



L'Inde, fabrique d'antibiorésistance

Gaddapotharam, où se trouvent notamment des usines de Mylan et Aurobindo (Arrow). Des bactéries résistantes à la plupart des familles d'antibiotiques ont été découvertes dans l'environnement. ALICE BOMBOY

Plus de 90 % de nos antibiotiques sont fabriqués dans des usines chinoises ou indiennes, dont une partie des effluents finissent dans l'environnement, créant des foyers d'antibiorésistance capables de se diffuser mondialement du fait des échanges internationaux. Enquête à Hyderabad, en Inde, haut lieu de production

LISE BARNÉOUD ET ALICE BOMBOY
INDE - envoyées spéciales

Il y a d'abord l'odeur, âcre et irritante, qui donne immédiatement la nausée. Il y a ensuite ce paysage, sorte d'immense forêt métallique, faite de hautes cheminées fumantes, de tuyauteries, de réservoirs, de hangars. Il y a enfin ce filet d'eau jaunâtre et visqueux, dans lequel viennent mourir quelques bulles en surface. Comme une sécrétion purulente issue de cette forêt d'usines et dont on devine, à travers les marques laissées sur les rives et

les déchets accrochés aux branches, que son débit peut décupler. Cet écoulement s'écoule librement à travers champs, au milieu de quelques vaches squelettiques, juste en face du village de Gaddapotharam (sud de l'Inde). Avant d'entamer sa descente du plateau, traversant une succession de villages, irriguant plusieurs lacs, dont celui de Gandigudem, où quelque 200 000 poissons ont été retrouvés morts, en octobre 2017.

Voilà plus de dix ans que des chercheurs suédois, indiens, allemands, ainsi que des ONG, comme la fondation néerlandaise Changing Markets, documentent cette contamination persistante. Cha-

cune de ces études révèle la présence de quantités importantes de produits dangereux (arsenic, nickel, chrome hexavalent...), surpassant l'ensemble des normes nationales et internationales.

Mais il y a plus insidieux encore : au milieu de cette soupe toxique se trouvent des concentrations d'antibiotiques astronomiques, plusieurs milliers de fois supérieures à ce que l'on retrouve habituellement dans les effluents hospitaliers ou urbains. Et, corollaire de cette pression massive, des microbes résistants émergent. Au-delà de la surconsommation humaine et vétérinaire d'antibiotiques, il existerait donc une troisième source d'antibiorésistance dont on ne parle jamais : celle liée à la fabrication même de ces produits, dans des usines asiatiques peu regardantes sur leur contamination environnementale. Autrement dit, ceux-là mêmes qui sont chargés de fabriquer nos outils de défense contre les infections bactériennes accélèrent en réalité leur obsolescence...

Anecdote ? Sûrement pas. Car plus de 90 % des ingrédients de nos antibiotiques sont aujourd'hui fabriqués dans des usines chinoises et

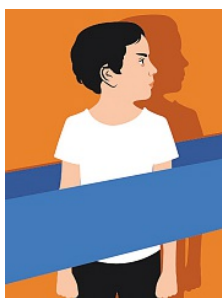
indiennes. Seules quatre usines fabriquent encore ces ingrédients primaires en France. Hyderabad, la capitale de l'Etat indien du Telangana, est l'un des sites majeurs de production d'antibiotiques au monde. Ils sont tous là : Mylan, avec ses usines vertes, Aurobindo, qui a opté pour le bleu, Hetero Drugs, en rouge. On trouve également MSN, Neuland, Merck, et par le jeu des intermédiaires et des filiales, Sandoz, Sanofi, Pfizer... Quelque 150 industriels pharmaceutiques se sont installés dans la banlieue d'Hyderabad. « Dans les années 1980, il s'agissait surtout de petites usines pharmaceutiques indiennes, pour le marché domestique. Puis dans les années 1990, à cause des normes environnementales qui se durcissaient en Europe, les industriels ont commencé à affluer. Ils bénéficient ici d'une main-d'œuvre bon marché, de taxes très faibles, de réglementations environnementales très peu contraignantes et aussi de milliers de lacs et de rivières dans lesquels décharger leurs déchets », détaille Gudavathy Vijay, professeur d'économie à l'université d'Hyderabad.

→ LIRE LA SUITE PAGES 4-5

Enfants tyrans : Gandhi appelé à la rescousse

Une approche inspirée des préceptes du sage indien, mise en œuvre au CHU de Montpellier, vise à aider les parents à désamorcer les comportements violents de leur enfant

PAGE 2



Cœurs de porcs dans corps de babouins

Une équipe allemande est parvenue à maintenir en vie plus de six mois des singes après une greffe cardiaque de porc. Une étape prometteuse vers la mise au point de xélogreffes chez l'homme

PAGE 3



Portrait Un Nobel tout en puissance

Gérard Mourou a reçu le Nobel de physique 2018 pour avoir démultiplié les impulsions lasers. Son enthousiasme tout aussi démesuré détonne parfois dans la science française

PAGE 8

En Inde, des usines à super-bactéries

► SUITE DE LA PREMIÈRE PAGE

Aujourd'hui, celle qu'on surnommait la « cité aux mille lacs » est devenue l'une des zones les plus polluées du pays, selon le ministère de l'environnement.

« Plus rien ne pousse ici », déplore Anil Dayakar, l'un des militants environnementaux les plus actifs sur le sujet, fondateur de l'ONG Gamana. Autour de Gaddapotharam, on distingue encore sous les herbes rampantes les traces d'un ancien système d'irrigation et d'une rizière, abandonnée il y a dix ans. De même, les bêtes ne produisent presque plus de lait et se reproduisent mal. Quant à l'eau issue des puits, plus personne ne se risque à la boire : des camions-citernes en apportent. Les concentrations en antibiotiques mesurées dans ces rivières, lacs ou puits se chiffrent en milligrammes par litre (jusqu'à 30 milligrammes par litre), soit 100 000 à 1 million de fois supérieures à ce qui peut être mesuré dans les eaux usées européennes. Même les patients sous traitement n'atteignent pas de telles concentrations sanguines ! Les rejets quotidiens en ciprofloxacine correspondent à l'équivalent de ce qui est consommé en Suède (soit 9 millions d'habitants) en cinq jours, concluait déjà en 2007 Joakim Larsson, spécialiste de la résistance aux antibiotiques, et son équipe de l'université de Göteborg, en Suède.

À 50 kilomètres de là, à Edulabad, l'histoire se répète. Pourtant, aucune usine pharmaceutique n'est installée ici : c'est la rivière qui se charge d'apporter la pollution des industriels. D'autant plus depuis 2009, après qu'un pipeline de 18 kilomètres de long a été construit pour transporter une partie des effluents vers la principale usine de traitement des eaux usées domestiques située sur la Musi, une rivière qui irrigue ensuite les champs d'Edulabad et d'une centaine d'autres municipalités. Ici aussi, des concentrations très élevées en antibiotiques (plus de 2 mg/l) ont été mesurées. La preuve que cette station d'épuration ne parvient pas à traiter cette source de pollution.

« Cette fausse solution ne fait que déplacer le problème ailleurs », critique Shankar Batte, le chef du village d'Edulabad. Elle risque surtout, en mélangeant des effluents bourrés d'antibiotiques à des eaux grouillantes de matières organiques (dont des bactéries pathogènes pour l'homme comme *Escherichia coli*), de créer les conditions idéales pour l'émergence de super-bactéries. En 2016 et 2017, des scientifiques ont ainsi découvert dans les rejets de cette usine des colonies bactériennes résistantes aux trois principales familles d'antibiotiques : les fluoroquinolones, mais aussi les céphalosporines et les carbapénèmes, considérés comme des antibiotiques de dernier recours.

« D'abord les rivières, ensuite les puits et les villages, puis les plantes et le bétail. Et maintenant les superbactéries », énumère Narasimha Reddy, docteur en science politique, engagé contre cette pollution depuis les années 1990. Le spectre de l'émergence de pathogènes résistants à l'ensemble de nos antibiotiques plane désormais sur la ville. Même s'il est aujourd'hui difficile, voire

« LES REJETS QUOTIDIENS
EN CIPROFLOXACINE
CORRESPONDENT
À L'ÉQUIVALENT
DE CE QUI EST CONSOMMÉ
EN SUÈDE EN CINQ JOURS »

impossible, de lier directement les rejets des fabricants d'antibiotiques aux phénomènes croissants d'antibiorésistance.

« Il sera toujours très difficile de prouver que l'émergence d'un pathogène multirésistant est directement liée à la pollution des industriels. Nous n'aurons qu'un faisceau de preuves qui, ensemble, pointent dans cette direction », explique Joakim Larsson, qui étudie depuis plus de dix ans la question des rejets des antibiotiques par les industriels, notamment à Hyderabad. Une chose est sûre, « lorsqu'un médecin prescrit des antibiotiques, c'est toujours après avoir comparé le bénéfice de sauver un patient avec le risque de promouvoir l'antibiorésistance. Mais lorsque les industriels rejettent des antibiotiques dans l'environnement, il n'y a clairement aucun bénéfice à tirer. Si ce n'est économique pour les fabricants », critique le chercheur suédois.

« Les entreprises ont beau jeu de pointer du doigt la consommation individuelle d'antibiotiques. Nous en consommons tellement aujourd'hui que c'est devenu beaucoup plus facile pour eux de contester leur propre implication au problème de l'antibiorésistance », analyse Narasimha Reddy. Une étude payée par une association d'industriels pharmaceutiques indiens a montré par exemple que l'on trouve des souches de bactéries résistantes partout dans l'environnement d'Hyderabad, « même dans un lac situé à 50 kilomètres en amont des industriels », précise son auteur, le professeur Siddavattam Dayananda. Conclusion de l'article : il n'y a donc aucune preuve que la présence de ces superbactéries soit liée aux rejets des usines...

Contrôles aléatoires

Mais l'étude se garde bien d'évoquer les nombreux cas de déversements illégaux bien connus des locaux, et même de la police. Sur la place principale du village d'Edulabad, Parim Chakravarthi est venu remplir son bidon de 20 litres d'eau potable. Il raconte : « Il y a deux mois, un matin très tôt, nous avons surpris un camion-citerne qui s'apprêtait à déverser sa cuve remplie d'effluents chimiques dans le lac. » Le conducteur s'est enfui. « Nous avons récupéré le camion, confirme Srinivas Reddy, le policier en chef du commissariat local. Il y a deux ans, nous avions eu exactement la même histoire, de nuit. L'affaire est désormais entre les mains du TSPCB. »

Le TSPCB, ou Telangana State Pollution Control Board, est l'organisme chargé de la prévention et du contrôle de la pollution de l'air et de l'eau. Selon son ingénieur en chef, Shri P. Vishwanathan, ces déversements illégaux sont extrêmement

rares, « une à deux fois par an ». Ce qui ne correspond ni aux données des différentes ONG ni à ce que l'on peut lire dans la presse locale. L'odeur insupportable ? « Quand vous êtes à côté d'une usine de biscuits aussi, vous avez une odeur. Là, c'est l'odeur des médicaments. » La pollution de l'eau ? « Une histoire ancienne », affirme l'ingénieur : « Toutes les grandes usines sont désormais équipées d'un ZLD [zero liquid discharge ou « zéro rejet liquide »], elles ne laissent donc sortir aucune pollution. Les autres apportent leurs effluents au centre de traitement des déchets. »

De fait, les entreprises contactées affirment être dotées de cet équipement censé traiter et recycler la totalité des effluents liquides à l'intérieur même des usines. Seuls les déchets solides (8 000 tonnes par an pour une entreprise comme Aurobindo) sont déposés dans un site prévu à cet effet. Toutefois, aucun industriel n'accepte de jouer la transparence et de nous montrer comment fonctionne ce système novateur. Selon Aurobindo, l'équipement complet nécessite un

investissement de près de 9 millions d'euros et un surcoût de fonctionnement annuel de 4,4 millions d'euros. Il se dit ici que les entreprises renâclent à utiliser en continu ce système, précisément à cause de ce surcoût significatif. Une accusation impossible à vérifier vu l'opacité de ces usines. Aurobindo, propriétaire notamment d'Arrow, très présent sur le marché de l'antibiothérapie en France, n'hésitera d'ailleurs pas à nous menacer d'un procès au cas où l'on affirmerait que ses usines participent à la pollution locale.

Au TSPCB, on affirme contrôler de manière aléatoire les industriels tous les six mois. L'agence réalise aussi des prélèvements réguliers dans les effluents en aval des usines. D'après leurs données, seules 10 % des usines ne respectent pas les critères nationaux. « Dans ce cas, nous envoyons une notification à l'industriel concerné, précise Mohammad Sadiq Ali, qui dirige le laboratoire du TSPCB. On leur laisse ensuite le temps de régler le problème. Mais si un deuxième prélèvement se révèle mauvais, nous pouvons demander à fermer l'usine. » Sur les 150 sites industriels pharmaceutiques, deux ferment temporairement pour cause de pollution chaque année, affirme Shri P. Vishwanathan.

Mais ce qui nous est présenté comme un excellent processus de contrôle cache un défaut considérable : « Nous ne recherchons pas les antibiotiques et autres résidus pharmaceutiques. Nous n'avons pas le laboratoire pour cela, et ce n'est pas inscrit dans nos recommandations nationales. » Une lacune choquante, mais qui n'est en réalité pas spécifique à l'Inde. Nulle part au monde les émissions de produits pharmaceutiques rejetés par les fabricants ne sont réglementées par des normes officielles. « En Europe, si vous détenez une autorisation pour fabriquer des médicaments, la directive sur les émissions industrielles vous indiquera de respecter des limites concernant plusieurs substances polluantes émises dans l'air ou dans l'eau. Parmi elles, différents composés volatils, des métaux, etc. Mais il n'y a aucune mention des ingrédients pharmaceutiques », regrette Kia Salin, de l'Agence suédoise des produits médicamenteux. Quant aux mesures contraignant la mise sur le marché des médicaments, elles



A Gaddapotharam, les effluents des usines pharmaceutiques sont déversés directement dans ce lac qui servait autrefois à irriguer les rizières et les champs alentour.

Au laboratoire de microbiologie de l'Apollon City Hospital, les souches de bactéries multirésistantes sont recherchées.



LA FABRIQUE DES MULTIRÉSISTANCES

Les bactéries possèdent un immense avantage : elles peuvent échanger de l'ADN entre elles, comme on échange une poignée de main. Aucun bras chez elles, mais des « pilis », sortes de tubes permettant de connecter deux bactéries voisines, et par lesquels voyagent des bouts d'ADN, appelés « plasmides », initialement arrachés au génome des bactéries. On trouve de tout parmi ces brins d'ADN voyageurs, notamment des gènes qui confèrent à ceux qui en sont porteurs une résistance aux antibiotiques.

Ces gènes proviennent en premier lieu d'une lutte millénaire entre micro-organismes, dont l'une des armes pour limiter la

multiplication de bactéries concurrentes est de fabriquer... des antibiotiques. Pour survivre, les bactéries doivent donc en permanence développer des parades en dégradant ces molécules naturelles ou en les rendant inactives.

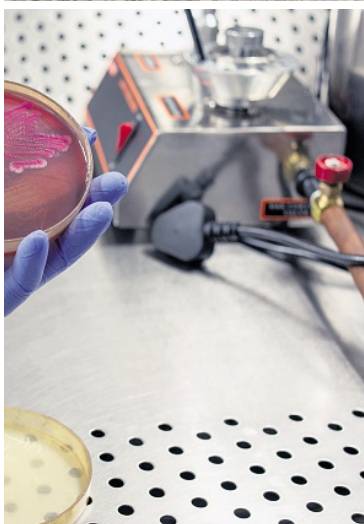
Un mécanisme accéléré

Or, ce même mécanisme peut être accéléré lorsque l'environnement contient une grande diversité d'antibiotiques rejetés par les activités humaines. Les microbes les plus résistants profitent de la situation et partagent leurs avantages avec les bactéries voisines. Et si des déversements d'excréments ont lieu

au même endroit, c'est le jackpot. Pourquoi ? Parce que dans nos excréments se trouvent des bactéries potentiellement pathogènes pour l'homme, qui peuvent dès lors acquérir de nouvelles formes de résistance.

C'est exactement ce scénario qui se déroule aujourd'hui à Hyderabad, la capitale de l'Etat indien du Telangana, avec ce mélange des effluents des usines d'antibiotiques et des eaux noires de la ville. À cela s'ajoutent la surpopulation indienne et les conditions d'hygiène des villages en amont : la recette semble parfaite pour voir l'émergence d'épidémies de superbactéries... ■

L. BA. ET A. BO.



Le docteur Ratna Rao, microbiologiste en chef de l'Apollo City Hospital, s'inquiète des pollutions industrielles : dans les zones urbaines, plus de 9 Indiens sur 10 sont porteurs de bactéries multirésistantes.

Près du village d'Eludabad, les femmes travaillant dans les champs sont au contact de l'eau polluée. Elles se plaignent notamment de problèmes cutanés.

PHOTOS : ALICE BOMBOY

L'INACTIION EUROPÉENNE POINTÉE DU DOIGT

En 2017, il a été vendu 759 tonnes d'antibiotiques destinés à la santé humaine en France. Les consommateurs peuvent-ils continuer à fermer les yeux sur les dégâts environnementaux et sanitaires causés à des milliers de kilomètres de chez eux par la fabrication de médicaments servant à les soigner ?

C'est en substance la question posée par des activistes indiens et des représentants de communautés locales qui, en juillet, ont envoyé une lettre à la Commission européenne, l'exhortant à agir contre « la grave crise liée à la production de médicaments » en cours dans leur pays. Plusieurs associations, comme Changing Markets, Health Care Without Harm ou l'European Public Health Alliance, aux côtés de pays comme la Suède, poussent à l'adoption de normes environnementales plus strictes – sans réelle avancée jusque-là.

Il a fallu attendre 2011 pour qu'un plan d'action européen contre l'antibiorésistance mentionne le problème de la pollution par les sites de production. En 2013, une directive exige des États membres qu'ils développent une approche stratégique contre la pollution de l'eau par les substances pharmaceutiques dans un délai de deux ans. Mais les discussions ont commencé seulement cette année...

Pression des lobbys

L'une des mesures envisagées prévoit d'inclure des critères environnementaux aux guides des « Bonnes pratiques de fabrication » (GMP pour Good Manufacturing Practice). « C'est un système déjà en place : des inspecteurs européens peuvent se rendre en Inde afin de visiter des usines fabriquant les médicaments pour le marché européen et s'assurer que ceux-ci seront sûrs à la consommation. Une telle procédure pourrait être étendue assez simplement aux pollutions environnementales », avance Kia Salin, de l'agence suédoise des produits pharmaceutiques.

Mais cette piste aurait déjà été en partie sabotée sous la pression des lobbys pharmaceutiques, qui se félicitent ouvertement de l'inaction européenne. « Je n'ai jamais vu l'industrie être si franche sur son opposition à la législation. Ce qui est encore pire, c'est que cela vient de la part d'industriels qui devraient être en tête des efforts à mener contre la résistance antibiotique, l'AMR Alliance, la prétendue alliance contre l'antibiorésistance ! », s'insurge Nussa Urbancic, directrice de campagne pour Changing Markets. ■

L. BA. ET A. BO.

portent uniquement sur la qualité et la traçabilité des produits. Des recommandations existent également pour limiter l'impact environnemental lié à leur utilisation par les patients, mais elles ne s'intéressent jamais à leur processus de fabrication. Un vide législatif contre lequel se battent plusieurs associations, des parlementaires européens et des pays membres de l'Union depuis bientôt dix ans. Sans succès pour l'instant.

Autre faille majeure dans le contrôle de cette pollution : le problème de la corruption, qui gangrène la vie politique indienne et ses institutions. Visakhapatnam, situé à 600 kilomètres à l'est d'Hyderabad, est devenu un nouveau haut lieu de production pharmaceutique, permettant notamment une dilution opportune des effluents directement dans le golfe du Bengale. En juillet 2018, l'un des ingénieurs environnementaux du PCB local a été accusé par le Bureau anticorruption d'enrichissement personnel en dérivant des autorisations et des certificats inappropriés aux industriels. « On peut réveiller un homme qui dort, mais pas un homme qui fait semblant de dormir », commente tristement Anil Dayakar, pour qui l'ensemble des acteurs ferme les yeux sur cette pollution insidieuse.

Une tâche collective

A Hyderabad, les différents hôpitaux consultés estiment entre 30% et 40% le taux de patients multirésistants. « Partout où l'on a des antibiotiques, des bactéries résistantes peuvent émerger. A l'extérieur de l'hôpital comme à l'intérieur, commente Ratna Rao, qui dirige le laboratoire de microbiologie du Apollo City Hospital, l'une des plus grandes cliniques privées de la ville. L'antibiorésistance est une tâche collective. D'autant plus aujourd'hui avec tous ces gens qui voyagent d'un lieu à un autre. » En effet, selon les différentes études, entre 70% et 90% des personnes qui reviennent d'Inde sont porteuses de bactéries multirésistantes, alors qu'elles ne l'étaient pas avant leur départ. « Pour la plupart de ces personnes, ce portage passera inaperçu, et les bactéries disparaîtront après un mois. Le problème survient si, pour une raison ou une autre, la personne s'infecte avec ces bactéries – infection urinaire, par exemple – ou si elle les

« ENTRE 70% ET 90% DES PERSONNES QUI REVIENNENT D'INDE SONT PORTEUSES DE BACTÉRIES MULTIRÉSISTANTES, ALORS QU'ELLES NE L'ÉTAIENT PAS AVANT LEUR DÉPART »

transmet à d'autres personnes en situation de déficit immunitaire ou qui présentent des blessures », explique Etienne Ruppé, bactériologiste à l'hôpital Bichat-Claude Bernard à Paris, qui a mené plusieurs études chez les voyageurs français.

En 2008, des bactéries multirésistantes avaient été découvertes en Suède sur un patient diabétique qui s'était fait hospitaliser quelques mois plus tôt en Inde. Les chercheurs avaient alors identifié un nouveau gène de résistance, codant pour une enzyme baptisée « New Delhi métallo-bêta-lactamase 1 » (NDM-1, ce qui n'avait d'ailleurs pas plu aux autorités indiennes). Cette enzyme est capable d'inhiber la plupart de nos antibiotiques, même ceux de dernier recours. Une étude en 2010 révéla que ce nouveau mécanisme de résistance était déjà largement diffusé en Inde, au Pakistan, mais aussi au Royaume-Uni. « On a d'abord pointé du doigt le tourisme médical important entre le Royaume-Uni et l'Inde, avant de découvrir, en 2011, que ces bactéries multirésistantes pouvaient aussi s'acquiescer... en buvant l'eau du robinet de New Delhi ! », raconte Etienne Ruppé, dont le livre *Les antibiotiques, c'est la panique* vient de paraître aux Éditions Quæ (160 pages, 18 euros).

Selon les estimations, environ 700 000 personnes meurent chaque année dans le monde à cause d'infections résistantes aux antibiotiques, dont 25 000 en Europe et sans doute le triple rien qu'en Inde. Si ces médicaments miracles devaient cesser de fonctionner, aucun pays ne sera plus touché que l'Inde vu le fardeau des maladies infectieuses

dans cette région. Et mieux vaut ne pas compter sur de nouvelles molécules : il n'y a pas grand chose dans les cartons des compagnies pharmaceutiques. Partout, on essaie de diminuer la consommation humaine et animale d'antibiotiques, dans l'espoir d'enrayer ce phénomène de résistance. Mais ces efforts pourraient bien être vains tant que l'on continuera à générer des superbactéries durant le processus même de fabrication.

« On sait produire ces médicaments avec un impact écologique moindre, estime Alban Dhanani, chargé des antibiotiques à l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). L'élément bloquant réside dans le modèle économique qui n'est pas adapté aux antibiotiques. » De fait, tous les spécialistes l'affirment : produire des antibiotiques n'est pas une activité rentable. « Compte tenu des lourds investissements, les prix sont si faibles qu'il est nécessaire de produire des volumes importants pour s'en sortir », confirme Marie-Hélène Dick, présidente de Panpharma, leader en France des antibiotiques injectables. L'entreprise achète ainsi toute sa matière première à l'étranger, notamment en Chine où, « depuis deux hivers, nos fournisseurs doivent fermer leurs usines pour cause de pollution ».

D'où une situation de tension permanente, voire de pénuries. D'où aussi une contradiction insoluble entre les préconisations de santé publique, qui visent à limiter l'usage des antibiotiques, et ce modèle économique qui pousse vers une consommation de masse. Un paradoxe qui n'est pas près de se dénouer : le nouveau mot d'ordre de l'État du Telangana est « inspection minimum, facilitation maximum ». Un projet gigantesque, baptisé « Pharma City » est sur les rails. Il devrait attirer pas moins de 900 à 1 000 industriels du secteur. Hyderabad continuera donc à payer le prix fort de nos médicaments à bas prix. ■

LISE BARNÉOUD ET ALICE BOMBOY
(ENVOYÉES SPÉCIALES EN INDE)

Ce reportage a été financé par le Centre européen de journalisme (ECJ) grâce à son programme de bourse consacrée à la santé mondiale « Global Health Journalism Grants Programme for France » (<https://health-fr.journalismgrants.org/>)