

Superbactéries dans la chaîne d'approvisionnement :

comment la pollution des usines d'antibiotiques en Chine et en Inde alimente la hausse des infections antibiorésistantes



Table des matières

Résumé	5
1^{ère} Partie – Introduction	7
Infographie: Causes de l'antibiorésistance	10
2^{ème} Partie – Échantillonnage	13
1. Résumé des résultats	13
2. Les sites échantillonnés – Les foyers de résistance	15
Profils d'entreprises:	
Aurobindo Pharma	16
Orchid Chemicals	18
Asiatic Drugs & Pharmaceuticals	21
3^{ème} Partie – Chaîne globale d'approvisionnement	25
1. Mauvaises Pratiques de Fabrication : la place de la Chine dans la chaîne d'approvisionnement	25
2. Cartographie des acteurs de la chaîne d'approvisionnement: de la Chine à l'Inde, puis les marchés internationaux	31
Infographie: Chaîne globale d'approvisionnement en Antibiotiques	32
Infographie: La chaîne d'approvisionnement en antibiotiques dévoilée	36
Conclusion	39
1. Recommandations pour les décideurs politiques	42
2. Recommandations pour les acheteurs d'antibiotiques	42
3. Recommandations pour l'industrie	42
4. Recommandations pour les investisseurs	43

Changing Markets

Enquête et rédaction du rapport par
Changing Markets et Ecostorm.

changingmarkets.org

Publié en octobre 2016

Designed by Pietro Bruni · helloo.org

Résumé

Les superbactéries, dénomination familière des souches bactériennes qui ont acquis une résistance aux antibiotiques, font partie des menaces les plus importantes sur la planète pour ce 21^{ème} siècle. 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 de décès, 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 menace¹.

Des années d'efforts continus ont été nécessaires pour inscrire l'antibiorésistance sur l'agenda international, mais, avec persistance, les experts en santé publique ont réussi à toucher la corde sensible des décideurs politiques. En septembre 2016, lors du dernier G20 à Hangzhou, les leaders mondiaux ont reconnu l'importance de la menace et des impacts économiques et sociaux que l'antibiorésistance fait courir², constat partagé lors de la réunion de haut niveau des dirigeants des Nations Unies tenue peu de temps après³. Cependant, malgré ce sentiment d'urgence absolue, les mesures concrètes pour contrer ce phénomène se mettent lentement en place et sont souvent incomplètes, ce qui fait craindre à plusieurs observateurs expérimentés que cela ne soit pas suffisant et trop tard.

Dans ce contexte assez inquiétant, les preuves s'accumulent contre les entreprises pharmaceutiques – dont le rôle devrait-être de soigner les personnes malades et de financer le développement de nouveaux traitements – sur la pollution engendrée par leurs sites de production ou ceux de leurs fournisseurs et donc sur leur rôle dans la propagation de l'antibiorésistance. Une récente série de rapports⁴ a mis en lumière cette troisième cause d'antibiorésistance, en révélant comment des processus de production polluants et l'absence de traitement des déchets industriels en Chine et en Inde, où la plupart des médicaments sont produits, alimentent cette propagation de superbactéries, amplifiant les impacts déjà considérables dus à l'usage irraisonné des antibiotiques en santé humaine et en utilisation prophylactique dans les élevages.

Pour la première fois, un rapport dévoile l'émergence de bactéries résistantes autour des unités de production pharmaceutique en Inde et cartographie les acteurs de la chaîne d'approvisionnement, qui est organisée à partir de ces usines polluantes jusqu'aux patients en Europe et aux États-Unis. Sur la base d'une collecte d'échantillons sur le terrain menée en juin 2016 par l'agence d'investigation anglaise Ecostorm et leur analyse sous la supervision du Dr Mark Holmes de l'Université de Cambridge, ce rapport montre la présence de bactéries avec des taux élevés de résistance sur les sites de trois villes indiennes : Hyderabad, New Delhi et Chennai. Au total, sur les 34 sites analysés, 16 s'avèrent être des bouillons de cultures de résistance aux antibiotiques. Quatre des sites ont révélé une résistance aux trois principales familles d'antibiotiques; les céphalosporines, les carbapénèmes et les fluoroquinolones. Huit des sites ont montré une résistance conjointe aux céphalosporines et aux fluoroquinolones. Quatre sites de plus montrent une résistance aux céphalosporines ou aux fluoroquinolones. En ce qui concerne les unités de production, trois se trouvent être des foyers ardents de résistance. Elles appartiennent respectivement à Aurobindo Pharma (à Hyderabad), Orchid Chemicals (à Chennai) et Asiatic Drugs and Pharmaceuticals (à Delhi), toutes impliquées directement ou indirectement dans les marchés d'import/export.

À partir de données publiques de diverses sources, l'analyse des chaînes d'approvisionnement a révélé comment les fabricants d'antibiotiques exportent à partir de ces sites de production vers les marchés européens et nord-américains, notamment pour approvisionner les acteurs de la santé publique en France mais aussi les géants pharmaceutiques. D'autres liens ont pu être établis entre des usines polluantes chinoises et les marchés occidentaux.

Bien que cela ne représente que la partie immergée de l'iceberg, cette analyse s'ajoute à la somme d'information traitant des impacts de la pollution dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique et montre qu'il est urgent

d'agir pour résorber ce problème. À l'heure des échanges internationaux de voyageurs et de marchandises, les superbactéries, une fois créées, peuvent se propager rapidement sur la planète, donnant un caractère global à cette pollution pharmaceutique localisée en Chine et en Inde, qui ne menace donc pas uniquement les populations les plus proches. Cela pourrait accélérer la crise sanitaire mondiale qui s'annonce être parmi les plus importantes que l'humanité aurait à affronter au cours du 21^{ème} siècle.

Une entreprise en particulier se place en première position des contrevenants, Aurobindo, basée à Hyderabad. C'est un pollueur récidiviste sur ses sites de production en Inde et il importe des matières premières auprès d'usines polluantes en Chine. L'entreprise a aussi des liens forts avec les principaux acteurs de l'industrie pharmaceutique, notamment les géants états-uniens McKesson (propriétaire de Celesio, maison mère du répartiteur pharmaceutique français OCP), et un réseau international de filiales lui assure un accès direct aux marchés occidentaux (par exemple, Arrow Génériques en France). De plus, Aurobindo a l'ambition de continuer son expansion sur la scène internationale et de soigner ses parts de marché. Mais à quel prix pour la santé humaine ?

Ce rapport tire la sonnette d'alarme sur l'antibiorésistance qui doit être gérée en prenant en compte simultanément ses trois causes - médicale, agricole et industrielle - sans quoi il y existe un risque de perdre cette bataille. Par une sensibilisation accrue sur la gravité de la menace que pose les effluents industriels d'usines d'antibiotiques, les principaux acheteurs, que ce soit des structures publiques ou privées, doivent utiliser le levier des achats responsables pour que l'industrie pharmaceutique se dépollue. Il est inacceptable de laisser la gestion des déchets industriels hors de contrôle, alors que cela constitue une menace évidente pour la santé publique et impacte l'image de l'ensemble de l'industrie pharmaceutique. De ce fait, c'est un sujet qui doit concerner, au même titre, les clients des entreprises pharmaceutiques, les investisseurs et les autorités de santé.

Alors que la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique reste opaque, les autorités de santé et les acheteurs doivent demander plus de transparence sur l'origine des antibiotiques, à l'instar de ce qui s'est produit dans le secteur du textile au lendemain de la tragédie du Rana Plaza au Bangladesh. Des actions pragmatiques sont recommandées à la fin de ce rapport pour établir un modèle d'intégration des bonnes pratiques dans un secteur où la performance environnementale est bien trop laissée de côté.



Tuyau évacuant des eaux usées sur la plage derrière l'Unité IV d'Hetero Drugs à Rajiyapeta, à proximité de Vizakhapatnam

1^{ère} PARTIE

Introduction

L'antibiorésistance se déclenche lorsqu'un microorganisme responsable d'une infection survit à l'exposition au traitement médical qui est censé le tuer ou au moins stopper sa prolifération. C'est particulièrement le cas pour les antibiotiques⁵. Alors que la résistance fait partie d'un processus naturel, l'utilisation croissante d'antibiotiques depuis la deuxième moitié du 20^{ème} siècle, lorsqu'ils furent mis massivement sur le marché, a créé une forte pression de sélection favorisant les bactéries résistantes⁶ et a enclenché une hausse rapide des pathologies rendues insensibles aux traitements.

La résistance est un processus complexe avec des origines multifactorielles. Les principales causes de l'antibiorésistance dans le Monde, à savoir l'utilisation irraisonnée des anti-infectieux pour la santé humaine et l'élevage, font l'objet d'un consensus général. De nombreux pays ont pris des mesures pour juguler ce double facteur, avec des résultats mitigés.

Récemment, des équipes scientifiques ont découvert une cause supplémentaire d'antibiorésistance: la pollution environnementale engendrée par la production des antibiotiques⁷. En Chine et en Inde, là où sont produits la plupart des antibiotiques dans le Monde, 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 antibiotiques, rejetés en quantités non négligeables par ces usines, se mélangent avec les effluents agricoles et domestiques dans les cours d'eau et dans les infrastructures de traitement des eaux, où se créent des conditions propices pour le développement des bactéries résistantes. Les bactéries peuvent avant tout transmettre leur résistance directement à leur progéniture mais, dans cet environnement, elles peuvent aussi le transmettre à d'autres souches qui peuvent être pathogènes pour les humains et les animaux⁸.

Les microbes ont une grande capacité à se déplacer sur des hôtes différents, personnes ou marchandises, ce qui peut faciliter leur propagation dans le Monde. Ainsi, les personnes qui voyagent dans un pays où le taux d'antibiorésistance est élevé peuvent rentrer à la maison colonisées ou infectées par des bactéries multi-résistantes qu'elles peuvent transmettre à leur entourage⁹. La résistance est donc un problème collectif quelque soit le lieu où elle se déclenche.

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 génériques¹⁰, dont les ventes ont rapporté 15 milliards de dollars à son industrie en 2014¹¹. Les anti-infectieux, parmi lesquels sont classés les antibiotiques, les antiviraux et les antifongiques, représentent une part non négligeable de ces revenus¹².

L'Inde fait face à un problème majeur de résistance médicamenteuse. Ce sont près de 60 000 nouveau-nés qui décèdent chaque année à cause de bactéries résistantes aux antibiotiques de première nécessité¹³. En 2015, le Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (CDDEP), basé à Washington, a publié un rapport intitulé « *État des lieux mondial des antibiotiques* » (*State of the World's Antibiotics*) qui montre que le taux de résistance en Inde est en hausse pour plusieurs des principales souches pathogènes. C'est le cas pour *Kebsiella pneumoniae*, un pathogène responsable, entre autres, des pneumonies, des méningites, des septicémies et des infections urinaires, dont la population est résistante à 29%, en hausse de 57 % en 2014¹⁴.



Les statistiques montrent que l'antibiorésistance a aussi atteint les élevages. Les antibiotiques sont largement utilisés dans l'agriculture intensive indienne et, ce, comme dans d'autres pays, avec des antibiotiques considérés comme critiques pour la santé humaine. Le CDDEP rapporte que pour un germe répandu dans le monde animal, le taux de résistance à la sulfadiazine, un antibiotique figurant sur la liste de l'OMS des médicaments essentiels pour la santé humaine, a atteint 100% dans les élevages comme les volailles (poulets et autres) et que le taux est élevé pour l'Amikacine, la Carbénicilline, l'Érythromycine et la Pénicilline¹⁵. En plus de provoquer des pertes financières pour l'industrie et l'économie en général, ces bactéries, une fois créées, peuvent être transmises des animaux aux humains.

Alors qu'en Inde la résistance augmente dans les populations humaines et animales, les usines de production d'antibiotiques continuent leur pollution environnementale. Malgré des décennies de campagnes associatives locales et d'actions auprès des cours de justice en Inde, la situation sur le terrain ne s'améliore pas. En fait, la situation réglementaire semble même devenir plus laxiste pour l'industrie pharmaceutique et la pollution empire avec de nouvelles mesures gouvernementales visant à l'assouplissement des restrictions pour le développement industriel¹⁶ et avec les amendements de l'indice de pollution (le Comprehensive Environmental Pollution Index - CEPI). Mis en place en 2009, cet indice a été utilisé pour évaluer la performance environnementale des industries en Inde, dont celle du complexe industriel Patancheru Bollarum, qui fait l'objet de ce rapport. Celui-ci avait été classé dans la catégorie de « pollution critique ». Dans un souci de simplification, le gouvernement a récemment retiré certains critères environnementaux et sanitaires de cet indice, ce qui a été critiqué par les médias qui l'ont perçu comme un cadeau aux industries polluantes¹⁷. Dans le même temps, une étude académique publiée en septembre 2016 montre que la pollution aux antibiotiques reste critique à Hyderabad, avec des concentrations d'antibiotiques dans les environs et dans la rivière Musi, qui traverse la centre de la ville, à des niveaux 1 000 fois supérieurs aux concentrations retrouvées dans les pays développés, la mauvaise gestion des effluents industriels en étant l'unique cause¹⁸.

La Chine est également un contributeur majeur à la propagation des maladies infectieuses résistantes et se présente comme un foyer d'apparition de nouvelles menaces bactériennes. Le pays connaît un fort taux de résistance et cela continue d'augmenter: une étude de 2012 rapporte que la hausse moyenne de l'antibiorésistance était de 22% sur une période de 6 ans en Chine, alors qu'aux États-Unis elle n'était que de 6% sur la même période¹⁹. Cette envolée

de la résistance en Chine est le fruit d'un usage irraisonné des antibiotiques et de fortes incitations financières pour leur utilisation médicale (les profits des ventes de médicaments forment une grande partie des revenus des

hôpitaux chinois)²⁰. Un usage excessif dans les élevages et la pollution émise par les usines pharmaceutiques²¹ représentent un problème tout aussi important car cela favorise la prolifération de superbactéries.

Une douzaine de représentants, anciens et actuels, des usines de fabrication de médicaments basées à Patancheru ont indiqué à Reuters que les employés de diverses entreprises se débarrassaient illégalement, la nuit, de leurs effluents chimiques non-traités dans des trous creusés au sein même des usines ou directement dans les cours d'eaux environnants

Reuters, 29 septembre 2016, dans un article intitulé Le coût des médicaments à bas prix? Un lac toxique indien est un foyer de superbactéries (The cost of cheap drugs? Toxic Indian lake is 'superbug hotspot')

Fin 2015, un article scientifique publié dans le Lancet Journal of Infectious Diseases²² 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 chinoises²³. Le gène mcr-1 a depuis été retrouvé dans plusieurs pays, ce qui laisse supposer que ce gène s'est propagé dans le Monde²⁴.

Dans ces pays, la Chine et l'Inde, où les observations attestent de graves problèmes de pollution et un taux élevé d'antibiorésistance, il paraît évident de s'inquiéter de l'amorçage d'une bombe à retardement. Alors que les impacts sur les populations locales sont flagrants, la

situation indienne vis-à-vis de la pollution due aux antibiotiques concerne la communauté internationale dans son ensemble du fait de la transmissibilité de cette menace et de la rapidité avec laquelle la résistance bactérienne peut se propager dans le Monde.

CULTURES VÉGÉTALES

Les sols des cultures sont souvent amendés avec du fumier riche en antibiotiques (obtenus 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.

ELEVAGE

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'eau.

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



Eau noire en provenance de la Zone Industrielle de Guddapatharam, à proximité de Kazipally, à Hyderabad

2^{ème} PARTIE

Échantillonnage

Cette partie rend compte de la découverte de souches d'*Escherichia coli* (*E. coli*) résistantes à plusieurs antibiotiques dans les échantillons prélevés à proximité de sites industriels sélectionnés en Inde par l'agence d'investigation anglaise Ecostorm et analysés sous la supervision du Dr Mark Holmes de l'Université de Cambridge au cours de l'été 2016.

L'objectif de cet échantillonnage était double. En premier lieu, il s'agissait de détecter la présence et de quantifier la résistance bactérienne aux antibiotiques dans les eaux aux environs d'usines de production de ces médicaments près d'Hyderabad, de Delhi et de Chennai, là où des études préliminaires indiquaient que des effluents industriels étaient rejetés. D'autre part, il s'agissait de connaître l'étendue des impacts de la pollution engendrée par la production d'antibiotiques sur la résistance des bactéries prélevées dans les eaux environnantes et dans les centres de traitement des eaux, dont le plus important en Asie, situé dans les faubourgs d'Hyderabad, à Amberpet.

1. Résumé des résultats

La présence de résidus d'antibiotiques et le développement de résistances aux abords des usines indiennes faisant l'objet d'une documentation scientifique fournie (voir encart 2 p.15), cette enquête de terrain présentée dans ce rapport veut remettre en perspective les crises qui se sont déclarées à cause de cette pollution pharmaceutique à de nombreux endroits en Inde au cours des dernières décennies. L'industrie pharmaceutique indienne étant dispersée géographiquement et regroupée dans certains centres de production, les observations présentées dans ce rapport peuvent être considérées comme la partie immergée de l'iceberg de ce problème d'antibiorésistance en lien avec la pollution en Inde.

Les bactéries *E. coli*, mises en culture à partir des échantillons prélevés sur les sites indiens, avant tout, des usines d'antibiotiques, des stations de traitement des eaux recevant les effluents industriels, et des cours d'eau à proximité des zones industrielles, ont été testées pour leur potentiel de résistance à : la Céfépime, la Cefpodoxime, la Ceftazidime, la Céfotaxime (tous les antibiotiques de la famille des céphalosporines), l'Ertapénème (un carbapénème) et la Ciprofloxacine (une fluoroquinolone), qui sont tous produits quotidiennement en Inde. L'Ertapénème et la Ciprofloxacine ont été utilisés dans cette analyse comme référence pour la détection de la résistance à l'ensemble des antibiotiques de leur famille, respectivement les carbapénèmes et les fluoroquinolones.

Sur un total de 34 sites analysés, 16 s'avèrent être des bouillons de cultures de résistance aux antibiotiques. Sur les 18 sites qui ne contenaient pas de souches résistantes, 12 des échantillons étaient dénués de bactéries et ne pouvaient donc pas être testés pour la résistance. L'absence de bactéries dans ces échantillons pourrait être due à la présence dans l'eau d'une substance chimique toxique pour les microorganismes. L'équipe d'investigation a également prélevé des échantillons de référence dans les sources d'eau de chacune des quatre régions échantillonnées.

En ce qui concerne les sites de production, **trois se trouvent être des foyers ardents de résistance.** Ils appartiennent respectivement à **Aurobindo Pharma (à Hyderabad), Orchid Chemicals (à Chennai) et Asiatic Drugs and Pharmaceuticals (à Delhi).**

Quatre des sites : l'unité VII d'Aurobindo à Polepally, à 80 km au sud-ouest d'Hyderabad ; l'usine d'Orchid Chemicals à Chennai ; l'unité de traitement des eaux d'Amberpet ; et un affluent de la rivière Musi, **ont révélé une résistance aux six antibiotiques, indiquant une résistance aux trois principales familles d'antibiotiques ; les céphalosporines, les carbapénèmes et les fluoroquinolones (voir encart 1).**

Huit des sites ont montré une **résistance aux céphalosporines et aux fluoroquinolones.** De plus, **quatre sites** montrent **une résistance, soit aux céphalosporines, soit aux fluoroquinolones,** comme détaillé ci-après.



ANTIBIOTIQUES ANALYSÉS:

La **Céfépime**, la **Cefpodoxime**, la **Ceftazidime** et la **Céfotaxime** font partie de la famille des **céphalosporines**. Ce sont des antibiotiques à large spectre (i.e. efficace sur une large gamme d'infections) qui sont couramment utilisés en traitement des septicémies, des pneumonies, des méningites, des infections de la vésicule biliaire, des péritonites et des infections urinaires. Ils sont aussi souvent utilisés en action prophylactique pour prévenir les infections post-opératoires lors d'interventions chirurgicales.

L'**Ertapénème** fait partie de la famille des carbapénèmes. Cette famille joue un rôle essentiel dans l'arsenal des antibiotiques. Souvent utilisés comme « antibiotiques de dernier recours », ils sont efficaces contre de nombreuses bactéries et sont utilisés pour traiter les infections les plus difficiles ou induites par des bactéries multi-résistantes telles que la souche ESBL de *Klebsiella pneumoniae*. Cette souche de *K. pneumoniae* est une des principales causes d'infections nosocomiales, particulièrement chez les nouveau-nés.

La **Ciprofloxacine** fait partie de la famille des fluoroquinolones. Aussi considérées comme « antibiotiques de dernier recours », les fluoroquinolones ont un large spectre d'action et jouent un rôle important dans le traitement d'infections sévères, particulièrement les infections nosocomiales ou dans les cas où une résistance aux familles les plus anciennes est pressentie. Ces antibiotiques sont vendus sous des marques telles que Cipro (**Ciprofloxacine**), Levaquin (**Levofloxacine**) ou Avelox (**Moxifloxacine**). En 2010, le Levaquin était l'antibiotique le plus vendu aux Etats-Unis²⁵. Ils sont souvent prescrits à tort pour traiter des affections mineures alors que les fluoroquinolones peuvent avoir des effets secondaires handicapant comme un décollement de la rétine ou des problèmes rénaux aigus.

2. Les sites échantillonnés – Les foyers de résistance

En l'état des connaissances des auteurs, ce serait la première fois que les taux de résistance à proximité d'usines de fabrication d'antibiotiques ont été évalués et rendus publics. Ce rapport capitalise sur les recherches documentaires et les résultats de l'enquête de terrain menée de l'État de Telangana à celui de l'Andhra Pradesh en janvier 2016, qui ont été utilisés pour le rapport publié en mars 2016 par la banque d'investissement suédoise, Nordea Asset Management²⁶. Il montre que les pratiques de fabrication irresponsables et illégales, qui rongent le pays depuis des décennies et qui alimentent l'antibiorésistance, se perpétuent. En plus d'être retournée sur des sites déjà inspectés, l'équipe d'investigation s'est rendue sur de nouveaux sites, notamment à Chennai et à Delhi, afin d'apporter des informations supplémentaires sur l'étendue du problème. La découverte de nouveaux foyers de résistance suggère que la pollution engendrée par la production d'antibiotiques s'avère être un réel fléau national.

APERÇU HISTORIQUE DE LA POLLUTION AUX ANTIBIOTIQUES ET DE L'ANTIBIORÉSISTANCE À HYDERABAD



Au cours de la dernière décennie, dans le cadre de recherches sur la pollution pharmaceutique à Hyderabad, centre indien de l'industrie manufacturière d'antibiotiques, la Ciprofloxacine a fait l'objet de nombreuses études scientifiques. En 2007, une équipe scientifique suédoise a analysé les résidus médicamenteux dans les effluents d'un site de traitement des eaux utilisé par 90 unités de production pharmaceutique, à Patancheru (Patancheru Common Effluent Treatment Plant - CETP), une zone industrielle localisée aux alentours de la ville. La concentration en médicaments dans certains échantillons prélevés dans les effluents du CETP de Patancheru était supérieure à la concentration retrouvée chez des patients en cours de traitement. La concentration en Ciprofloxacine était un million de fois supérieure aux concentrations retrouvées normalement dans des eaux usées²⁷ et à des niveaux toxiques pour plusieurs organismes. Il a été estimé que la quantité totale de Ciprofloxacine émise pendant une seule journée était de 44 kg, ce qui est l'équivalent de la consommation totale de la Suède pendant 5 jours ou, dans une autre mesure, la quantité quotidienne suffisante pour traiter l'ensemble d'une population de 44 000 habitants. Les études suivantes ont montré que la pollution pharmaceutique avait contaminé les sédiments des cours d'eau²⁸, les sols²⁹ et les ressources en eau potable³⁰ à des niveaux jamais atteints. En 2013, les scientifiques ont aussi détecté sur ce site des bactéries multi-résistantes³¹.

Une étude de 2014 a établi que le lac Kazipally, localisé à proximité de Patancheru, qui est affecté par les rejets de déchets pharmaceutiques, hébergeait une grande diversité de gènes de résistance (81 types identifiés) contre « principalement toutes les familles d'antibiotiques les plus courantes », ainsi que des gènes responsables du transfert de matériel génétique. Il a été estimé que ces gènes de résistance avaient une abondance 7 000 fois supérieure à ce qui a été observé dans un lac suédois, où seuls 8 gènes de résistance étaient présents³².

En 2016, une équipe indienne de l'Institut Indien de Technologie a trouvé des concentrations « exceptionnellement élevées » de Ciprofloxacine au niveau du centre de traitement des eaux d'Amberpet, située dans le centre ville d'Hyderabad, qui collecte les effluents du CETP de Patancheru grâce à un réseau de tuyaux de 18 km de long, et au niveau de la rivière Musi, qui traverse Hyderabad. Les concentrations d'antibiotiques étaient les plus élevées à l'entrée du système de traitement³³.

Le centre industriel de Patancheru-Bollaram a été classé dans la catégorie de « pollution critique » par l'organe de contrôle de la pollution en Inde, le Central Pollution Control Board Comprehensive Environmental Pollution Index (CEPI)³⁴, et un avocat aguerri de la Cour Suprême Indienne a récemment qualifié le CETP comme une « source majeure de pollution » relevant que « si le gouvernement de l'État de Telangana ne reconnaît pas la réalité d'une dégradation environnementale de grande ampleur sur la zone Patancheru-Bollaram, cela pourrait prendre l'allure d'une tragédie comme celle de Bhopal, au ralenti »³⁵.



Mares verdâtres d'effluents présentes autour de l'Unité VII d'Aurobindo à Polepally, vers Hyderabad. L'eau a été vue coulant d'un drainage volontaire percé dans le mur.

Profil d'entreprise:

AUROBINDO PARMA LTD



Basée à Hyderabad, Aurobindo Pharma Ltd. est une des entreprises pharmaceutiques à intégration verticale³⁶ les plus importantes en Inde et se positionne à la 4^{ème} place des fabricants de médicaments génériques³⁷. Elle est spécialisée dans les anti-infectieux et produit à la fois des ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA) et des produits formulés. Grâce à son réseau de filiales, elle jouit d'une représentation

internationale. Elle emploie directement 15 000 personnes dans plus de 30 pays³⁸ et exporte ses produits dans plus de 150 pays dans le Monde. Elle s'est spécialisée dans l'export avec des activités internationales qui représentent plus de 87% de ses revenus³⁹. Sa production est principalement localisée à Hyderabad (18 sites de production) mais pas uniquement puisqu'elle a une capacité de production à l'étranger (trois sites aux États-Unis et un au Brésil)⁴⁰.

Aurobindo a connu une expansion rapide avec une augmentation de ses revenus de plus de 800% sur la décennie passée⁴¹ et prévoit même 3 milliards de revenus pour 2017-18⁴². Elle doit en grande partie ce succès à une série d'acquisitions internationales, un recentrage de ses activités sur les produits formulés au détriment des IPA et la création, aux États-Unis, de sa propre marque, fabriquée, mise sur le marché et distribuée sous une marque de distributeur⁴³ dans les officines. 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 prescriptions⁴⁴, et l'Europe suit avec 28%⁴⁵. L'acquisition des activités d'Actavis dans sept pays membres de l'Union Européenne en 2014⁴⁶ lui a permis d'augmenter significativement ses parts de marchés en Europe, arrivant dans le top 15 des ventes faites par les entreprises de génériques dans la région⁴⁷. À présent, elle approvisionne directement les marchés européens avec ses propres marques (voir Fig. 1), 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 » pour le marché européen⁴⁸.

Unité VII d'Aurobindo, à Polepally, District de Mahaboobnagar

L'Unité VII d'Aurobindo Pharma est située à 80 km au sud-ouest d'Hyderabad dans la Zone Économique Spéciale (ZES) de Polepally.

Depuis sa construction en 2008, l'usine a constamment été au centre de controverses, à commencer par l'expropriation forcée des agriculteurs qui a été suivie de nombreuses manifestations pour réclamer les compensations promises mais non payées⁴⁹. En octobre de cette année là, des plaintes avaient déjà été formulées à cause de la pollution pharmaceutique émanant de la ZES⁵⁰.

L'Unité VII est cruciale pour Aurobindo et, depuis mai 2016, elle détient, aux États-Unis, 76 autorisations simplifiées de mise sur le marché (Abbreviated New Drug Application - ANDA⁵¹) de la part de l'autorité de contrôle pour l'alimentation et les médicaments (la Food and Drug Administration - U.S. FDA), ce qui représente 30% de l'ensemble des « ANDA » sur le territoire⁵². Cette unité produit et formule des antibiotiques et des antirétroviraux pour l'export.

Les documents des douanes et d'autres autorités montrent que l'unité a une activité florissante avec les États-Unis et l'Europe, avec les antibiotiques comme base de ces échanges. Selon les registres des douanes, le géant de la répartition aux États-Unis, McKesson, a reçu un approvisionnement de l'antibiotique Amoxicilline directement de l'unité VII en 2015⁵³. Un document de l'agence italienne des médicaments datant de 2016 montre aussi que l'unité VII était impliquée dans la « production primaire et secondaire »⁵⁴ 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)⁵⁵.

Aux États-Unis, selon les données des douanes et des étiquettes de médicaments, l'unité de production VII fabrique d'autres antibiotiques: Pipéracilline, Pénicilline, Moxifloxacine, Lévofloxacine, Triméthoprine et Métronidazole. En janvier 2016, dans un document officiel (document dit « Form 483 »), l'U.S. FDA a exprimé des doutes concernant les pratiques de fabrication dans l'unité VII d'Aurobindo⁵⁶.

Les filiales d'Aurobindo en Europe et aux États-Unis

EUROPE:

Milpharm Ltd. (Royaume Uni)
Arrow Génériques, opérant avant sous le nom Actavis France SAS (France)
Puren Pharma GmbH, opérant avant sous le nom Actavis Deutschland GmbH & Co. (Allemagne)
Aurobindo Pharma GmbH (Allemagne)
APL Swift Services (Malte)
Aurobindo Pharma (Malte)
Aurobindo Benelux BV, Aurobindo-Pharmacin (pays du Benelux)
Agile Pharma BV (Pays-Bas)
Aurex Pharma (Pays-Bas)
Aurobindo Pharma Italia S.r.l. (Italie)
Aurovitas (Espagne)

ÉTATS-UNIS:

Aurobindo Pharma USA Inc. (possède aussi: Aurohealth LLC)
AuroLife Pharma LLC
AuroMedics Pharma LLC

* Liste non-exhaustive basée sur les informations reprises du site www.aurobindo.com et les sites internet des autres entreprises citées.



Tuyau d'évacuation sortant du mur d'enceinte de l'usine d'antibiotiques d'Orchid Pharma à Alathur, à proximité de Chennai. Orchid prétend que le site a un système de traitement des effluents sans rejets liquides.

A. RÉSISTANCE TOTALE: Résistance aux céphalosporines, carbapénèmes et fluoroquinolones détectée sur les sites suivants

- Aurobindo VII, à Polepally, à 80km au sud-ouest d'Hyderabad.** L'usine est située à l'intérieur du site Green Industrial Park, un complexe assez moderne. L'entrée est gardée par un service de sécurité, mais en le contournant, l'équipe d'investigation a découvert une mare d'effluents à mi-chemin à droite d'un bloc de bâtiments, proche du mur d'enceinte. À l'arrière de ce bloc se trouvait une évacuation, visible et clairement teintée d'effluents industriels, sortant du périmètre de l'enceinte par des fissures au-dessus du niveau du sol et s'accumulant pour former une mare qui se déverse ensuite le long de la route: les échantillons proviennent de cet endroit.
- Usine d'Orchid Chemicals située dans la zone industrielle SIDCO à Alanthur, au sud de Chennai.** Orchid semble être l'entreprise la plus importante sur ce site. L'équipe d'investigation sur le terrain a été confrontée à un important dispositif de sécurité autour de la

partie principale de l'usine avec des gardes et un système de vidéosurveillance. Des panneaux interdisant les photographies et l'utilisation des téléphones cellulaires étaient présents. Au portail d'accès, l'équipe a appris que l'usine derrière eux, séparée par une route, appartenait aussi à Orchid. Des effluents y étaient visibles dans une rigole longeant l'usine (i.e. juste de l'autre côté de la route séparant les deux usines) sortant d'un tuyau de déversement provenant du site, proche du lieu d'échantillonnage.

- Affluent de la rivière Musi à Edulabad, aux environs d'Hyderabad, à proximité du village de Pedhagudam.** Des effluents mousseux étaient clairement visibles à la surface de la rivière où les échantillons ont été prélevés. Cet affluent et d'autres alimentent directement une rizière par un réseau de tuyaux.
- L'unité de traitement des eaux usées d'Amberpet.** L'unité de traitement des eaux usées d'Amberpet (Sewage Treatment Plant - STP) est une installation majeure dans cette zone au sud du lac Hussein Nagar vers Hyderabad. Construite comme la « plus grosse unité de traitement des eaux usées d'Asie », elle reçoit les effluents de nombreuses usines pharmaceutiques par un réseau de tuyauterie long de 18 km depuis le CETP de Patancheru. En 2007, une étude montrait une pollution record en Ciprofloxacine au CETP de Patancheru⁶⁵ et en 2013, les scientifiques y détectaient des bactéries multi-résistantes⁶⁶. Récemment, en 2016, des chercheurs ont trouvé des concentrations « exceptionnellement élevées » de Ciprofloxacine au niveau du STP d'Amberpet et dans la rivière Musi. La concentration était la plus élevée à l'entrée de l'usine de traitement⁶⁷ (voir encart 2 p.15 pour plus de détails).

Profil d'entreprise:

ORCHID CHEMICALS



Orchid Chemicals est une entreprise pharmaceutique indienne basée à Chennai dans la province du Tamil Nadu. L'entreprise produit une grande variété de céphalosporines, famille d'antibiotiques à large spectre d'action, pour les usages humains et vétérinaires, ainsi que d'autres produits pharmaceutiques⁵⁷. Cette entreprise a un rayonnement international en exportant dans plus de 40 pays⁵⁸, et prétend être présente, grâce à des joint-ventures et des partenariats, dans plus de 70 pays⁵⁹. L'entreprise possède une unité de production d'IPA, trois sites de formulation et trois centres de recherche, tous basés en Inde.

Orchid se targue d'avoir une politique de protection environnementale et même d'en faire une préoccupation première⁶⁰. Elle avance aussi que son unité de production d'IPA, à Alathur, possède la première unité de traitement des effluents d'Inde à être sans rejets⁶¹. Cependant, l'enquête de terrain menée dans le cadre de ce rapport montre qu'un tuyau d'évacuation sort de l'enceinte de l'usine et que les échantillons prélevés dans la petite rigole bordant le site contiennent des bactéries résistantes aux antibiotiques.

Cette unité de production 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 (voir la 3^{ème} Partie de ce rapport). Elle a été inspectée dernièrement en avril 2016 et son autorisation d'export a été renouvelée par l'U.S. FDA⁶². Après cette reconduction d'autorisation, ses parts de marché ont bondi de 13%⁶³.

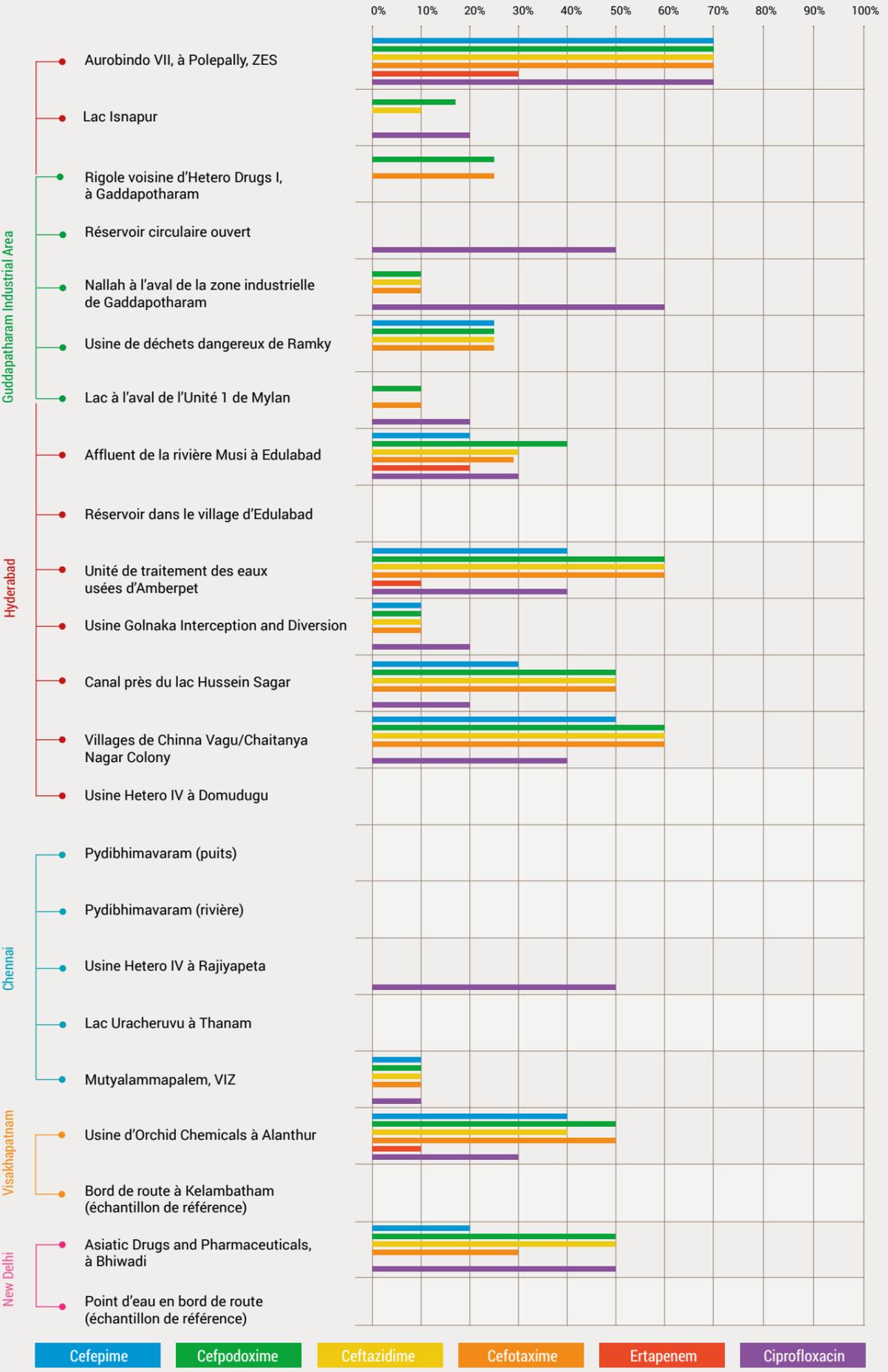
En plus de sa filiale au Royaume-Uni, Orchid Europe Ltd., notre recherche sur la chaîne d'approvisionnement a identifié des exportations entre Orchid Chemicals et des distributeurs pharmaceutiques en Europe, détaillées dans la 3^{ème} Partie de ce rapport. Orchid Chemicals possède aussi deux filiales aux Etats-Unis, Origenus Pharma et Orchid Pharma US, et possède des parts dans Bexel Pharmaceutical Inc. et Diakron Pharmaceutical Inc.⁶⁴.



Rizières irriguées avec de l'eau de la rivière Musi

RÉSULTATS DES ANALYSES EN ANTIBIOTIQUES

% DE COLONIES D'E.COLI RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES



Profil d'entreprise: ASIATIC DRUGS AND PHARMACEUTICALS



Asiatic Drugs & Pharmaceuticals Ltd est peu connue. Elle a été fondée en 1998 et possède un site de production dans la zone industrielle RIICO, à Bhiwadi, au sud-ouest de New Delhi. Elle est spécialisée dans la production d'antibiotiques de la famille des céphalosporines, dont le Cefpodoxime, le Céfuroxime et la Céfalexine, et des pénicillines comme l'Amoxicilline, l'Ampicilline et le Flucloxacilline. Elle possède de nombreux clients indiens, des petites et moyennes entreprises, plusieurs étant listées parmi celles autorisées à exporter des IPA vers l'Europe, ainsi que DSM Anti-infectives India Ltd., une filiale du groupe néerlandais Royal DSM⁶⁸.

En Inde, les petites entreprises spécialisées dans la fabrication d'IPA, comme Asiatic Drugs and Pharmaceuticals, sont très courantes et approvisionnent des entreprises plus grandes qui formuleront le produit ou exporteront directement vers les marchés mondiaux⁶⁹. Cela rend l'identification des acteurs de la chaîne d'approvisionnement très difficile, voire impossible, pour un médicament donné.

B. RÉSISTANCE EXTRÊME: Résistance aux céphalosporines et aux fluoroquinolones

La résistance aux céphalosporines et aux fluoroquinolones a été détectée dans des échantillons d'eau prélevés au niveau des sites suivants:

- **Asiatic Drugs and Pharmaceuticals, à Delhi.** Des échantillons ont été prélevés dans une rigole d'effluents sales et malodorants au coin de la façade principale, alimentée par des tuyaux venant de l'intérieur du site industriel.
- **Zone industrielle de Gaddapotharam, à Hyderabad: un vaste lac proche des unités de production de Mylan (unité I) et d'Aurobindo (unité XIII)** Mylan se déclare être la leader indien de la production sans effluents liquides (Zero Liquid Discharge – ZLD)⁷⁰ et annonce que l'ensemble des ses usines d'Hyderabad le sont. Cependant, l'équipe d'investigation a été informée que l'unité I de Mylan déversait des effluents directement dans le lac, en aval de l'usine. L'équipe a entendu dire que l'unité XIII d'Aurobindo, qui se trouve en amont du lac, déversait ses effluents dans un réservoir circulaire puis, de là, directement dans un nallah⁷¹ qui coule plus bas (voir le point suivant). Selon les données de l'autorité indienne de contrôle des médicaments (Central Drugs Standard Control Organisation – CDSCO), l'unité I de Mylan produit une gamme de médicaments, dont les antibiotiques Moxifloxacin et Gatifloxacin (deux fluoroquinolones) et de la Clindamycine, qui est utilisée pour traiter les infections anaérobies comme les infections des os ou des ligaments.
- **Nallah à l'aval de la zone industrielle de Gaddapotharam en direction de la vallée et des réservoirs de Kazipally, à Hyderabad.** Une eau noirâtre jaillissait assez abondamment et rapidement du vallon en provenance de la zone industrielle. L'équipe d'investigation avait été informée de rejets d'effluents en provenance de l'unité XIII d'Aurobindo, prenant le chemin de ce vallon.
- **Lac Isnapur voisin de la zone industrielle de Pashamylaram, à Hyderabad.** Des échantillons d'eau ont été prélevés dans une rigole qui charriait des effluents en provenance de la zone industrielle. L'équipe d'investigation a visité l'unité V d'Aurobindo à l'intérieur de la zone industrielle mais très proche du lac. Elle n'a pas identifié d'effluents autour de l'usine, mais quelques tuyaux.



Eau polluée se déversant de l'usine de Golnaka Interception and Diversion, à Hyderabad, en direction de la rivière Musi.

Une femme ramène le fruit de sa pêche sur la plage du village de Tikkavanipalem, dans l'État d'Andhra Pradesh



Un troupeau se désaltère dans des mares à l'aval de l'Unité 1 d'Hetero Drugs, près du village de Domudugu, à proximité d'Hyderabad.



Tuyaux intégrés dans le mur d'enceinte extérieure de la station de traitement d'effluents dangereux de Ramky, à Hyderabad, déversant de l'eau qui s'accumule.

• **Usine Golnaka I&D (Interception and Diversion).**

Cette usine dirige ses multiples effluents vers le site de traitement des eaux d'Amberpet. Elle se situe à l'embouchure d'un vallon assez large, qui se dirige vers le lac Hussein Sagar, et rejette d'importants volumes d'eaux usées directement dans la rivière derrière l'usine. Les échantillons d'eau ont été prélevés à l'intérieur de l'usine. Sur le site, les employés ont indiqué que 10% des effluents (qui coulent du vallon qui vient du lac Hussein Sagar) vont vers le STP d'Amberpet, et que les autres 90% ne sont pas traités avant d'emprunter un autre vallon qui coule vers la rivière Musi. Les échantillons ont été prélevés dans cet autre vallon.

• **Canal près du lac Hussein Sagar, en amont de l'usine Golnaka I&D.** L'équipe d'investigation a suivi la route du vallon et a prélevé des échantillons dans un endroit proche du lac Hussein Sagar. Ces échantillons proviennent d'un canal abritant des eaux usées avant qu'il ne rejoigne le lac Hussein Sagar.

• **Villages de Chinna Vagu/Chaitanya Nagar Colony.** Un vallon extrêmement pollué coule au milieu, charriant la mousse des effluents. Une mare s'est formée sur un des bords de ce vallon où, le jour d'échantillonnage, des agriculteurs y travaillaient immergés jusqu'à la taille, et des poissons chat y frétilaient.

• **Zone côtière vers Visakhapatnam, à la sortie du tuyau d'eaux usées de la zone Jawaharlal Nehru Pharma City (JNPC), village de Tikkavanipalem.** La JNPC est le principal centre de production pharmaceutique de la région de Visakhapatnam et héberge une « Zone Spéciale d'Export » (ZSE) qui abrite de nombreuses entreprises étrangères, dont le géant aux États-Unis Mylan, Hospira (filiale de Pfizer), le japonais Eisai, l'allemand Pharma Zell et SMS Pharmaceuticals⁷². D'autres produisent en dehors de cette ZSE, notamment les entreprises indiennes

Aurobindo, Hetero et Lupin Laboratories⁷³. Le tuyau d'évacuation de la JNPC est enterré dans le sable et émerge du fond marin à plusieurs centaines de mètres. Les échantillons ont été prélevés à marée montante dans l'axe du tuyau qui était matérialisé par des blocs de ciments, maintenant le tuyau sur le fond.

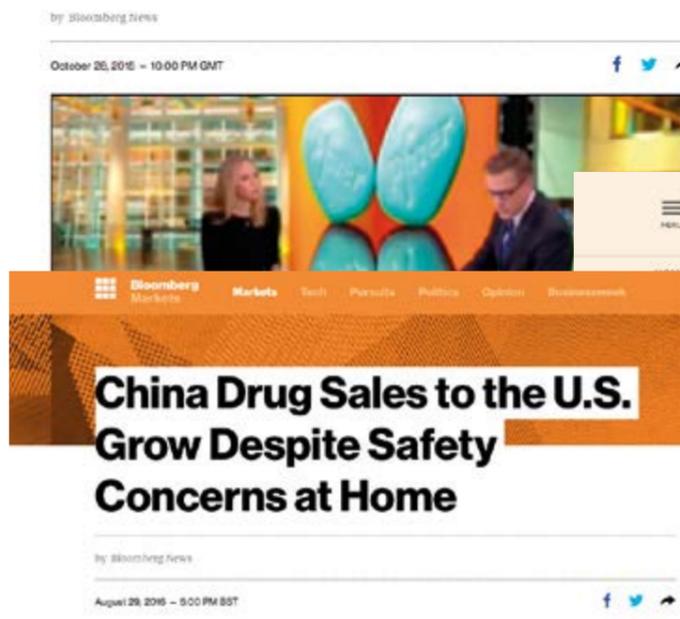
C. HAUTE RÉSISTANCE: Résistance aux céphalosporines ou aux fluoroquinolones

i. Résistance aux céphalosporines:

- **Rigole directement voisine de l'unité 1 d'Hetero, dans la zone industrielle de Gaddapotharam.** Des échantillons d'eau ont été prélevés dans la rigole qui passe sous les grilles de l'usine.
- **Usine de déchets dangereux de Ramky, dans la zone industrielle de Gaddapotharam.** Les échantillons ont été prélevés dans les bassins voisins de l'arrière du site, sous l'œil d'une caméra de surveillance. Cet effluent venait clairement de l'intérieur de l'usine.

ii. Résistance aux fluoroquinolones:

- **Réservoir circulaire ouvert, dans la zone industrielle de Gaddapotharam.** Les échantillons d'eau ont été prélevés au milieu du réservoir, où l'eau ne subit pas trop de mouvements. L'eau avait une couleur noirâtre avec semble-t-il beaucoup de résidus chimiques et de particules.
- **Usine Hetero IV à Rajiyapeta, au sud de Visakhapatnam.** L'échantillonnage a été fait dans un réservoir d'eau au coin d'un grand village, directement voisin de l'usine. Le jour avant l'investigation, un accident avait eu lieu sur le site, faisant un mort et deux blessés graves. Il s'agissait d'une explosion dans un baril de déchets de l'usine de production de médicaments, qui a été suivie d'une grève du personnel dénonçant l'absence de mesures de sécurité. L'équipe d'investigation a été informée sur place que Hetero avait clos la plainte de la famille de la victime en quelques heures en payant directement les chefs du village, qui sont présumés être à la botte de l'entreprise. Cet arrangement ne permettrait plus à la famille d'ouvrir une plainte pour négligence, ni d'obtenir de compensation financière complémentaire – un acte courant. Notre informateur a aussi indiqué que l'usine payait 5 000 roupies par mois à la police pour leur protection non-officielle. Lors du départ de l'équipe, une camionnette de la police anti-émeutes était présente juste à l'extérieur de l'usine.



3^{ème} - PARTIE

Chaîne globale d'approvisionnement

Dans ses deux premières parties, le rapport a présenté comment la production d'antibiotiques en Inde, basée sur des sous-standards de fabrication et de gestion des déchets, crée des superbactéries qui alimentent une menace sanitaire mondiale et environnementale. Cependant, ce problème ne concerne pas uniquement ce pays. En effet, 90% des médicaments indiens, notamment les antibiotiques, sont produits à partir d'IPA fabriqués en Chine⁷⁴, souvent dans des conditions qui peuvent aussi alimenter la propagation de la résistance, tout en diminuant la qualité de vie des personnes habitant à proximité des usines.

Cette partie du rapport étaye le rôle de la Chine dans la chaîne d'approvisionnement des antibiotiques, en identifiant les entreprises contrevenantes dans les rapports d'inspections menés dans le cadre des Bonnes Pratiques de Fabrication (Good Manufacturing Practices - GMP), et en dénouant les liens entretenus avec les entreprises pharmaceutiques aux États-Unis et en Europe (bien que les GMP n'incluent pas de critères environnementaux, ces violations offrent un indicateur intéressant pour identifier les défaillances de production et celles de la chaîne d'approvisionnement). Elle apporte ensuite un aperçu détaillé – même si partiel – de la chaîne globale d'approvisionnement, organisée entre la Chine, l'Inde, les États-Unis et l'Europe, grâce à l'analyse de données publiques, de rapports des douanes, d'informations sur les entreprises, de rapports des agences d'inspections et d'enquêtes de terrain en Chine menées en décembre 2015 et juin 2016. Ces éléments montrent clairement que les problèmes de pollution persistent sur des sites qui approvisionnent en médicaments les marchés internationaux. Cela est complété par des informations concernant la pollution aux abords des usines chinoises qui donnent une vision assez alarmiste de la production globale des antibiotiques

1. Mauvaises Pratiques de Fabrication : la place de la Chine dans la chaîne d'approvisionnement

De par la nature complexe et opaque de la chaîne globale d'approvisionnement pharmaceutique, suivre la route d'un produit de l'usine jusqu'aux pharmacies est un réel challenge. Mesurer l'impact environnemental d'un médicament l'est tout autant : les réglementations aux États-Unis et en Europe se focalisent sur la sécurité du médicament (via les GMP), mais n'imposent pas aux entreprises de prendre des mesures de sécurité environnementale tout au long de la chaîne de fabrication. Celles-ci – à l'instar du droit du travail – ne concernent que le pays d'opération et les entreprises qui fabriquent les médicaments. Les usines chinoises et indiennes qui exportent sur les marchés occidentaux sont, certes, régulièrement inspectées pour le respect des GMP, mais ces inspections ne sanctionnent pas les mauvaises pratiques environnementales comme les rejets polluants, l'absence de traitement des effluents ou tout autre problème environnemental. Bien qu'une législation environnementale existe, le suivi et l'application des lois sont exclusivement à la charge des autorités locales et, parfois, elles ne sont mises en pratique. En ce qui concerne la pollution aux antibiotiques, celle-ci devrait faire l'objet d'une attention globale particulière étant donné ses conséquences transfrontalières, sous la forme d'antibiorésistance.

Bien que les inspections dans le cadre des GMP n'offrent qu'un aperçu des conditions rencontrées dans les usines pharmaceutiques, les rapports des agences responsables, l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency - EMA) ou l'U.S. FDA, rendent compte fréquemment de dysfonctionnements dans des usines chinoises qui fournissent des IPA à des entreprises en Inde, aux États-Unis et en Europe. Ces dysfonctionnements représentent une

sérieuse source d'inquiétude à propos des médicaments que nous importons.

La Chine a vu ses exportations de produits pharmaceutiques et de compléments alimentaires rapporter 56 milliards de dollars en 2015, en hausse de 3%. Environ 5 000 usines approvisionnent le marché intérieur chinois, et plus de 500 sont autorisées à exporter aux États-Unis⁷⁵. Les statistiques européennes indiquent, qu'en 2015, la Chine a exporté pour 2,8 milliards de dollars de produits pharmaceutiques⁷⁶, mais ce chiffre ne tient pas compte des importations venant d'Inde pour les produits fabriqués à partir de matières premières ou d'IPA en provenance de Chine. À l'heure actuelle, la Chine est le plus gros exportateur d'IPA⁷⁷ dans le Monde, fournissant environ 50% des produits sur les marchés⁷⁸ et le premier mondial pour les sels de pénicillines⁷⁹. Plus de 80% des sels sont exportés vers l'Inde⁸⁰, où ils sont alors formulés en produits finis et exportés vers les marchés mondiaux. Depuis peu, les entreprises chinoises essayent de se tailler une part du gâteau des produits finis⁸¹.

Avec un rôle si central dans la chaîne globale d'approvisionnement pharmaceutique, le secteur manufacturier chinois fait l'objet de beaucoup d'attention de la part des observateurs industriels. En janvier 2016, le magazine économique Pharma Compass considérait la menace de l'antibiorésistance en provenance de Chine et des sanctions dans le cadre des GMP contre ses usines comme « *les deux grandes menaces sur la chaîne d'approvisionnement en Chine.* »⁸²

Les fabricants chinois font régulièrement les unes des médias à cause de leurs violations répétées des principes GMP ou de leur mauvaise gestion environnementale. En juin 2015, une enquête de l'organisation de mobilisation SumOfUs a ouvert la boîte de pandore sur les pollutions de plusieurs sites pharmaceutiques en Chine. Le rapport « *Bad Medicine: How the pharmaceutical industry is contributing to the global rise of antibiotic-resistant superbugs* » (*Mauvais médicaments: comment l'industrie pharmaceutique contribue à l'antibiorésistance mondiale*)⁸³ montre que les principales entreprises pharmaceutiques, comme Pfizer, Teva et McKesson, s'approvisionnent auprès de tels sites, dont:

- United Laboratories – TUL (Bayannur, en Mongolie intérieure et Chengdu, dans la Province du Sichuan)
- 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)
- Harbin Pharmaceutical Group (Harbin, dans la Province de Heilongjiang)
- Tonglian Group (Hulun Buir, en Mongolie intérieure)
- Inner Mongolia Changsheng Pharmaceutical Co. Ltd. – précédemment CSPC Pharmaceutical Group's Shiyao Zhongrun site (Hohhot, en Mongolie intérieure)

Sur la seule année 2015, l'U.S. FDA a entamé environ 80 procédures dites 'Form 483' pour des sites de production chinois, signalant que les entreprises concernées sont en violation des GMP⁸⁴. Certains de ces sites approvisionnent des entreprises pharmaceutiques multinationales et sont même parfois en joint-venture avec des industriels aux États-Unis et en Europe.

Par exemple, fin 2015, l'usine Zhejiang Hisun Pharmaceutical Co. à Taizhou, dans la Province de Zhejiang, qui approvisionne des entreprises comme Hospira (à présent propriété de Pfizer) ou Merck & Co.⁸⁵, a été épinglée et interdite d'export vers le marché des États-Unis, notamment pour les antibiotiques, suite à une inspection de l'U.S. FDA qui soulignait de nombreuses défaillances de fabrication⁸⁶. Zhejiang-Hisun fait partie d'une joint-venture, d'une valeur de 300 millions de dollars, avec Pfizer (Hisun-Pfizer Pharmaceuticals Co., Ltd., créée en septembre 2012) pour développer, produire et commercialiser une large gamme de produits pharmaceutiques, dont des anti-infectieux⁸⁷.

En juin 2016, quelques mois après l'interdiction de Zhejiang-Hisun, l'U.S. FDA a interdit les importations de tous les antibiotiques à usage médical et vétérinaire, fabriqués dans une usine proche de Zhejiang Hisoar à Taizhou⁸⁸, invoquant à nouveau des violations des principes GMP⁸⁹. Zhejiang Hisoar, qui construit sa réputation sur la fabrication d'antibiotiques, comme la Clindamycine⁹⁰, indique approvisionner Pfizer, BASF, Sanofi et Novartis⁹¹. En fait, Bloomberg rapporte qu'un document de transaction financière de 2012 stipule que Hisoar a un accord sur 20 ans pour fournir en antibiotiques⁹² Pfizer Asia Manufacturing Pte Ltd., filiale du fabricant de médicaments new-yorkais, Pfizer. De plus, des documents de l'entreprise de 2008 montrent que Zhejiang Hisoar est entré dans une alliance stratégique avec le géant pharmaceutique allemand, Boehringer Ingelheim, qui offre son expertise et son soutien technique pour les futures activités d'un nouveau site à Chuannan, dans la Province de Zhejiang, dédié à Boehringer⁹³.

Des inspections européennes ont aussi révélé des violations sur certains sites pharmaceutiques chinois. En 2015, le site de The United Laboratories' (TUL) de Zhuhai, dans la Province de Guangdong, qui prétend être la plus grosse usine de fabrication d'Amoxicilline au Monde, a reçu un document de non-conformité des autorités roumaines, qui ont noté de nombreux problèmes. Cela a abouti au retrait de son autorisation de vendre sur le marché européen son Amoxicilline sodique stérile, son Clavulanate potassique stérile et le mélange des deux sous forme stérile⁹⁴. Une autorisation partielle a été accordée pour l'usage de ces produits comme « substance pharmaceutique critique » en Roumanie, en France et au Royaume Uni⁹⁵.

TUL est un des plus gros fabricants d'antibiotiques en Chine. Implanté financièrement dans les Iles Caïmans, elle possède au moins six centres de production répartis en Chine, dont son usine de Zhuhai, qui elle-même a sept lignes de production pour produire chaque année des milliers de tonnes d'antibiotiques. Elle possède aussi des usines en Mongolie intérieure et à Chengdu, dans la Province du Sichuan, qui apparaissent toutes les deux dans le rapport de SumOfUs, cité précédemment. L'usine de TUL en Mongolie intérieure a fait l'objet d'attentions répétées des médias



Effluents flottant à la surface d'une rivière située à l'aval des entreprises Yui Market et Shenyuan Pharmaceuticals .



Eaux usées se déversant d'une maison de Zhuhai dans un fossé à l'air libre.



Deux sorties d'eaux usées (une petite et une grande) provenant des murs de Zhuhai United Laboratories, se déversant directement dans la rivière Nanpai.



Pollution à la confluence des rivières Nanpai et Beipai, sous l'autoroute provinciale S3211. On aperçoit l'usine de Zhuhai United Laboratories dans le reflet de l'eau.

et des autorités locales pour ses mauvaises pratiques de gestion de déchets, notamment le déversement d'effluents liquides dans le lac Wuliangshuai à proximité. En 2008, alors que des rapports révélèrent que l'entreprise enfouissait ses déchets dans une fosse de 50 hectares, une injonction d'arrêt de l'usine lui a été signifiée avec l'obligation d'installer un système de traitement des déchets. Les effluents étaient aussi déversés dans un réseau d'irrigation finissant leur course dans le fleuve Jaune⁹⁶.

Selon le rapport annuel de 2015 de TUL, l'entreprise a reçu 30 millions de dollars de Honk Kong pour « encourager les activités des filiales de la RPC [République Populaire de Chine] à développer: une production propre; la prévention des déchets; le développement de l'export et des nouvelles technologies »⁹⁷, et en octobre 2015, l'usine de Zhuhai a reçu le prix « production propre » de la part de la Province de Guangdong. Cependant, la visite du site de Zhuhai en 2016 a montré que les alentours du site sont loin d'être exemplaires.

Nos enquêteurs ont observé un « endroit avec une eau fétide, noirâtre et pleine de graisse ». À la confluence des rivières Nanpai et Beipai, à proximité de l'usine, les eaux de surface étaient recouvertes d'une couche de boue noirâtre. L'équipe a vu un tuyau d'évacuation d'effluents rejetant un flot de mousse et « une odeur pestilentielle », même à bonne distance.

De tels tuyaux étaient disposés tous les 10 mètres sur une longueur de 400 à 500 mètres le long de cette partie de la rivière. Sur le bord de la rivière, à l'opposé nord-est de l'usine TUL, ils ont observé une mousse blanchâtre à la surface de l'eau, révélant une odeur « indescriptible ».

L'usine TUL de Zhuhai est localisée à proximité de la Zone Industrielle de Sanzao, un des plus gros centres de production pharmaceutique de la Province de Guangdong.

Les résidents de Sanzao se plaignent que la qualité de leur eau reste impropre et malodorante malgré plusieurs tentatives de réguler le problème de pollution dans cette zone proche de la rivière Beipei. Selon les autorités municipales de Sanzao, certaines usines déversent toujours secrètement leurs effluents dans la rivière. Elles-mêmes et le département local de protection de l'environnement ont promis de renforcer leur gestion, les inspections et les mesures pour en finir avec les déversements illégaux. Selon nos sources, il n'y a qu'une usine de traitement des eaux usées dans la zone, qui n'a pas la capacité pour traiter le volume d'effluents de l'ensemble des usines et donc elle ne sert presque à rien.

Étude de cas :

Un environnement fertile pour les superbactéries ? Enquête sur les revendications de la Chine concernant la transformation des déchets de production non-traités en engrais agricoles



L'étape de fermentation des antibiotiques engendre une grande quantité de résidus. Ces résidus pharmaceutiques sont considérés comme des déchets dangereux selon le Catalogue National des Déchets Dangereux chinois⁹⁸, impliquant qu'ils doivent être incinérés ou enfouis pour s'assurer qu'ils sont « aseptisés, inactivés, détruits et sans danger ». Les fabricants optent rarement pour l'incinération, qui a un coût élevé, et choisissent plutôt de valoriser l'utilisation de ces résidus.

Avant 2002, les fabricants pharmaceutiques chinois transformaient fréquemment ces résidus en fourrage pour les animaux, qui étaient vendus sur un marché en forte demande du fait de la teneur en protéines et en antibiotiques (ces derniers agissant comme facteur de croissance). En février 2002, cet usage fut interdit par le gouvernement chinois⁹⁹. Depuis, la transformation de ces résidus en engrais semble être la solution préférée des fabricants d'antibiotiques pour se débarrasser de leurs déchets. Alors que des experts voient cela comme un grave problème environnemental et sanitaire, l'absence de lois spécifiques pour encadrer les engrais permet aux entreprises de s'engouffrer dans la brèche, qu'ils ne souhaitent pas refermer.

Shandong Lukang Pharmaceutical Co.

Shandong Lukang Pharmaceutical Co. est soi-disant le « premier fabricant d'antibiotiques en Chine », via la fabrication d'une large gamme d'IPA et d'intermédiaires de formulation¹⁰⁰. L'entreprise a aussi été accusée d'avoir rejeté des effluents d'antibiotiques dans l'environnement. En 2014, la chaîne de télévision chinoise CCTV révélait qu'une unité de production de l'entreprise rejetait des effluents contenant 50 000 nanogramme d'antibiotiques par litre (50 microgramme/l), environ 10 000 fois la concentration trouvée dans une eau propre¹⁰¹. Les recherches documentaires, les visites du site d'une usine à Lukang et les entretiens avec des résidents, utilisés pour assembler les éléments de ce rapport pendant l'été 2016, suggèrent que l'entreprise vend ses déchets solides pour les transformer en engrais depuis plusieurs années.

Cela semble confirmé par des documents officiels : une étude d'impacts sur l'environnement de l'agence locale de contrôle de la pollution, concernant une pollution aux antibiotiques

vétérinaires de 12 000 tonnes par an, montre que Lukang avait signé un contrat d'enlèvement de ses déchets issus de la fermentation de résidus avec Jining Lite Biotechnology Co. Ltd.¹⁰², "Lite" est une entreprise qui fabrique des engrais et du fourrage¹⁰³.

Une plaquette marketing d'un autre fabricant d'engrais, Shandong Jining Jishan Biotech Co. Ltd., indique que : « notre produit est développé par des experts de l'Institut du Sol et des Engrais de l'Académie des Sciences Agricoles de Shandong... les ingrédients principaux sont des résidus de soja, des résidus pharmaceutiques de Lukang Pharmaceutical... produit spécialement comme... engrais propre, éco-responsable, résistant à la maladie, et utilisable sans labour »

Lors d'une visite d'un marché d'engrais à Shouguang, dans la Province de Shandong, qui est aussi un grand centre de production maraîchère, nos enquêteurs ont vu des sacs d'engrais portant la mention « Yuanhong Pai Soy Bean Meal Organic Fertilizer ». Au dos de ces sacs, ils ont pu lire : « Ingrédients : incluent des matières premières de Lukang [Corporation] (résidus de soja de haute-qualité, protéines animales) et de l'humus ; ses particularités et fonctions assurent la résistance et la diminution d'attaques de maladies et de nuisibles ».

Le propriétaire du magasin leur a indiqué qu'il y a environ 40 distributeurs pour ce même produit. Chaque jour, des millions de tonnes de légumes sont produits à Shouguang pour alimenter le marché intérieur ainsi que l'export.



Liste de produits d'engrais, disponible en ligne, indiquant contenir, entre autres, des 'résidus pharmaceutiques de Lukang Pharmaceutical'.

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.

2. Cartographie des acteurs de la chaîne d'approvisionnement: de la Chine à l'Inde, puis les marchés internationaux

Les chaînes globales d'approvisionnement sont opaques, ce qui rend impossible de n'avoir plus qu'un aperçu fragmenté sur l'origine et la destination d'un produit pharmaceutique donné. Les informations présentées dans ce paragraphe ont été obtenues par des recherches documentaires et l'examen attentif des sources publiques suivantes:

Base de données européenne EudraGMDP:¹⁰⁴

La base de données EudraGMP est opérée et mise à jour par l'Agence Européenne du Médicament (European Medicines Agency - EMA). En plus des rapports d'inspection pour les GMP, elle recense les autorisations pour les fabricants, les distributeurs et les importateurs d'IPA en Europe. Elle est destinée à l'ensemble des pays de l'Espace Économique Européen (les pays de l'UE avec l'Islande, le Liechtenstein et la Norvège) et permet un accès du public aux informations de la base de données « *qui ne relèvent pas de la confidentialité commerciale ou individuelle* »¹⁰⁵. Les états de cet espace alimentent la base de données EudraGMP au fur et à mesure de la disponibilité de leurs données. C'est une source intéressante pour obtenir des informations sur les sites de production des 'pays tiers' qui approvisionnent le marché européen. Cependant, elle est incomplète en ce qui concerne les données européennes car les autorités compétentes ne semblent pas l'alimenter rapidement, en particulier, peu d'informations sont disponibles pour les importations en France et en Allemagne¹⁰⁶.

Données des douanes aux États-Unis, disponibles sur le site Port Examiner:¹⁰⁷

Ce site internet compile les données des douanes sur les importations en recensant les expéditions par bateaux qui arrivent dans les ports aux États-Unis. Cela comprend: le document de débarquement et la déclaration de douane, qui contient un certain nombre de détails comme l'identité et l'adresse de l'entreprise expédiant la cargaison (jusqu'au site de production dans le cas des produits pharmaceutiques); l'entreprise récipiendaire de la cargaison aux États-Unis, ainsi que la description du container (les IPA sont spécifiés par leurs noms); et le poids ou la quantité.

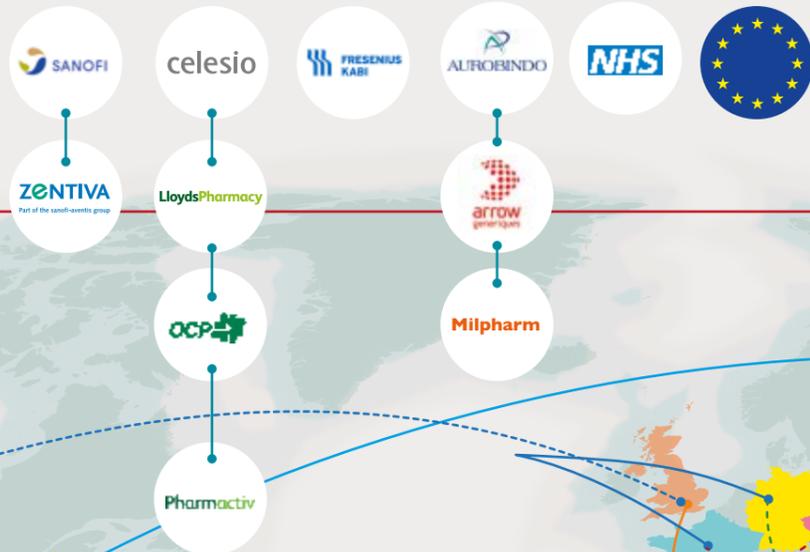
L'organisation centrale de contrôle des médicaments en Inde (Indian Central Drugs Standards Control Organisation - CSDCO):

C'est un site institutionnel hébergé par le Ministère indien de la Santé. Les utilisateurs peuvent accéder à la base de données des importations et des exportations de médicaments en précisant les substances pharmaceutiques (dont les antibiotiques) importées en Inde¹⁰⁸ ainsi que les entreprises autorisées à exporter vers l'Europe, avec des mises à jour fréquentes des informations¹⁰⁹. Il renseigne les noms et les adresses des entreprises (dont l'unité de production précise), l'IPA spécifiquement autorisé à l'export, ainsi que les dates de validité des licences d'exportations.

Végétation morte dans le lit de la rivière à proximité de l'usine de Zhuhai United Laboratories à Guangdong, en Chine.

Le géant français **Sanofi** a des liens avec la production polluante via les activités de génériqueur de **Zentiva**, une de ses filiales basée en République Tchèque. **Zentiva** s'approvisionne en Ofloxacin et en Ciprofloxacine auprès de **Neuland Laboratories**, une entreprise basée à Hyderabad qui a été impliquée dans des pratiques illégales de production.

Acteurs européens ayant des liens avec les entreprises pharmaceutiques polluantes en Chine et en Inde



En France, le maillage de la chaîne d'approvisionnement fait apparaître que certains établissements de soins en France ont des marchés d'achats publics qui ont été remportés par **Arrow Génériques**, filiale d'Aurobindo.

Pfizer a des liens de longue date avec des entreprises pharmaceutiques polluantes en Chine et en Inde. En plus de s'approvisionner en antibiotiques formulés auprès d'**Aurobindo** en Inde, elle a des accords sous forme de joint-venture avec **Zhejiang-Hisun** et **Zhejiang Hisoar** en Chine – deux entreprises qui se sont vu signifier des interdictions d'export de leurs produits aux États-Unis, dont les antibiotiques. Sa filiale **Hospira** a aussi été impliquée dans des séries de scandales en lien avec les principes GMP, se soldant récemment, en août 2016, par une suspension d'export de 6 antibiotiques vers l'Europe.

L'unité de production VII d'**Aurobindo** à **Polepally**, près d'**Hyderabad**, approvisionne directement **McKesson**, qui vend des antibiotiques sur tout le territoire des États-Unis sous sa marque **NorthStar Rx**. Basé à San Francisco, **McKesson** est un géant de la distribution pharmaceutique qui couvre un tiers de toutes les prescriptions nord-américaines. Aux États-Unis, elle a de fort lien avec la chaîne de pharmacie **CVS Health** – son seul client d'envergure – à qui elle a vendu pour 40 milliards de médicaments sur la dernière année fiscale, clôturée en mars 2016. Depuis son acquisition du conglomérat pharmaceutique allemand **Celesio** en 2014, **McKesson** est devenu un acteur important en Europe, en devenant propriétaire de la chaîne **Lloyds Pharmacy** (la deuxième au Royaume Uni) ainsi que du répartiteur **OCP** et de **Pharmactiv** en France.

Les entreprises polluantes chinoises possèdent des liens, directement ou via leurs approvisionnements en Inde, avec les marchés en Europe et aux États-Unis. L'entreprise italienne, **Fresenius Kabi Anti-Infectives**, importe les antibiotiques Ampicilline et Benzylpenicilline produits par **CSPC Zhongnuo**, bien que cette entreprise pharmaceutique chinoise soit interdite d'export vers les États-Unis.

Fabricants d'antibiotiques en Chine qui sont en violation des principes GMP ou avec des défaillances de production ayant des liens avec les marchés en Europe et aux États-Unis



L'entreprise indienne **Parabolic Drugs** – qui est elle-même en violation des bonnes pratiques de fabrication GMP – importe l'antibiotique Ceftriaxone produit par **CSPC Zhongnuo** avant de l'exporter vers **Midas Pharma** en Grèce.

Fabricants d'antibiotiques pollueurs en Inde approvisionnant les marchés en Europe et aux États-Unis.



BACTÉRIES RÉSISTANTES IDENTIFIÉES

CHAÎNE GLOBALE D'APPROVISIONNEMENT EN ANTIBIOTIQUES

Étude de cas : Aurobindo Pharma



Basée à Hyderabad, en Inde, Aurobindo a des liens directs ou indirects avec la Chine et les marchés occidentaux, ce qui semble représentatif du cas typique d'un fabricant pharmaceutique présent dans des zones géographiques stratégiques et intervenant à tous les niveaux de la chaîne d'approvisionnement. Capitalisant sur les informations présentées dans la 2^{ème} Partie de ce rapport, ce paragraphe démêle ces connections.

Une récente analyse des licences d'importation des acteurs indiens, délivrées par le CDSCO, montrent que les unités V et VI d'Aurobindo à Patancheru, dans la banlieue d'Hyderabad, possèdent le droit d'importer de la Ceftriaxone sodique, un antibiotique de la famille des céphalosporines, produit par Sinopharm WeiQiDa Pharmaceutical sur son site de Datong, dans la Province de Shanxi¹¹⁰. Au cours des dernières années, le site de Sinopharm WeiQiDa de Datong a reçu de nombreuses critiques de la part de l'organe local de contrôle de la pollution (Environmental Pollution Board - EPB). En 2013, elle a été fustigée pour avoir déversé 30 000 tonnes de boues noirâtres, en majorité des effluents pharmaceutiques, dans la rivière Sanggan, au sud de Datong. Il a aussi été rapporté qu'une unité de traitement de déchets, utilisée par plusieurs filiales de Sinopharm, a déversé des effluents dans la rivière Yuhe¹¹¹. Selon son rapport annuel de 2016, Aurobindo possède 10% des actions de Sino-Pharma Group Datong Weiqida en plus d'être propriétaire à 100% de l'entreprise chinoise Pharma (Shanghai) trading Company Ltd.¹¹², qui « gère les affaires pour toute la Chine continentale »¹¹³.

Les autorisations d'importations montrent aussi qu'Aurobindo s'approvisionne en Ceftriaxone auprès de l'usine de Guangdong, appartenant à Zhuhai United Laboratories, dont la pollution est connue et a été détaillée précédemment¹¹⁴.

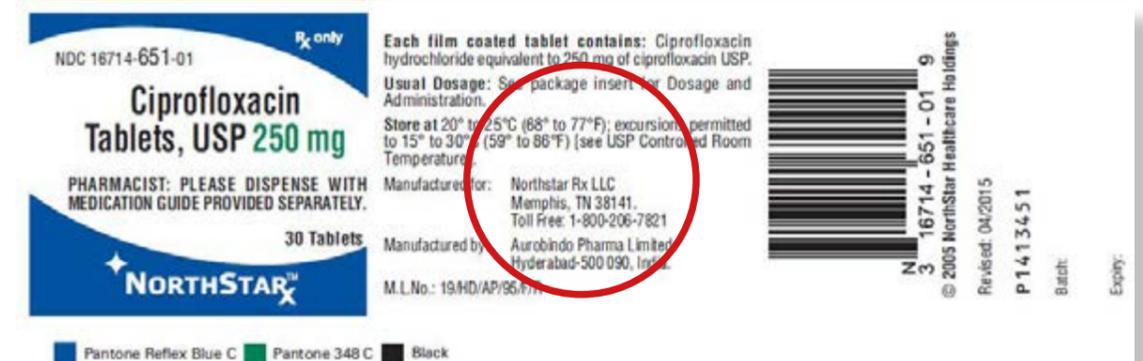
En termes d'exportations, Aurobindo a une présence non négligeable aux États-Unis, à la fois avec ses propres marques et celles de ses clients. Les données des douanes montrent plusieurs exportations en provenance d'usines d'Aurobindo à Hyderabad. Par exemple, en juillet 2016, un container de plus de 9 tonnes de l'antibiotique Amoxicilline/Clavulanate potassique a été reçu par la filiale d'Aurobindo aux États-Unis, Aurobindo Pharma USA, Inc., en provenance de l'unité VII d'Aurobindo, un site décrit dans ce rapport comme étant un foyer de superbactéries¹¹⁵. En avril 2015, plus de 8 tonnes du même antibiotique ont été envoyées par l'unité VII d'Aurobindo directement au géant de la répartition aux États-Unis, McKesson (propriétaire du répartiteur pharmaceutique OCP en France via Celesio), qui approvisionne sur place CVS (chaîne de pharmacies aux États-Unis)¹¹⁶. La combinaison d'Amoxicilline et de Clavulanate potassique est utilisée pour traiter une large gamme d'infections, comme la sinusite, la pneumonie, des infections ORL, la bronchite, et des infections urinaires ou dermatologiques. Les unités d'Aurobindo III, V et XII, situées à Bachupally, et la VI, située à Chitkul, exportent toutes régulièrement des antibiotiques pour McKesson. Ces unités de production sont toutes localisées à proximité de la zone industrielle de Patancheru, dans la banlieue d'Hyderabad, où la pollution est considérée comme critique, selon les informations reprises dans la 2^{ème} Partie de ce rapport.

Aurobindo possède de nombreux liens avec le territoire européen, à la fois avec ses propres filiales et en approvisionnant d'autres acteurs pharmaceutiques. Par exemple, en France, Aurobindo vend des produits sous la marque Arrow Génériques, tout comme au Royaume Uni, où elle opère en plus sous sa marque Aurobindo et la marque Milpharm. En Europe (particulièrement la France, l'Italie, l'Espagne, le Portugal, la Belgique, l'Allemagne et les Pays-Bas), Aurobindo vend des antibiotiques fabriqués en Inde sous la marque Actavis¹¹⁷, suite au rachat des activités européennes d'Actavis en 2014 – cependant, certaines marques ont depuis fusionné, comme en France où Arrow Génériques a mis de côté Actavis France. Grâce à ses nombreuses marques, Aurobindo rend ainsi disponible ses produits aux structures de santé publique, grands acheteurs de médicaments, comme le National Health Service au Royaume Uni et des établissements hospitaliers en France.

Les informations sur les achats d'antibiotiques au sein des établissements de soins français sont difficiles à consolider, mais certains centres hospitaliers publient en ligne sur leur site internet les marchés publics passés. À partir de ces informations, il apparaît qu'Aurobindo a gagné des appels d'offre avec sa marque Arrow Génériques, notamment pour le Centre Hospitalier de Pontoise¹¹⁸, le centre Hospitalier Intercommunal André Grégoire de Montreuil¹¹⁹ ou l'Hôpital Simone Veil d'Eaubonne-Montmorency¹²⁰ (sans toutefois savoir si il s'agit d'antibiotiques), et le CHU de Caen pour lequel il s'agit d'antibiotiques mais sans savoir lesquels (d'autres marques d'antibiotiques que celles d'Aurobindo sont également concernées)¹²¹. Enfin, le Centre Hospitalier de Provins nous renseigne précisément sur les antibiotiques commandés à Arrow Génériques en mai 2015¹²²: Amoxicilline, Céfixime, Clarithromycine, Azithromycine, Ofloxacin, Ciprofloxacine, Norfloxacine, etc. Cela concerne certainement d'autres établissements, qui auraient aussi fait ce choix de marque pour leurs antibiotiques ou d'autres « spécialités pharmaceutiques » (comme le Centre Hospitalier de Saint Amand Montrond¹²³).

En complément de la vente directe de ses produits, Aurobindo exporte également des IPA vers des opérateurs indépendants en Europe. Par exemple, 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 Céfuroxime¹²⁴.

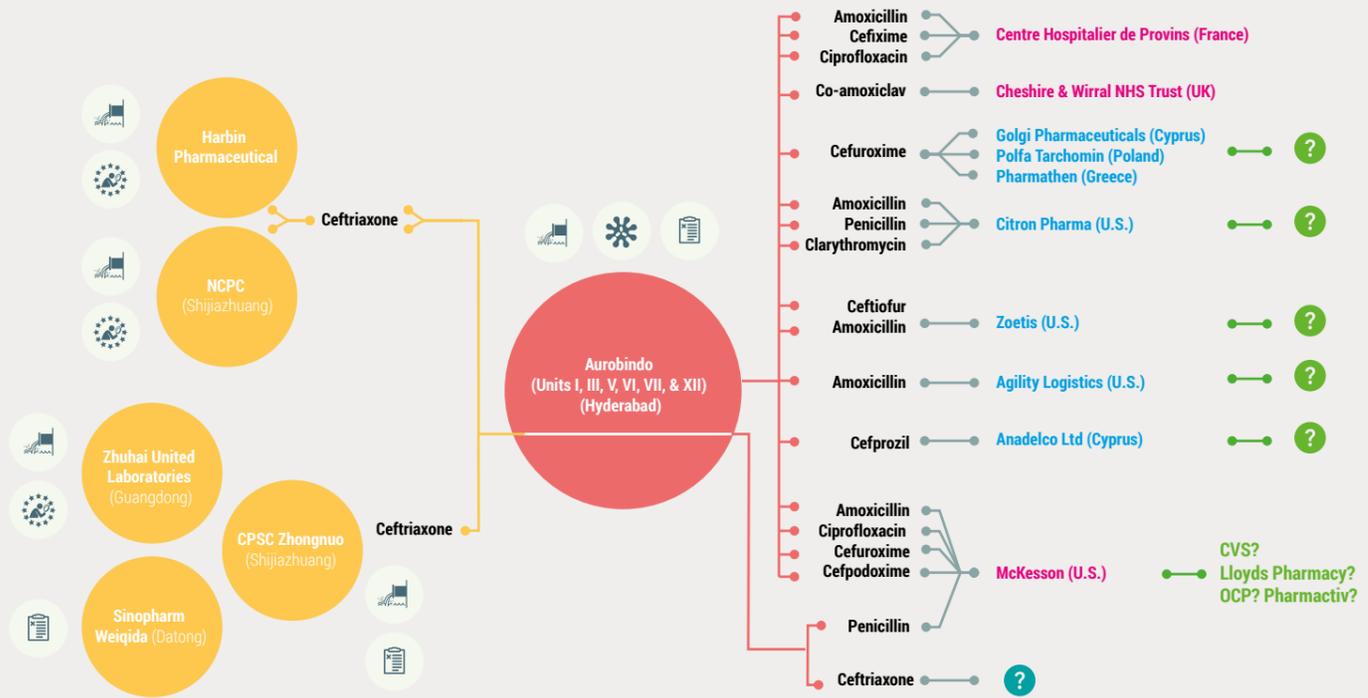
Pour être bref, d'autres maillons de la chaîne d'approvisionnement sont résumés dans la table en page 36.



- a) Antibiotique, à base de Ciprofloxacine, fabriqué par Aurobindo et mis sur le marché aux États-Unis par Northstar Rx (une filiale de McKesson).
- b) Antibiotique, à base de Metronidazole, fabriqué par l'unité VII d'Aurobindo à Polepally, vers Hyderabad. Il est mis sur le marché avec la marque propre d'Aurobindo aux États-Unis.

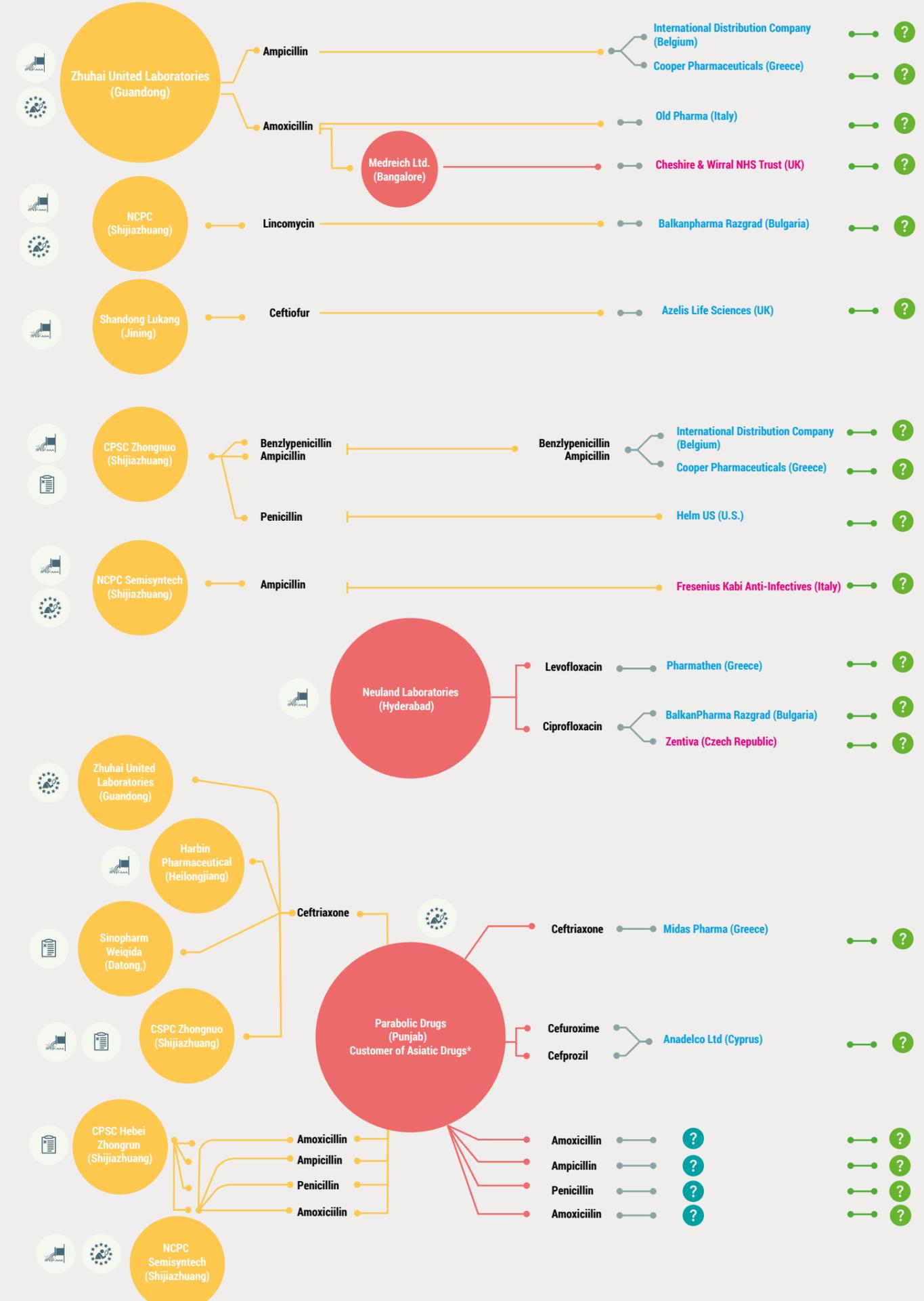
LEVÉE DE VOILE SUR LA CHAÎNE D'APPROVISIONNEMENT EN ANTIBIOTIQUES

Les informations présentées ici ont été obtenues à partir de plusieurs sources publiques, dont la base de données EudraGMP de l'Agence Européenne des Médicaments, les enregistrements des douanes aux États-Unis et les données d'import/export en Inde. Il est important de noter que la chaîne d'approvisionnement qui implique plus de deux pays est impossible à dénouer à partir de ces seules données publiques. Les liens qui montrent qu'une entreprise chinoise (A) fournit un IPA particulier (e.g. la Ceftriaxone) à une entreprise indienne (B), et que cette Ceftriaxone est vendue par (B) à des clients internationaux (C) ne sont que des illustrations de la complexité de la chaîne d'approvisionnement. En effet, nous ne sommes pas en mesure de confirmer que (A) est la source de la Ceftriaxone contenue dans le produit acheté par (C).



- Une entreprise polluante rejetant des effluents de production dans l'environnement
- Entreprise ayant au moins un site de production où des bactéries résistantes aux antibiotiques sont générées
- Rapport de non-conformité EUGMP: envoyé à l'entreprise lorsqu'elle échoue lors des inspections menées par l'Agence Européenne des Médicaments. Les critères suivants qualifient la non-conformité: problèmes de stérilisation; documentation succincte; qualité de l'étiquetage et de l'archivage des données; ressources inadéquates (personnel qualifié, bâtiments, équipement, matériels) pour la production des médicaments, leur conservation et leur transport; et, qualité des procédures de suivi et de rappel des produits.

US FDA Form 483: document envoyé à l'entreprise lorsqu'elle échoue lors des inspections menées par l'US FDA. Les critères pour ces inspections sont contenus dans les lois sur l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques (Food Drug and Cosmetic (FD&C) Act) et couvrent les médicaments qui ont été rendus impropres ou préparés, conditionnés ou conservés dans des conditions qui peuvent les rendre dangereux pour la santé humaine et animale. La réception de ce document aboutit souvent à une interdiction d'export pour l'unité de production concernée jusqu'à ce que des mesures correctives soient mises en place.





Conclusion

Ce rapport apporte la preuve de scandales de pollution en Chine et en Inde, les deux principaux pourvoyeurs d'antibiotiques et d'autres ingrédients pharmaceutiques pour les marchés mondiaux. L'enquête de terrain en Inde a révélé des taux d'antibiorésistance très élevés au niveau de sites de production d'antibiotiques et les recherches effectuées en Chine ont, en plus, montré des défaillances dans les bonnes pratiques de fabrication (GMP) ainsi que le risque de propagation de résidus d'antibiotiques dans les sols du fait de l'utilisation d'engrais. Enfin, nous avons tenté de dénouer la complexité de la chaîne d'approvisionnement entre ces industriels chinois et indiens peu scrupuleux et des entreprises bien connues, dont les marques approvisionnent les pharmacies européennes et nord-américaines. Ces recherches mettent aussi en lumière que ces fabricants proposent directement sous leurs propres marques des produits sur ces mêmes marchés, notamment aux établissements de soin. Nous pouvons donc conclure que les services de santé publique dépensent des milliards pour soigner les personnes et combattre l'antibiorésistance tout en contribuant financièrement – directement ou indirectement – aux activités d'entreprises qui propagent l'antibiorésistance par leurs pratiques de production irresponsables.

Alors que les États de la planète se démènent pour contenir les impacts et les coûts déjà élevés que l'antibiorésistance impose aux systèmes de santé publique dans le Monde, il apparaît urgent d'agir sur l'ensemble des sources de cette résistance, que la cause soit médicale, agricole ou industrielle. Si l'une de ces causes n'est pas prise en compte, le combat contre l'antibiorésistance sera perdu.

Lorsqu'il s'agit de combattre la résistance aux antibiotiques, la source industrielle semble être la plus facile à régler. Il y a maintenant consensus. Cause longtemps ignorée, elle est à présent acceptée par les décideurs politiques et certains industriels qui, ensemble, souhaitent mettre un terme rapidement aux rejets industriels.

En décembre 2015, le groupe de travail britannique, AMR Review, publiait un rapport, « *Antibiotiques en Agriculture et dans l'Environnement: réduire les usages inutiles et les déchets* », qui identifiait la pollution dans la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique comme un facteur de causalité dans la propagation de l'antibiorésistance. Il appelait aussi l'industrie à prendre les mesures nécessaires pour la cesser, relevant aussi que « *les principaux acheteurs d'antibiotiques pourraient intégrer dans leurs décisions d'achats des mesures appropriées de gestion environnementale, dont les quantités d'IPA et d'antibiotiques que l'entreprise ou ses sous-traitants génèrent en tant que déchets* »¹²⁵.

Récemment, en septembre 2016, le gouvernement britannique a répondu au dernier rapport de l'AMR Review de mai 2016¹²⁶, en recommandant précisément d'établir des concentrations maximales d'ingrédients d'antibiotiques dans les rejets industriels émis lors de la fabrication. Il pousse les entreprises pharmaceutiques à améliorer le suivi des émissions d'IPA de leurs unités de production et de celles de leurs fournisseurs. Enfin, les entreprises doivent accroître et améliorer leur capacité de traitement des déchets pour réduire ou éliminer tout rejet d'IPA (voir Encart).

En septembre 2016, un autre événement encourageant survient. Il s'agit de la publication d'un document d'un groupe d'industriels constitué des principaux acteurs de la pharmacie, dont AstraZeneca, GSK, Johnson & Johnson, Pfizer et Sanofi, qui liste les mesures à prendre en priorité pour réduire les impacts environnementaux de la production d'antibiotiques (« *Feuille de route de progrès pour combattre l'antibiorésistance* »: « *Industry Roadmap for Progress on Combating Antimicrobial Resistance* », voir Encart). Le Directeur Général d'un des signataires de cette feuille de route, DSM Sinochem Pharmaceuticals, a, par la suite, appelé l'industrie à aller plus loin en s'engageant à ne se fournir en

IPA qu'auprès de fabricants qui ne polluent pas l'environnement et qui accroissent la transparence de leur chaîne d'approvisionnement¹²⁸.

Ces engagements représentent un pas significatif dans la bonne direction, mais le succès dépendra beaucoup de leur mise en application, particulièrement la vitesse à laquelle ils vont prendre effet et des mesures de transparence retenues. Toutes les parties prenantes doivent agir rapidement pour s'assurer que, d'une part, les preuves scientifiques déjà disponibles sur l'antibiorésistance engendrée par les rejets, et, d'autre part, les conclusions alarmantes de ce rapport soient prises en compte sérieusement et se concrétisent par un réel changement sur le terrain. Avec ces éléments à l'esprit, des recommandations d'actions sont énoncées ci-dessous. Les acteurs clés ayant la capacité d'apporter ce changement sont: les principaux acheteurs d'antibiotiques, dont les établissements de soins et les pharmacies; l'industrie pharmaceutique; les investisseurs institutionnels désirant gérer leurs portefeuilles de manière responsable; et les décideurs politiques en Europe, aux États-Unis et des autres marchés.



Réponse du gouvernement britannique à l'AMR Review

Septembre 2016¹²⁷

Recommandation 3. Réduire les usages inutiles d'antibiotiques en agriculture et leur dissémination dans l'environnement

Recommandation 3.6. Les gouvernements et décideurs devraient établir des objectifs exécutoires basés sur des faits précis pour déterminer les concentrations maximales autorisées d'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) dans les rejets industriels des processus de fabrication des produits pharmaceutiques.

Recommandation 3.7 Les entreprises pharmaceutiques devraient améliorer le suivi des émissions d'IPA de leurs propres sites de production ainsi que de ceux de leurs sous-traitants, et promouvoir l'installation de systèmes appropriés de traitement des déchets pour réduire ou éliminer les rejets d'IPA. Cet effort doit se faire volontairement, en toute transparence et avec des objectifs mesurables, en appliquant sur les produits finis une marque de qualité globalement cohérente basée sur la responsabilité environnementale.

Feuille de route de progrès de l'industrie pharmaceutique pour combattre l'antibiorésistance



Septembre 2016¹²⁹

- 1) Nous soutenons les mesures de réduction des impacts environnementaux de la production d'antibiotiques, et allons:
 - i. Revoir nos propres pratiques de production et notre chaîne d'approvisionnement afin d'évaluer les bonnes pratiques pour contrôler les rejets d'antibiotiques dans l'environnement.
 - ii. Établir un cadre commun pour gérer les rejets d'antibiotiques, sur la base de travaux existants comme le programme PSCI [the Pharmaceutical Supply Chain Initiative¹³⁰], et commencer à les mettre en œuvre sur nos sites et notre chaîne d'approvisionnement d'ici 2018.
 - iii. Travailler avec les parties prenantes pour développer un outil pratique qui permette de démontrer en toute transparence que notre chaîne d'approvisionnement remplit les standards de ce cadre commun.
 - iv. Travailler avec des experts indépendants pour définir des objectifs basés sur la science et la mesure du risque en ce qui concerne les concentrations d'antibiotiques dans les rejets, ainsi que des mesures de bonnes pratiques pour réduire les impacts environnementaux de ces rejets d'ici 2020.

Entreprises signataires:



Allergan	Novartis
AstraZeneca	Pfizer
Cipla	Sanofi
DSM Sinochem Pharmaceuticals	Shionogi & Co., Ltd.
F. Hoffman-La Roche Ltd.	
GSK	
Johnson & Johnson	
Merck & Co., Inc.	

RECOMMANDATIONS POUR LES DÉCIDEURS POLITIQUES

Les décideurs adoptent de plus en plus une approche intégrée (« one health ») pour gérer la santé publique, reconnaissant ainsi que les atteintes à la santé humaine sont multifactorielles. Les thématiques environnementales comme la pollution pharmaceutique, et en particulier sa contribution à l'antibiorésistance, ne doivent pas être négligées. La Commission Européenne a publié plusieurs études révélant que la pollution pharmaceutique est un vrai problème pour la santé des écosystèmes et des populations, mais alors que ce présent rapport est publié en septembre 2016, l'approche stratégique contre la pollution des eaux par les produits pharmaceutiques, pourtant prévue en 2015, n'est toujours pas publiée.

Les décideurs en Europe et aux États-Unis devraient:

- Inclure des critères environnementaux dans les principes GMP afin de réduire les pollutions industrielles. Dans son rapport de décembre 2015, l'AMR Review recommandait la définition de concentrations maximales dans les eaux pour compléter les principes GMP, ce qui a été repris par le gouvernement britannique (voir Encart). En complément, les inspections devraient être significativement renforcées afin que les usines en violation perdent leur accès à l'ensemble des marchés mondiaux. Ces principes GMP sont harmonisées et couvrent l'ensemble des entreprises qui importent des IPA ou d'autres produits pharmaceutiques que ce soit en Europe ou aux États-Unis;
- Requérir plus de transparence de la chaîne d'approvisionnement pharmaceutique en demandant aux entreprises de divulguer l'origine des médicaments en remontant jusqu'à l'usine qui a produit la matière première. Cela ne bénéficierait pas seulement à l'amélioration des pratiques de production, mais aussi à la sécurité du patient en s'assurant d'une traçabilité complète du produit tout au long de sa chaîne d'approvisionnement.
- Rendre le soutien public pour l'investissement dans la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques, auquel l'industrie pharmaceutique a fait appel en janvier 2016¹³¹, conditionnel aux entreprises qui s'engagent vers une production propre dans leurs usines et dans leur chaîne d'approvisionnement.

RECOMMANDATIONS POUR LES ACHETEURS D'ANTIBIOTIQUES

- Établir une liste noire d'entreprises polluantes qui contribuent à l'antibiorésistance par de mauvaises pratiques de production;
- Demander à l'industrie pharmaceutique de nettoyer sa chaîne d'approvisionnement et d'accroître la transparence sur l'origine des antibiotiques;
- Réviser les politiques d'approvisionnement pour intégrer des clauses environnementales ou d'antibiorésistance;
- Réviser les clauses d'approvisionnement notamment avec un code de conduite du fournisseur pour accélérer l'intégration de critères environnementaux ou d'antibiorésistance dans toutes les politiques concernées;
- Promouvoir une réglementation incorporant des critères environnementaux dans les principes GMP.

RECOMMANDATIONS POUR L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

- Demander à tous les fournisseurs d'avoir des mesures efficaces pour prévenir et contrôler la pollution, ainsi que d'améliorer leurs standards de gestion des déchets. Cela devrait inclure des systèmes dédiés pour le traitement des effluents liquides et d'autres mesures de réduction des déchets de production, dont la mise en application de concentrations limites d'antibiotiques dans les effluents;



Un arbre mort présent dans une zone inondée à proximité du village de Thanam. Au loin se dessine Jawaharlal Nehru Pharma City, près de Visakhapatnam.

- Adopter une transparence totale et promouvoir le transfert et l'intégration de technologies propres ainsi qu'une politique de prévention de la pollution tout au long de la chaîne d'approvisionnement. Ce sont des mesures déjà en place dans d'autres secteurs industriels, notamment le textile et l'électronique. En effet, de nombreux acteurs de l'habillement ont introduit plus de transparence suite au désastre du Rana Plaza en 2013 au Bangladesh, dont la publication des usines auprès desquelles ils s'approvisionnent¹³².
- Participer activement au développement et au processus de collecte de données pour des initiatives indépendantes visant à accroître la transparence des entreprises et la diffusion de bonnes pratiques, notamment pour le projet AMR Benchmark de la fondation Access to Medicine Foundation¹³³.

RECOMMANDATIONS POUR LES INVESTISSEURS

- Demander aux entreprises des portefeuilles détenus la publication intégrale de leurs fournisseurs d'IPA et d'autres produits pharmaceutiques;
- Demander aux entreprises de mettre en place un programme détaillé de responsabilité des fournisseurs avec des objectifs environnementaux mesurables qui serviraient à comparer la performance réelle des fournisseurs;
- Se détourner des entreprises et fabricants impliqués dans des scandales de pollution et demander aux entreprises des portefeuilles détenus de mettre sur une liste noire tout sous-traitant pharmaceutique qui n'adopte pas les standards du programme de responsabilité du fournisseur.

Partout dans le Monde, la pollution pharmaceutique représente une menace sérieuse pour la santé humaine et les écosystèmes. Alors que la consommation de médicaments va croître rapidement dans les décennies à venir, il faut une action rapide et décisive pour étouffer dans l'œuf ce problème, tant qu'il en est encore temps. Étant donné la dimension globale du problème d'antibiorésistance, la pollution est une vraie priorité qui devrait pousser la communauté internationale et les fabricants de médicaments à mener une action rapide pour régler ce problème. Cependant, à long terme, il est nécessaire de prendre des mesures intégrées, globales et exhaustives pour répondre à l'ensemble des

pollutions pharmaceutiques. L'histoire montre qu'une action dénuée de base scientifique n'engendre rien de bon pour le futur. Nous avons encore une chance de pouvoir désamorcer la crise liée à la pollution pharmaceutique avant qu'elle ne devienne incontrôlable.



Des habitants de Tikkavanipalem – un village à l'aval de Jawaharlal 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.

1. 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-3fb39bf-2dac1%7D/experts-call-for-response-to-antibiotic-resistance-similar-to-unaid>
2. Communiqué du G20, 06.09.2016, <http://en.people.cn/n3/2016/0906/c90000-9111018.html>
3. 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/>
4. Voir, par exemple, 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 et Nordea Asset Management, mars 2016, Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India (rapport rédigé à partir de recherches par Changing Markets et Ecostorm) <http://www.nordea.com/en/responsibility/responsible-investments/responsible-investments-news/2016/New%20report%20on%20pharma%20industry%20in%20India.html>
5. Public Health England, 2014, Antimicrobial Resistance, <https://www.gov.uk/government/collections/antimicrobial-resistance-amr-information-and-resources>
6. 'Pression de sélection' fait référence à tout changement dans l'environnement qui favorise certaines mutations génétiques.
7. Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J. Hazard. Mater. 148, 751–755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008> and Lindberg RH, Wennberg P, Johansson MI, Tysklind M, Andersson BA. 2005 Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. Environ. Sci. Technol. 39, 3421–3429. (doi:10.1021/es048143z); 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>
8. Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA), 2014, General Background: About Antibiotic Resistance, http://www.tufts.edu/med/apua/about_issue/about_antibiotics.shtml
9. ECDC, Journée Européenne d'Information sur les Antibiotiques – Fiche d'information pour les Spécialistes, <http://ecdc.europa.eu/fr/eaad/antibiotics-get-informed/factsheets/Pages/experts.aspx>
10. 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>
11. 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#axzz3x-tlnK4hw>
12. Deutsche Bank, 2008, India's pharmaceutical industry on course for globalisation, https://www.dbresearch.com/PROD/CIB_INTERNET_EN-PROD/PROD000000000224095.pdf
13. Center for Infectious Disease Research and Policy, 13.09.2016, Study finds 'alarming' resistance levels in neonatal sepsis in India <http://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2016/09/study-finds-alarming-resistance-levels-neonatal-sepsis-india>
14. CDDEP, 2015, State of the World's Antibiotics 2015, https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf
15. CDDEP, 2015, op. cit.
16. The Hindu, 16.11.2015, "Lifting moratorium on industrial growth a death sentence": <http://www.thehindu.com/news/cities/Hyderabad/lifting-moratorium-on-industrial-growth-a-death-sentence/article7882527.ece>
17. La révision de l'indice CEPI, qui recense et classe la pollution industrielle, apparaît avoir comme objectif de minimiser l'évaluation des sites, pourtant identifiés par les autorités de contrôle de la pollution avec une pollution critique/sévère. En effet, cette révision a été déclarée comme amicale envers l'industrie par The Economic Times: http://articles.economicstimes.indiatimes.com/2015-04-11/news/61041378_1_water-pollution-pollution-levels-industrial-clusters. Un document d'avril 2016 de l'autorité indienne de contrôle de la pollution décrit et justifie la révision de l'indice: http://cpcb.nic.in/upload/Latest/Latest_120_Directions_on_Revise_CEP1.pdf. Voir aussi: The Deccan Chronicle, 08.06.2016, Pollution regulations ignore human factor; Patancheru-Bollaram residents in trouble <http://www.deccanchronicle.com/lifestyle/pets-and-environment/080616/pollution-regulations-ignore-human-factor-patancheru-bollaram-residents-in-trouble.html>
18. <http://cpcb.nic.in/divisionsofheadoffice/ess/Patancheru-Bollaram.pdf>
19. Yezli, S. et al, 2012, Antibiotic resistance amongst healthcare-associated pathogens in China, International Journal of Antimicrobial Agents, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999767>
20. Ibid.
21. 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
22. 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)
23. 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/>
24. Irgang, 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/journal.pone.0159863>
25. New York Times, 10.09.2012, Popular Antibiotics May Carry Serious Side-Effects http://well.blogs.nytimes.com/2012/09/10/popular-antibiotics-may-carry-serious-side-effects/?_r=0
26. Nordea Asset Management, mars 2016, Impacts of Pharmaceutical Pollution on Communities and Environment in India (enquête et rédaction du rapport par Changing Markets et Ecostorm) <http://www.nordea.com/en/responsibility/responsible-investments/responsible-investments-news/2016/New%20report%20on%20pharma%20industry%20in%20India.html>
27. Larsson, D.G.J., de Pedro, C., Paxeus, N., 2007. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. J. Hazard. Mater. 148, 751–755. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.07.008> and Lindberg RH, Wennberg P, Johansson MI, Tysklind M, Andersson BA. 2005 Screening of human antibiotic substances and determination of weekly mass flows in five sewage treatment plants in Sweden. Environ. Sci. Technol. 39, 3421–3429. (doi:10.1021/es048143z)
28. Kristiansson E, Fick J, Janzon A, Grabic R, Rutgersson C, Wejdegård B, Söderström H, Larsson DGJ. 2011 Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. PLoS ONE 6, e17038. (doi:10.1371/journal.pone.0017038)
29. 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)
30. 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>
31. Marathe NP et al., 2013, A Treatment Plant Receiving Waste Water from Multiple Bulk Drug Manufacturers Is a Reservoir for Highly Multi-Drug Resistant Integron-Bearing Bacteria. PLoS ONE 8(10). doi:10.1371/journal.pone.0077310
32. 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>
33. 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 <http://cpcb.nic.in/divisionsofheadoffice/ess/Patancheru-Bollaram.pdf>
34. The Hans India, juin 2016, Rampant Pollution in Hyderabad Industrial Areas [article par un Avocat de la Cour Suprême, Patlolla Miroop Reddy] <http://www.thehansindia.com/posts/index/News-Analysis/2016-06-05/Rampant-pollution-in-Hyderabad-industrial-areas/232840>
36. Cela signifie que l'entreprise a restructuré sa chaîne de valeur en absorbant et contrôlant toutes les étapes de la mise sur le marché des médicaments
37. 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>

38. Rapport Annuel 2016 d'Aurobindo: <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>

39. Rapport Annuel 2016 d'Aurobindo: <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>

40. Ils construisent aussi une unité de production en Arabie Saoudite pour répondre à l'augmentation du marché dans la région. Voir: www.business-standard.com/article/pti-stories/aurobindo-to-build-pharmaceutical-factory-in-saudi-arabia-116011100214_1.html

41. Comparaison des revenus nets déclarés dans les rapports annuels d'Aurobindo de 2005-06 (<http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/2005-2006.pdf>) et de 2015-16 (<http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>)

42. Rapport Annuel 2014-15 d'Aurobindo, août 2015, Driving Sustainable Growth, http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/Aurobindo_Annual_Report_2014_15.pdf

43. <http://www.aurohealth.com/our-businesses/consumer-healthcare/store-brand/> Rapport Annuel 2016 d'Aurobindo, <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>

44. Bloomberg, Activas 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>

45. 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>

46. 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>

47. The Hindu, 05.11.2008, TRS, Left threat to block production at Polepalli SEZ <http://www.thehindu.com/todays-paper/tp-national/tp-andhrapradesh/article1369855.ece>

48. Fighting Injustice in Polepally SEZ, 28.10.2008, <https://polepally.wordpress.com/2008/10/22/latest-on-polepally-sez-agitation/#more-1035>

49. Abbreviated New Drug Application (ANDA) est une procédure d'autorisation spécifique de l'autorité de régulation pour les médicaments génériques qui font référence à une autorisation déjà existante. Une fois acquise, l'autorisation permet de produire et mettre le produit sur le marché où l'autorité est compétente.

50. Communiqué de presse d'Aurobindo, 13.05.2016, <http://www.aurobindo.com/docs/press-room/company-news/2016-2017/pr-usfda-fa-zolmitriptan-tablets.pdf>

51. Voir: <http://portexaminer.com>

52. La production primaire concerne la fabrication des principes actifs (IPA) et la secondaire fait référence à la formulation du médicament

53. 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=mSISMcvDHgHbz-BHtkIXSVQ__ntc-as1-guri2a?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-02-10&atto.codiceRedazionale=16A00750&tipoSerie=serie_generale&tipoVigenza=originario

54. Live Mint, 22.09.2016, Aurobindo Pharma gets USFDA observations for its anti-retroviral drugs facility <http://www.livemint.com/Companies/GCCPW303RhRWsWimANmWoM/Aurobindo-Pharma-gets-USFDA-observations-for-its-antiretroviral.html>

55. Site internet d'Orchid Pharma: http://www.orchidpharma.com/prd_f_cardio.aspx

56. Orchard Pharma Rapport Annuel 2015: http://www.orchidpharma.com/downloads/annualreports/orchid_ar_15.pdf

57. Site internet d'Orchid Pharma: http://www.orchidpharma.com/abt_overview.aspx

58. Rapport Annuel 2015 d'Orchid Pharma: http://www.orchidpharma.com/downloads/annualreports/orchid_ar_15.pdf

59. Site internet d'Orchid Pharma: http://www.orchidpharma.com/abt_environment.aspx

60. In-Pharma Technologist, 11.04.2016, Orchard Pharma antibiotic API plant passes

U.S. FDA inspection <http://www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/Orchid-Pharma-antibiotic-API-plant-passes-US-FDA-inspection>

61. DNA India, 11.04.2016, Orchard 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>

62. Rapport Annuel 2015 d'Orchid Pharma: http://www.orchidpharma.com/downloads/annualreports/orchid_ar_15.pdf

63. 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>

64. Marathe NP et al., 2013, A Treatment Plant Receiving Waste Water from Multiple Bulk Drug Manufacturers Is a Reservoir for Highly Multi-Drug Resistant Integron-Bearing Bacteria. PLoS ONE 8(10). doi:10.1371/journal.pone.0077310

65. Gotwal, 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

66. Asiatic Drugs and Pharmaceuticals website: <http://www.asiaticdrugs.com/Customers.html>

67. India Infoline, 27.12.2015, 2015: Small pharma companies offer big returns, http://www.indiainfoline.com/article/news-top-story/2015-small-pharma-companies-offer-big-returns-115122700228_1.html; http://www.franchiseindia.com/entrepreneur/magazine/2014/september/Small-Pharma-Firms-Diagnosed-With-Positive-Future_21-1-5/

68. Correspondance entre Changing Markets et Mylan, août 2016.

69. 'Nallah' est un terme Ourdu voulant dire littéralement « bras de mer » mais utilisé pour définir un cours d'eau ou un vallon encaissé. Ces vallons dont on parle ici sont souvent artificiels et organisés en réseaux avec des tuyaux les reliant, constituant d'importants cours d'eau.

70. Site internet du JNPC - Jawaharlal Nehru Pharma City, <http://ramky.com/jnpc/index.html>

71. The Hindu, Land sought for two industrial estates dedicated to Pharma units, 20.08.2015 <http://www.thehindu.com/news/cities/Visakhapatnam/land-sought-for-two-industrial-estates-dedicated-to-pharma-units/article7560468.ece>

72. The Economic Times, 29.10.2014, India relies on China for 90 per cent of drug raw materials http://articles.economictimes.indiatimes.com/2014-10-29/news/55559092_1_essential-drugs-bulk-drugs-apis

73. Bloomberg, 29.08.2016, China Drug Sales to the U.S Grow Despite Safety Concerns at Home <http://www.bloomberg.com/news/articles/2016-08-29/questions-linger-on-china-drug-safety-even-as-sales-rise-in-u-s>

74. Commission Européenne – Direction Générale du Commerce, 21.06.2016, échanges commerciaux avec la Chine http://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2006/september/tradoc_113366.pdf

75. Pharm Tech, The Weaknesses and Strengths of the Global API Market, 06.03.2013, <http://www.pharmtech.com/weaknesses-and-strengths-global-api-market>

76. 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>

77. The Pharma Letter, China's API industry is leading world production says new report, 05.06.2014 <http://www.thepharmalatter.com/article/china-s-api-industry-is-leading-world-production-says-new-report>

78. 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

79. Bloomberg, 29.08.2016, China Drug Sales to the U.S Grow Despite Safety Concerns at Home <http://www.bloomberg.com/news/articles/2016-08-29/questions-linger-on-china-drug-safety-even-as-sales-rise-in-u-s>

80. Pharma Compass, 28.01.2016, An inconvenient truth about Chinese drug manufacturing, <http://www.pharmacompass.com/radio-compass-blog/an-inconvenient-truth-about-chinese-drug-manufacturing>

81. SumOfUs, juin 2015, Bad Medicine: How the pharmaceutical industry is contributing to the global rise of antibiotic-resistant superbugs (Mauvais médicaments : comment l'industrie pharmaceutique contribue à l'antibiorésistance mondiale), https://s3.amazonaws.com/s3.sumofus.org/images/BAD_MEDICINE_final_report.pdf

82. Selon l'US FDA, "le document « Form 483 » est envoyé à l'entreprise à la fin d'une inspection quand les observateurs relèvent toute situation, qui selon leur jugement, peut être considérée comme une violation des lois sur l'alimentation,

les médicaments et les cosmétiques (Food Drug and Cosmetic (FD&C) Act) et des lois associées. Les remarques sont ajoutées lorsque l'observateur juge que les conditions ou les pratiques indiquent que le produit, alimentaire, médicament ou cosmétique, a été rendu impropre ou est préparé, conditionné ou conservé dans des conditions qui peuvent le rendre impropre ou dangereux pour la santé." Voir: <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/ucm256377.htm>

83. Bloomberg, 28.10.2015, Why the FDA is Worried About Chinese Drugs in Your Medicine Cabinet <http://www.bloomberg.com/news/articles/2015-10-28/fda-shows-up-a-man-runs-and-questions-emerge-on-china-s-drugs>

84. US FDA Import Alert 66-40, http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html; FDA Warning Letter to Zhejiang Hisun of 31.12.2015 <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/2015/ucm480035.htm>

85. Communiqué de Presse de Pfizer: Pfizer And Hisun Announce Launch Of Hisun-Pfizer Pharmaceuticals Co., Ltd., 12.09.2012 <http://press.pfizer.com/press-release/pfizer-and-hisun-announce-launch-hisun-pfizer-pharmaceuticals-co-ltd>

86. FDA Issues Import Alert to Zhejiang Hisoar Pharmaceutical in Taizhou, China, 22.01.2016, <https://www.resilinc.com/eventwatch/fda-issues-import-alert-to-zhejiang-hisoar-pharmaceutical-in-taizhou-china/>

87. U.S. FDA Import Alert 66-40, http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html

88. U.S. FDA Import Alert 66-40, http://www.accessdata.fda.gov/cms_ia/importalert_189.html

89. apotheke adhoc, 22.04.2015, Genevinda: Generika aus China http://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/nachricht-detail/pharmahers-teller-genevinda-generika-aus-china/?tx_ttnews%5BViewPointer%5D=1&cHash=505736dc5f68ac97340cd47dea08efc8

90. Site internet de Zhejiang Hisoar: <http://en.hisoar.com/page/gsjj/index.php>

91. Bloomberg, 28.10.2015, Why the FDA is Worried About Chinese Drugs in Your Medicine Cabinet, <http://www.bloomberg.com/news/articles/2015-10-28/fda-shows-up-a-man-runs-and-questions-emerge-on-china-s-drugs>

92. Boehringer Ingelheim to sign cooperation with HISOAR in China, 25.08.2008 http://www.boehringer-ingelheim.nl/nieuws/nieuwsbericht/boehringer_ingelheim_to_sign_cooperation_with_hisoar_in_china.html

93. Voir la base de données EudragMP de l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency-EMA): <http://eudragmp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPNonCompliance.do>

94. Fierce Pharma, 22.06.2015, Europe bans some APIs from Chinese drugmaker Zhuhai United http://www.fiercepharma.com/regulatory/europe-bans-some-apis-from-chinese-drugmaker-zhuhai-united?utm_medium=nl&utm_source=internal

95. Shanghai Daily, 08.06.2012, HK drug maker accused of destroying lake <http://www.shanghai.dailymail.com/nation/HK-drug-maker-accused-of-destroying-lake/shdaily.shtml>

96. The United Laboratories International Holdings Ltd. Rapport Annuel 2015 <http://iis.aastocks.com/20160428/002499446-0.PDF>

97. Ministère de l'Environnement, République Populaire de Chine, Catalogue National des Déchets Dangereux http://english.mep.gov.cn/Resources/laws/regulations/Solid_Waste/200710/W020080826417698717674.pdf

98. U.S. FDA, Département des affaires agricoles extérieures, 05.05.2011, China Rei-Issues Banned Drugs and Substances in Feed and Animal Production http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/China%20Re-issues%20Banned%20Drugs%20and%20substances%20in%20Feed%20and%20Animal_Beijing_China%20-%20Peoples%20Republic%20of_5-5-2011.pdf

99. Site internet de Shandong Lukang: <http://www.lkpc.com/en/>

100. CCTV, Antibiotiques dans l'Environnement aquatique (reportage en Mandarin), décembre 2014 <http://news.cntv.cn/2014/12/25/VIDE1419480539399530.shtml>

101. <http://huanbaoju.zcw.gov.cn/index.php/cms/item-view-id-375.shtml>

102. <http://www.huquan.net/detail/3294344.html>

103. <http://eudragmp.ema.europa.eu/inspections/view/apiReg/APIRegistration-Home.xhtml>

104. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/eudra_gmp_database.jsp&mid=WC0b01ac058006e06e

105. European Compliance Academy (ECA), avril 2015, Overview about API manufacturing for the European market, http://www.gmp-compliance.org/enews_04767_Overview-about-API-manufacturing-for-the-Europe-an-market.html

106. <http://portexaminer.com/>

107. <http://www.cdsc.nic.in/forms/list.aspx?lid=1584&ld=1>

108. <http://www.cdsc.nic.in/forms/list.aspx?lid=1851&ld=1>

109. <http://www.cdsc.nic.in/forms/list.aspx?lid=1851&ld=1>

110. Licence d'importation donnée par les autorités indiennes (Central Drugs Standards Control Organisation -CDSCO) en 2014 pour l'unité VI d'Aurobindo (Sy. Nos. 329/39 & 329/47, Chitkul(V) Patancheru Mandal, Medak) concernant du Ceftriaxone Sodium (Non-Stérile) de Sinopharm Weiqida Pharmaceutical Co. Ltd. (Economic & Technological Development Zone First Medical Zone, Datong, Shanxi) valide du 20/10/2014 au 30/09/2017. Voir: <http://www.cdsc.nic.in/forms/list.aspx?lid=1584&ld=1>

111. China Environment Protection Network, Sinopharm Weiqida Co., Ltd. discharge nearly 30,000 tons of sewage per day on the Sanggan River, the Sanggan River become 'Black River', 18.01.2013, <http://www.epuncn.com/chanye/qiyi/69183.htm>

112. Rapport annuel 2016 d'Aurobindo: <http://www.aurobindo.com/docs/annual-reports/aurobindo-AR-2016-final.pdf>

113. Voir: <http://aurobindo.company.weiku.com/about/>

114. Licence d'importation donnée par les autorités indiennes (Central Drugs Standards Control Organisation -CDSCO) en 2011-12 à Aurobindo (Flat No. 2, Maitrivihar Complex, Ameerpet) pour Zhuhai United Laboratories (Sanzao Science and Technology Garden, National HI-Tech Zone Zhuhai, Guangdong): Ceftriaxone Sodium IP (en vrac, non-stérile) (vrac non-stérilisé uniquement à transformer) valide de novembre 2012 à mars 2015.

115. Voir: <http://portexaminer.com/trade-data/aurobindo-pharma-ltd-aurobindo-pharma-usa-inc/uasuinhyd010442/>

116. Voir: <http://portexaminer.com/trade-data/aurobindo-pharma-ltd-mckesson-rdc/exdo62g0033267/>

117. DNA India, 01.06.2015, Aurobindo to bring products from Actavis portfolio to India <http://www.dnaindia.com/money/report-aurobindo-to-bring-products-from-actavis-portfolio-to-india-2091028>; <http://www.thehindubusinessline.com/companies/aurobindo-to-replace-actavis-drugs-with-its-own-to-lower-costs/article6618629.ece>

118. <http://www.ch-pontoise.fr/wp-content/uploads/2016/03/MARCHES-FOURNITURE-PAR-TRANCHES-2015.pdf>

119. <https://www.achat-hopital.com/xmarches/Fournisseur/displayArticle.do?type=downloadArticle&idArticle=47>

120. <http://www.hopital-simoneveil.fr/uploads/doc/Marches-conclus-en-2015.pdf>

121. <https://www.chu-caen.fr/marches-public.php>

122. http://www.ch-provins.fr/CH_PROVINS_INTERNET/Ressources/FCKfile/MARCHES_CONCLUS_EN_2015_PUBLICATION.pdf

123. <http://www.ch-stamand.fr/fichiers/Liste%20marches%202012.pdf>

124. Voir la base de données EudragMP de l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency-EMA): <http://eudragmp.ema.europa.eu/inspections/displayWelcome.do?jsessionid=RJ1SNKFPcONOVQnssdpQbnXjddFBWOTbWb-b9hCxAt5MEJth9e2f-1163350511>

125. AMR Review, décembre 2015, Antimicrobials in Agriculture and the Environment, <http://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>

126. AMR Review, mai 2016, Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

127. Réponse du gouvernement du Royaume Uni à l'AMR Review, Septembre 2016 https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/553471/Gov_response_AMR_Review.pdf

128. In-Pharma Technologist, 26.09.2016, DSP: Pharmas must be open about API suppliers to fight antibiotic resistance <http://www.in-pharmatechnologist.com/Ingredients/DSP-Pharmas-must-be-open-about-API-suppliers-to-fight-antibiotic-resistance>

129. Feuille de route de progrès de l'industrie pharmaceutique pour combattre l'antibiorésistance, septembre 2016 <http://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2016/09/Roadmap-for-Progress-on-AMR-FINAL.pdf>

130. Pharmaceutical Supply Chain Initiative: <https://pscinitiative.org/home>

131. BBC, Pharma 'cash call' for new antibiotics, 21.01.2016, <http://www.bbc.co.uk/news/health-35363569>

132. Voir par exemple l'engagement de Gap de septembre 2016: Triple Pundit, 12.09.2016, Gap, Inc. Takes a Stand on Supplier Transparency <http://www.triplepundit.com/2016/09/gap-inc-takes-stand-supplier-transparency/>

133. Voir: <http://www.accesstomedicineindex.org>

