours efficient et coordonné impliquant de nouveaux acteurs ; réduction de l'errance diagnostique de l'impasse thérapeutique)
- L'avenant prévoit également des actions pour lutter contre l'antibiorésistance, l'accompagnement des PME, les compétences et le déploiement à l'international.

2. Créer de nouveaux projets structurants :

- ~~Projet Relocalisation de principes actifs, intermédiaires ou médicaments essentiels afin de réduire la dépendance française et européenne en la matière~~
- Projet Imagerie médicale afin de développer une filière française et renforcer la place de l'imagerie dans la prise en charge des patients
- Projet Diagnostic in vitro afin de développer et industrialiser des innovations technologiques majeures
- Projet Transformation numérique afin de renforcer la compétitivité des entreprises de la filière

3. Développer la coopération avec les autres filières autour de problématiques transverses (notamment les filières de la chimie, de la sécurité, de l'électronique/photonique, et des solutions de l'industrie du futur)

L'industrie pharmaceutique génère 52 millions de tonnes de CO2 par an !

soit l'équivalent d'un pays comme la Suisse ou le Danemark. Les grandes entreprises du secteur pharmaceutique sont ainsi bien moins vertueuses que celles d'autres activités pesant pourtant plus lourd dans l'économie.

alors que le marché du médicament compte plus de 200 acteurs, seulement 15 entreprises ont publié leurs émissions de CO₂ depuis 2012.



PLANÈTE - CLIMAT

Partage 

« Nous ne pouvons pas attendre que la pandémie de Covid-19 soit terminée pour réduire rapidement les émissions » de CO₂ : l'alerte des principaux journaux médicaux

Les rédacteurs en chef d'une vingtaine de prestigieuses revues scientifiques, dont « The Lancet » ou le « British Medical Journal », rappellent que le Covid-19 ne change rien à l'urgence climatique.

Le Monde avec AFP -

Dépenses de santé en France : ifrap.org

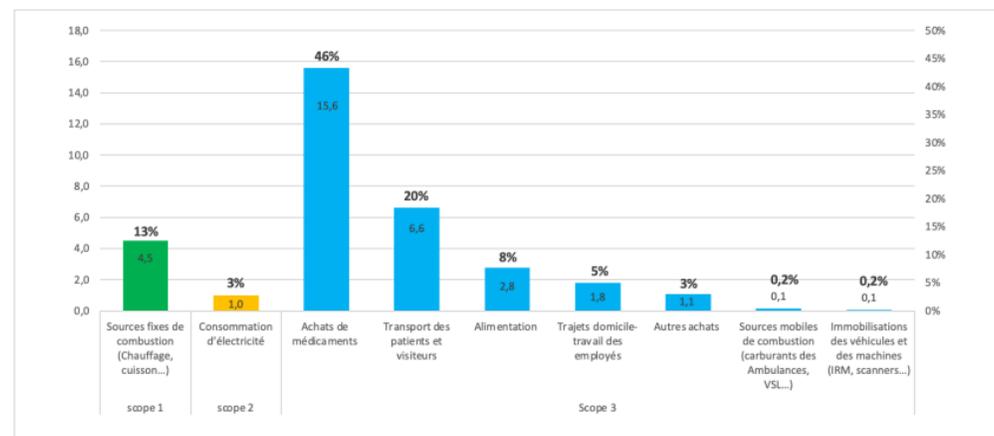
38% secteur hospitalier

22% médecine de ville

13% pour les médicaments

5% dépenses administratives

2% prévention



Répartition des émissions du secteur de la santé (MtCO₂e) – Calcul The Shift Project²