



# La filière du sang en France

## RAPPORT

Établi par

**Olivier VÉRAN,**

Député de l'Isère

avec l'appui de

Abdelkrim KIOUR

Claude SARDAIS

Inspecteur des affaires sociales

Inspecteur général des finances

**Missio**

- Juillet 2013 -

**ministre**



## SYNTHESE

**Le sang humain, ressource rare, joue un rôle important pour traiter en France plus d'un million de patients chaque année grâce à la mobilisation de 1,7 millions de donneurs.** Le sang humain permet en effet de produire deux catégories de produits à finalité thérapeutique : les produits sanguins labiles (PSL) et les médicaments dérivés du sang (MDS).

**La filière du sang en France s'est construite à partir des années 1990 en réponse à plusieurs crises sanitaires, en particulier la crise dite du sang contaminé. Trois principes fondateurs en sont à l'origine.**

La **sécurité** constitue un principe essentiel de la filière du sang en France, du donneur au receveur. Il se manifeste notamment à travers la séparation entre la collecte et le fractionnement, les critères de sélection des donneurs, le système d'hémovigilance, les rappels de lots au motif d'une information post-don de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique, etc.

L'**autosuffisance** représente un objectif important de la filière du sang en France. Toutefois, sa portée diffère selon les produits concernés. La collecte des produits sanguins labiles, dont le composant essentiel, les globules rouges, n'a une durée de conservation que de 42 jours, vise à répondre aux besoins quasiment en temps réel grâce à la mobilisation des donneurs. En revanche, le plasma et les médicaments qui en sont dérivés peuvent se conserver<sup>1</sup>. Pour les premiers, l'approvisionnement est exclusivement national, sous monopole de l'EFS, tandis que, pour les seconds, existe un marché international.

L'**éthique du don** est une exigence ancienne en France mais elle est confrontée à des conceptions différentes en Europe, qui permettent notamment l'indemnisation ou la rémunération du don. Si elle participe de la sécurité dans la conception française de la sécurité sanitaire, la promotion du « don de sang éthique » s'inscrit dans le principe plus large de non-commercialisation du corps humain.

**Fondée sur ces principes, l'organisation de la filière du sang repose aujourd'hui sur quatre principaux acteurs :**

- l'*Etablissement français du sang (EFS)*, établissement public administratif, a le monopole de la collecte de sang, de plasma et de plaquettes ainsi que le monopole de la commercialisation des produits sanguins labiles aux établissements de santé ;
- le *Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)*, transformé en 2006 en société anonyme<sup>2</sup> dont l'Etat est l'actionnaire unique, fractionne le plasma acheté à l'EFS, et commercialise ses produits sur un marché concurrentiel de trois classes de médicaments dérivés du sang<sup>3</sup> ;
- l'*Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM)* est l'autorité compétente en matière de sécurité sanitaire des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang (en particulier responsable de l'hémovigilance, en lien avec les Agences Régionales de Santé) ;
- et, l'*Institut national de la transfusion sanguine (INTS)* est dédié à des activités de référence, de recherche et de formation.

<sup>1</sup> Un an pour le plasma, plusieurs années pour les médicaments dérivés du plasma.

<sup>2</sup> Le LFB était un groupement d'intérêt public (GIP) entre la DGS et l'AFS jusqu'à cette date.

<sup>3</sup> Facteurs de coagulation (facteurs VIII et IX, facteur Willebrand, etc.), anesthésie réanimation (albumine, antithrombine..) et immunologie (immunoglobulines polyvalentes, immunoglobulines anti-D, etc.).

**Aujourd'hui, la filière est en particulier fragilisée par la dégradation récente de la situation financière de ses deux principaux acteurs, l'EFS et le LFB, très interdépendants.** Le LFB perd des parts de marché en France face à ses concurrents étrangers et réduit ses commandes de plasma à l'EFS, ce qui le fragilise. Sur le marché des immunoglobulines polyvalentes, qui constitue une part importante de son activité, le LFB a vu sa part de marché en France passer de 69 % en 2006 à 56 % en 2011. La baisse récente d'activité du LFB qui en a résulté, a ainsi entraîné un moindre besoin en plasma. Or, sur la demande du LFB, l'EFS avait investi dans la collecte de plasma par aphérèse, méthode plus coûteuse mais aussi plus sélective, qui permet de ne prélever que du plasma, une fois les besoins en PSL couverts. En novembre 2012, le LFB a du réduire sa commande de plasma à l'EFS de l'ordre de 30% pour 2013, bouleversant dans l'urgence le modèle économique de l'EFS. Pour la France, les besoins apparaissent aujourd'hui pouvoir être bien plus largement couverts par le plasma issu du don de sang total et, en conséquence, les installations de collecte par aphérèse, loin d'être amorties, ne sont que partiellement utilisées.

Par ailleurs, après des années de croissance soutenue, la consommation française de PSL s'est stabilisée en 2012 et est en recul cette année, déséquilibrant le modèle économique de l'EFS.

**Vingt ans après sa mise en place, il est apparu nécessaire de réexaminer de manière globale cette organisation de la filière du sang en France, confrontée à des enjeux d'efficacité, de compétitivité et de gouvernance.**

**Face aux nombreuses questions soulevées par cette mission, le présent rapport a été conçu comme une « feuille de route » autour des grands objectifs suivants :** déterminer et répondre aux besoins nationaux, promouvoir une organisation associant sécurité et efficacité, assurer l'équilibre économique de la filière et sa compétitivité sur le marché international, et penser un modèle de gouvernance qui associe l'ensemble des parties prenantes.

**Cette « feuille de route » repose sur 30 propositions portant à la fois sur l'organisation de la filière et sur les principales problématiques soulevées aujourd'hui en son sein.**

En ce qui concerne **l'organisation de la filière**, la mission a identifié deux conditions indispensables à la construction d'un avenir pour la filière sang en France : une meilleure coordination des différents acteurs et une volonté politique forte pour porter et accompagner le changement et une stratégie de filière dans la durée. Tous les acteurs de la filière du sang sont aujourd'hui unanimes pour la mise en place d'un meilleur pilotage de la filière. C'est pourquoi, la mission propose la création d'un **Haut Conseil de la Filière Sang (HCFS)** avec pour objectif de coordonner l'action de l'Etat dans le pilotage de la filière et organiser le dialogue avec l'ensemble des parties prenantes, ouvrant à davantage de démocratie sanitaire. Pour remplir ses missions le HCFS regroupe, sous l'autorité d'un Président, élu de la république et nommé pour 3 ans par le Premier ministre sur proposition du ministre de la santé : un conseil stratégique, un comité consultatif, un conseil scientifique, et un secrétariat général qui assiste le président dans ses missions.

La mission a abordé les **principales problématiques de la filière**, sous les angles suivants : la sécurité, l'autosuffisance, l'éthique, la stratégie industrielle et l'organisation de la formation/recherche.

- **Pour la sécurité, si la France doit préserver une exigence renforcée de sécurité de sa filière du sang, certaines adaptations sont souhaitables.** Dans ce sens, la mission propose en particulier :
  - de préserver la stricte séparation entre collecte et fractionnement, c'est-à-dire également la séparation institutionnelle entre EFS et LFB ;
  - d'actualiser les critères de sélection des donneurs, notamment en faisant évoluer le questionnaire, pour plus de sécurité, de l'orientation sexuelle vers le niveau de risque individuel du donneur ;

- de compléter le système d'hémovigilance par diverses mesures : harmoniser les systèmes déclaratifs des effets indésirables, développer la veille épidémiologique des receveurs au moyen d'un suivi de cohorte, etc. ;
  - de développer la formation des professionnels de santé en matière de transfusion sanguine ;
  - de mettre fin au retrait de lots pour cause de détection de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique ;
  - de saisir le Haut Conseil de la Filière du Sang sur la pérennisation de certains critères normatifs de sécurité propres au système français.
- **Pour l'autosuffisance, la France doit maintenir un objectif ambitieux en le complétant par un objectif de pluralité de l'offre de produits.** La mission propose, entre autres :
    - de développer un modèle de prévision des besoins en PSL ;
    - d'intégrer un objectif de pluralité de l'offre pour les MDS dans le code de santé publique ;
    - de mettre en œuvre les recommandations du Haut Conseil pour la Santé Publique en matière de reprise de la production de plasma sécurisé par quarantaine.
- **Pour l'éthique, la France doit continuer de promouvoir les principes éthiques sur son marché à travers deux principales mesures :**
    - la mise en place d'un label éthique pour identifier clairement les MDS issus de plasma non rémunéré ;
    - la création d'une contribution sur les médicaments issus de plasma rémunéré, dédiée à la promotion du don éthique.
- **Pour la stratégie industrielle, les enjeux de la filière doivent être au cœur de son organisation.** La mission propose notamment :
    - De clarifier les missions et les moyens de l'EFS dans le cadre du prochain Contrat d'Objectifs Pluriannuel 2014-2017 en soulignant la nécessité d'envisager la vente éventuelle par l'EFS de plasma à d'autres laboratoires que le LFB, de favoriser la délégation des tâches, de poursuivre l'optimisation du réseau de collecte, de revoir le périmètre des activités accessoires, etc. ;
    - D'élaborer une stratégie ambitieuse de développement du LFB en France et à l'international en s'appuyant sur une mission d'audit de sa situation et de sa stratégie, afin d'accompagner la construction de partenariats scientifiques, stratégiques et capitalistiques ;
    - D'anticiper un transfert à moyen terme des activités de l'INTS vers une structure hospitalo-universitaire pour l'essentiel.



# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| SYNTHESE.....  | 3         |
| INTRODUCTION .....   | 9         |
| <b>1 LES PRINCIPES FONDATEURS DE LA FILIERE DU SANG EN FRANCE ONT ETE MIS EN PLACE EN 1993 POUR ASSURER LA SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS SANGUINS.....</b>   | <b>12</b> |
| 1.1 La sécurité est au cœur de l'organisation de la filière.....   | 12        |
| 1.1.1 La séparation entre l'EFS et le LFB a été mise en place dès 1993 pour restaurer la sécurité sanitaire de la chaîne transfusionnelle.....   | 12        |
| 1.1.2 La sélection des donneurs repose sur un questionnaire pré-don et des critères stricts d'exclusion .....  | 13        |
| 1.1.3 Les systèmes de vigilances dans le domaine du sang ont été progressivement renforcés.....  | 14        |
| 1.1.4 Les normes de sécurité se sont multipliées depuis 1993.....  | 15        |
| 1.2 L'autosuffisance constitue un objectif pour la nation même si sa portée diffère entre PSL et MDS .....   | 16        |
| 1.2.1 L'autosuffisance est plus stricte en matière de PSL que de MDS et demeure embryonnaire au niveau européen.....   | 16        |
| 1.2.2 L'autosuffisance a conduit à une interdépendance industrielle entre les acteurs publics de la filière française du sang.....   | 17        |
| 1.3 L'éthique du don est une exigence ancienne en France mais elle est confrontée à des conceptions différentes en Europe.....   | 18        |
| 1.3.1 L'éthique du don repose sur une conception exigeante en France.....  | 18        |
| 1.3.2 Malgré la promotion du don éthique en Europe, les conceptions restent différentes selon les Etats .....  | 19        |
| <b>2 LA COMPETITIVITE DE LA FILIERE FRANÇAISE DU SANG CONSTITUE AUJOURD'HUI UN NOUVEAU DEFI .....</b>  | <b>20</b> |
| 2.1 Le marché des produits sanguins a profondément évolué.....   | 20        |
| 2.1.1 La consommation de produits sanguins est en croissance régulière malgré un ralentissement pour les PSL en 2013.....  | 20        |
| 2.1.2 Les outils de régulation du marché sont perfectibles.....  | 23        |
| 2.1.3 Le marché des produits sanguins a connu des évolutions majeures.....   | 24        |
| 2.2 La filière française n'est pas organisée pour faire face à ce nouvel environnement compétitif....  | 26        |
| 2.2.1 Les modèles économiques du LFB et de l'EFS sont remis en cause par les mutations de l'environnement international.....   | 26        |
| 2.2.2 La France impose des contraintes à ses seuls acteurs nationaux.....  | 27        |
| 2.2.3 Les relations d'interdépendance entre l'EFS et le LFB affaiblissent les deux acteurs .....   | 27        |
| 2.2.4 Le LFB perd en compétitivité sur le marché français face à ses concurrentes étrangers.....   | 28        |
| 2.2.5 La dégradation de la situation de l'EFS tient à des facteurs tant structurels que conjoncturels .....  | 29        |
| <b>3 FEUILLE DE ROUTE SUR L'AVENIR DE LA FILIERE FRANÇAISE DU SANG .....</b>   | <b>32</b> |
| 3.1 L'organisation de la filière autour d'un Haut conseil de la filière du sang (HCFS).....  | 32        |
| 3.2 Une feuille de route pour la filière du sang.....  | 33        |
| 3.2.1 Si la France doit préserver une exigence renforcée de sécurité de sa filière du sang, certaines adaptations sont souhaitables.....   | 33        |
| 3.2.2 La France doit maintenir un objectif ambitieux d'autosuffisance en le complétant par un objectif de pluralité de l'offre de produits .....   | 38        |
| 3.2.3 La France doit continuer de promouvoir les principes éthiques sur son marché à travers un label éthique et une contribution sur les produits issus de plasma rémunéré pour favoriser la collecte bénévole..... | 41        |

|   |    |
|---|----|
| 3.2.4 Les enjeux de la stratégie industrielle de la filière doivent être au cœur de l'organisation de la filière .....                    | 43 |
| 3.2.5 Rapprocher les activités de référence, formation, et recherche en transfusion sanguine des structures hospitalo-universitaires..... | 46 |
| RECOMMANDATIONS DE LA MISSION.....  | 49 |
| LETTRE DE MISSION.....  | 51 |
| LISTE DES PERSONNES RENCONTREES.....  | 52 |

## INTRODUCTION

**Le sang humain, ressource rare, joue un rôle important pour traiter en France plus d'un million de patients chaque année grâce à la mobilisation de 1,7 millions de donneurs.** Le sang humain permet de produire deux catégories de produits à finalité thérapeutique. D'une part, les *produits sanguins labiles*<sup>4</sup> (PSL), qui ont une durée de conservation limitée (plasma frais congelé, concentrés de globules rouges, et plaquettes) ne sont pas considérés comme des médicaments. Ils sont notamment utilisés pour les transfusions de patients. Autour de 500 000 patients en sont bénéficiaires chaque année. D'autre part, les *médicaments dérivés du sang*<sup>5</sup> (MDS), autrefois appelés produits sanguins stables parce qu'ils ont un délai de péremption plus long (plusieurs années) sont extraits par fractionnement des protéines issues du plasma. Ils sont considérés comme des produits pharmaceutiques, donc soumis à la concurrence. Environ 500 000 patients en sont également bénéficiaires chaque année.

**La filière du sang en France s'est construite à partir des années 1990 en réponse à plusieurs crises sanitaires**, qui ont profondément marqué notre pays. Fruit de cet héritage, l'organisation actuelle de notre filière du sang a été mise en place en trois étapes.

A la suite de la crise dite du « sang contaminé », la *loi du 4 janvier 1993* relative à la sécurité en matière de transfusion sanguine et de médicament, renforce les principes éthiques du don du sang, fixe le principe des bonnes pratiques transfusionnelles, met en place le dispositif d'hémovigilance et crée, par éclatement du centre national de transfusion sanguine (CNTS), trois entités : l'Agence française du sang (AFS), le Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) et l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS). La même loi transpose la directive européenne 89/381 faisant des produits dits « stables » des médicaments dérivés du sang que les traités européens avaient ouverts à la concurrence partout en Europe.

En réponse à la crise dite de la « vache folle » (maladie liée au nouveau variant de Creutzfeld-Jacob), la *loi du 1er juillet 1998*<sup>6</sup> relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'Homme, crée notamment l'Etablissement Français du Sang (EFS) qui prend la suite de l'AFS et renforce ses pouvoirs sur les établissements de transfusion sanguine, ainsi que l'Afssaps (qui deviendra l'ANSM en 2012) et l'Institut national de veille sanitaire (InVS).

Le troisième texte législatif est l'*ordonnance du 1er septembre 2005*, qui transpose en droit français les directives européennes consacrées à la transfusion sanguine, et permet l'édiction de règlements relatifs à l'organisation de l'hémovigilance, du don de sang, des bonnes pratiques transfusionnelles et du domaine des dépôts de sang.

**La filière du sang repose aujourd'hui sur quatre principaux acteurs :**

- l'*Etablissement français du sang (EFS)*, établissement public administratif a le monopole de la collecte de sang, de plasma et de plaquettes ainsi que le monopole de la commercialisation des produits sanguins labiles aux établissements de santé ;
- le *Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)*, transformé en 2006 en société anonyme<sup>7</sup> dont l'Etat est l'actionnaire unique, fractionne le plasma acheté à

<sup>4</sup> Labile : produit obtenu à partir d'un seul donneur, à durée d'utilisation limitée, conditions de conservation particulières.

<sup>5</sup> Stable : produit obtenu à partir de pools de donneurs (albumine, facteurs de la coagulation, immunoglobulines), à partir du plasma uniquement, conservation longue durée.

<sup>6</sup> Fondée sur une évaluation prévue par la loi de 1993 dans les cinq années suivant sa mise en œuvre.

<sup>7</sup> Le LFB était un groupement d'intérêt public (GIP) entre la DGS et l'AFS jusqu'à cette date.

l'EFS, et commercialise ses produits sur un marché concurrentiel de trois classes de médicaments dérivés du sang<sup>8</sup> ;

- l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) est l'autorité compétente en matière de sécurité sanitaire des produits sanguins labiles et des médicaments dérivés du sang (en particulier responsable de l'hémovigilance, en lien avec les Agences Régionales de Santé) ;
- et, l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS) est dédié à des activités de référence, de recherche et de formation.

**Vingt ans après sa mise en place, il est apparu nécessaire de réexaminer de manière globale cette organisation de la filière du sang en France, confrontée aujourd'hui à des enjeux d'efficacité, de compétitivité et de gouvernance.** Construite sur les principes fondateurs de sécurité sanitaire, d'autosuffisance et d'éthique du don, la filière française doit faire face à une évolution constante de la demande, qui implique dans un secteur devenu concurrentiel de réinterroger son efficacité, de la collecte à la distribution commerciale. Or, la filière est fragilisée par la dégradation récente de la situation financière de ses deux principaux acteurs, très interdépendants. Le LFB perd en effet des parts de marché en France face à ses concurrents étrangers et réduit ainsi ses commandes de plasma à l'EFS, ce qui le fragilise. Par ailleurs, la gouvernance de la filière reste lacunaire et mériterait d'être mieux organisée en associant toutes les parties prenantes. Dix ans après la loi du 4 Mars 2002 sur les droits des malades, il est en effet indispensable d'aborder l'enjeu de la démocratie sanitaire, dès lors que la filière du sang s'appuie sur la solidarité des donneurs et met en jeu des questions de sécurité, d'autosuffisance et de pluralité des produits pour les malades. Aux deux extrémités de la filière, les uns et les autres ont été fortement marqués par l'histoire de la transfusion sanguine en France et aspirent légitimement à être associés à toute réflexion portant sur cette filière.

**C'est pourquoi, le Premier Ministre<sup>9</sup> a souhaité me confier une mission auprès de la ministre des affaires sociales portant sur l'organisation de la filière du sang en France dans son ensemble.** Pour réaliser cette mission, j'ai choisi de concerter très largement en associant les professionnels, les usagers et les associations. Le présent rapport est le fruit de nombreuses auditions pour essayer de couvrir l'ensemble des parties prenantes de la filière : les principaux acteurs de la filière (EFS, LFB, ANSM, INTS), les associations de donneurs et de bénéficiaires, les directions d'administration centrale concernées (santé, économie et finances, budget), la Direction générale santé et Consommation (DG SanCo) de l'Union européenne, les représentants des fédérations hospitalières (FHF, FEHAP, FHP), des personnalités qualifiées, etc. Par ailleurs, une table ronde a été organisée à Grenoble afin de recueillir le témoignage des acteurs locaux de la filière du sang (EFS, CHU, associations de donneurs, etc.).

**Face aux nombreuses questions soulevées par cette mission, le présent rapport a été conçu comme une « feuille de route » pour l'avenir de la filière française du sang.** Plusieurs rapports récents ont en effet traité des principaux acteurs de la filière : un rapport IGAS-IGF sur l'EFS conduit dans le cadre de la révision générale des politiques publiques (RGPP) en 2009 et ayant servi à la préparation de son COP 2010-2013 ; un rapport IGAS de 2010 sur les conditions de l'autosuffisance en France dressant une analyse détaillée de la filière, un rapport IGAS de 2012 portant sur l'INTS et un rapport IGAS-IGF de 2013 sur les opérateurs de l'Etat dans le domaine de la santé. L'objectif du rapport de la mission, qui s'est appuyé sur ces précédents travaux, est donc d'accompagner les évolutions souhaitées de la filière française du sang **autour des grands objectifs suivants** : déterminer et répondre aux besoins nationaux, promouvoir une organisation associant sécurité et efficacité, assurer l'équilibre économique de la filière et sa compétitivité sur le marché international, et penser un modèle de gouvernance qui associe l'ensemble des parties prenantes.

<sup>8</sup> Facteurs de coagulation (facteurs VIII et IX, facteur Willebrand, etc.), anesthésie réanimation (albumine, antithrombine..) et immunologie (immunoglobulines polyvalentes, immunoglobulines anti-D, etc.).

<sup>9</sup> Décret du 11 mars 2013.

Le rapport s'organise en trois parties. La première partie s'intéresse aux principes fondateurs de la filière du sang en France : la sécurité, l'autosuffisance et l'éthique du don (1). La deuxième partie apprécie l'évolution de la compétitivité de la filière du sang, à travers notamment une analyse du marché et des acteurs de la filière plasmatique (2). La troisième partie, enfin, dresse une feuille de route quant à l'avenir de la filière du sang en soulignant notamment la nécessité d'un meilleur pilotage stratégique et d'un dialogue renforcé entre les parties prenantes (3).

# 1 LES PRINCIPES FONDATEURS DE LA FILIERE DU SANG EN FRANCE ONT ETE MIS EN PLACE EN 1993 POUR ASSURER LA SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS SANGUINS

## 1.1 La sécurité est au cœur de l'organisation de la filière

### 1.1.1 La séparation entre l'EFS et le LFB a été mise en place dès 1993 pour restaurer la sécurité sanitaire de la chaîne transfusionnelle

**La sécurité constitue un principe essentiel de la filière du sang en France.** Profondément marqué par la crise dite du sang contaminé, le système mis en place par la loi du 4 janvier 1993 repose sur une exigence de sécurité renforcée, **qui a conduit à une séparation institutionnelle entre l'EFS et le LFB** selon une conception de la sécurité sanitaire reposant sur l'indépendance de la collecte et du fractionnement.

**L'Établissement français du sang**, établissement public administratif, « *veille à la satisfaction des besoins en matière de produits sanguins labiles et à l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions médicales, scientifiques et technologiques dans le respect des principes éthiques. Il organise sur l'ensemble du territoire national, dans le cadre des schémas d'organisation de la transfusion sanguine, les activités de collecte du sang, de qualification biologique du don, de préparation, de distribution et de délivrance des produits sanguins labiles. Il est notamment chargé de la gestion du service public transfusionnel, de la promotion et les conditions de sa bonne utilisation dans le respect de les principes éthiques par l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, d'assurer la qualité au sein des établissements de transfusion sanguine [...]* »<sup>10</sup>.

**Le Laboratoire du fractionnement et des biotechnologies**<sup>11</sup>, société anonyme<sup>12</sup> dont l'Etat est actuellement l'unique actionnaire<sup>13</sup>, « *exerce des activités de recherche, de production et de commercialisation de médicaments à usage humain et notamment des médicaments dérivés du sang, des médicaments susceptibles de se substituer aux médicaments dérivés du sang et des produits de santé issus des biotechnologies* ».

Dans le prolongement de la loi du 4 janvier 1993, **l'institut national de la transfusion sanguine (INTS)** a été créé sous la forme juridique d'un Groupement d'Intérêt Public (GIP) constitué par l'EFS<sup>14</sup>, l'Etat représenté par le Ministère de la Santé et la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAM). L'INTS se rattache à la veille et à la sécurité sanitaire. Depuis, la création d'instances généralistes dans ce domaine (ANSM, INVS, HAS, etc.) n'a pas permis de clarifier les missions de l'INTS.

La même année, **la transposition d'une directive européenne**<sup>15</sup> **confirme que les produits sanguins labiles ne sont pas considérés comme des médicaments** car ils ne nécessitent pas de processus industriel de transformation, **à l'inverse des médicaments dérivés du sang**. Pour autant, la *summa divisio* entre ces deux catégories n'est pas intangible. En effet, les progrès de la médecine incorporent de plus en plus de transformation de la matière première pour produire certains produits sanguins labiles, par exemple le plasma thérapeutique. C'est d'ailleurs l'objet d'un contentieux en cours déposé par l'entreprise pharmaceutique suisse Octapharma, qui souhaite remettre en cause le monopole de l'EFS sur le plasma solvant-détergent (SD) en le faisant

<sup>10</sup> Article L1222-1 du code de la santé publique.

<sup>11</sup> Dont les missions et les conditions de son exercice sont définies par l'article L5124-14 du code de la santé publique.

<sup>12</sup> Le LFB avait, en 1994, été créé en GIP constitué par la DGS et l'AFS.

<sup>13</sup> L'article L5124-14 du code de la santé publique dispose que « son capital est détenu en majorité par l'Etat ou par ses établissements publics ».

<sup>14</sup> Agence française du sang (AFS) à l'époque.

<sup>15</sup> Directive 89/381/CEE du conseil du 14 juin 1989.

reconnaître comme un médicament. A l'avenir, les évolutions de la frontière entre PSL et MDS constituent un facteur de risque pour l'organisation de la filière du sang en France, la réglementation du médicament pouvant être étendue aux PSL d'autant plus que les nouveautés techniques incorporent davantage de processus industriel.

### 1.1.2 La sélection des donneurs repose sur un questionnaire pré-don et des critères stricts d'exclusion

**La sélection des donneurs a été mise en place très tôt dans la filière du sang en France.** Une première circulaire du 20 juin 1983 préconise des dépistages cliniques portant sur une nouvelle maladie virale dont le vecteur, le VIH, est alors encore inconnu. Dans les faits, la circulaire n'est pas convenablement appliquée et sa mise en œuvre se heurte à de nombreux obstacles : elle recommande d'exclure du don des individus considérés comme « à risque » en raison de leur orientation sexuelle, de leur état de santé, de leur consommation de drogue, etc. L'exclusion est prononcée à l'issue de l'entretien préalable avec le donneur. Si les comportements à risques sont identifiés et reconnus comme critère d'exclusion (dans les populations carcérales par exemple), cette exclusion s'avère délicate lorsqu'il s'agit de donneurs individuels. Les professionnels de santé se sentent mal à l'aise pour juger d'un risque à partir d'un entretien, certains estimant le procédé peu fiable, d'autres craignant d'être accusés d'homophobie ou de racisme. De façon générale, le caractère désintéressé du don est censé mieux garantir la sécurité des produits pour les malades.

**La sélection des donneurs s'effectue aujourd'hui après un entretien pré-don, qui se fonde sur un questionnaire** portant sur le donneur. Seuls les médecins sont habilités à effectuer cet entretien préalable à tout don conformément à l'article R. 1222-17 du code de la santé publique. Comme l'a montré l'Igas<sup>16</sup>, contrairement à la France, ce n'est pas un médecin qui effectue systématiquement l'interrogatoire pré-don aux Pays-Bas (Sanquin) ou en Allemagne (Croix-Rouge allemande). En effet, si le médecin est systématiquement mobilisé pour l'entretien préalable au premier don, les entretiens pour les dons ultérieurs peuvent être effectués par d'autres professionnels. Toutefois, un médecin est toujours présent sur le site. Une expérimentation en cours à l'EFS permet d'autoriser un infirmier diplômé d'Etat (IDE) ou un interne en médecine à effectuer cet entretien pré-don sous la supervision d'un médecin.

**Les critères de sélection des donneurs sont relativement stricts en France dans un souci de protection à la fois du donneur et du receveur.** Ces critères, fixés par un arrêté du 12 janvier 2009, imposent :

- une limite d'âge des donneurs : entre 18 et 65 ans tout type de don est possible, seul le don de sang total après 65 ans, et aucun don après 70 ans, etc. ;
- un intervalle entre les dons : deux semaines pour un don de plasma et tout autre type de don, huit semaines entre un don de sang total et tout autre type de don, etc. ;
- une limite dans la fréquence et le volume des prélèvements : sur douze mois, le nombre de dons, tout type confondu, est inférieur ou égal à vingt-quatre, lors d'un prélèvement de sang total, le volume prélevé est inférieur ou égal à 13 % du volume sanguin total estimé du donneur, sans toutefois dépasser 500 ml, etc. ;
- des caractéristiques cliniques et biologiques du donneur : en fonction d'une liste de contre-indications portant sur les antécédents du donneur, qui conduisent à exclure d'office les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH), les transfusés, les moins de 18 ans, etc.

<sup>16</sup> Rapport RM 2010-089P « Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins en France », P. Aballea et JL. Vieilleribière, novembre 2010.

### 1.1.3 Les systèmes de vigilances dans le domaine du sang ont été progressivement renforcés

#### 1.1.3.1 Dans le domaine des PSL

**L'hémovigilance a pour objet l'ensemble des procédures de surveillance et d'évaluation des incidents, ainsi que des effets indésirables survenant chez les donneurs ou les receveurs de produits sanguins labiles.** Elle porte sur l'ensemble de la chaîne transfusionnelle, allant de la collecte des produits sanguins labiles jusqu'au suivi des receveurs. L'hémovigilance comprend également le suivi épidémiologique des donneurs<sup>17</sup>. En revanche, le suivi épidémiologique au long cours des receveurs n'est pas assuré dans ce cadre, ce qui constitue une lacune du système des vigilances.

L'hémovigilance concerne le signalement et la déclaration des incidents et effets indésirables graves ou non survenus chez un receveur (EIR) de produits sanguins labiles (PSL) et de tout incident et effet indésirable graves survenus chez un donneur de sang (EIGD). L'hémovigilance concerne plus globalement tout incident grave de la chaîne transfusionnelle (IG), lié aux prélèvements de sang, à la qualification biologique du don, à la préparation, à la conservation, à la distribution, à la délivrance ou à l'utilisation de PSL, dû à un accident ou à une erreur, susceptible d'affecter la sécurité ou la qualité de ce produit et d'entraîner des effets indésirables graves.

En outre, toute difficulté susceptible de compromettre la sécurité transfusionnelle doit être signalée (art R 1221-39). Un projet de décret (dit Décret sang II) prévoit notamment de compléter les événements concernés par le signalement des informations dites « post-dons ». Enfin, chacun pour ce qui les concerne, les établissements de transfusion sanguine (ETS) et les établissements de santé (ES) sont tenus d'assurer une traçabilité des PSL en recueillant et conservant une série d'informations (identification du don, résultats des analyses biologiques et des tests de dépistage, identification du prescripteur, circonstances du transport etc.).

**Le système national d'hémovigilance repose sur six principaux acteurs répartis au niveau national, régional et local :**

- l'ANSM : elle assure la mise en œuvre de l'hémovigilance, en en définissant les orientations et en coordonnant les actions des différents intervenants ;
- l'InVS : il a un rôle de suivi épidémiologique des donneurs de sang ;
- l'EFS (et le CTSA) : une personne dite « personne responsable » (PR) est chargée de mettre en place le dispositif de l'hémovigilance au sein d'un établissement et donne des instructions aux correspondants d'hémovigilance des ETS ;
- les Coordonnateurs régionaux d'hémovigilance (CRH) : placés auprès du directeur général de l'ARS, ils doivent suivre la mise en œuvre des règles d'hémovigilance par les ETS et les ES de la région et sont destinataires de l'ensemble des déclarations d'incident graves et d'effets indésirables ;
- les établissements de santé<sup>18</sup> : chaque ETS et chaque ES doit avoir en son sein un Correspondant Local d'Hémovigilance (CLH) qui doit, d'une part, recueillir et conserver les informations de suivi des PSL et assurer les déclarations d'incidents et événements indésirables, et, d'autre part, communiquer à l'ANSM et au CRH l'ensemble des informations pouvant être sollicitées ;

<sup>17</sup> Art. L. 1221-13 du code de la santé publique.

<sup>18</sup> Par ailleurs, il convient de noter qu'au sein des ES, un comité de sécurité transfusionnelle et d'hémovigilance, composé des différents CH et des personnels intéressés, est chargé de veiller à la mise en œuvre des règles d'hémovigilance (art R 1221-44 à R 1221-48). Un projet de décret prévoit de supprimer ces comités et de transférer leurs compétences en matière d'hémovigilance aux commissions et conférences médicales d'établissement.

- les professionnels de santé : tout professionnel de santé constatant ou ayant connaissance d'un incident ou effet indésirable grave doit le signaler aux CLH de l'ETS ou de l'ES concerné.

Il convient, par ailleurs, de noter que la Commission nationale d'hémovigilance (CNH), qui relevait de l'ancienne Afssaps, n'a pas été renouvelée et ses missions ont été reprises par l'ANSM en 2012.

### 1.1.3.2 Dans le domaine des MDS

**Les médicaments dérivés du sang (MDS) sont soumis à la réglementation de la pharmacovigilance.** Le pharmacien gérant la pharmacie hospitalière d'un établissement de santé (ES) est le correspondant du centre régional de pharmacovigilance pour les médicaments dérivés du sang. Cette personne est responsable de la dispensation et du suivi de ces médicaments, notamment en ce qui concerne l'enregistrement et la conservation des informations de traçabilité relatives aux MDS. Des obligations de signalement d'effets indésirables existent pour les MDS, sous la responsabilité du correspondant de l'ES, à destination du centre régional de pharmacovigilance, ce dernier devant informer le jour même l'ANSM. En outre, l'EFS et le LFB doivent informer l'ANSM en cas d'éléments sur des effets indésirables susceptibles d'être dus à un MDS ou sur la qualité du sang ou du plasma destiné au fractionnement.

### 1.1.4 Les normes de sécurité se sont multipliées depuis 1993

#### 1.1.4.1 Les rappels de lots de MDS au motif d'une information post-don de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique

**L'instauration en 1994 des retraits de MDS au regard de la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJsp) s'est fondée sur une conception extensive du principe de précaution.** En mars 1994, le réseau de surveillance de la MCJ a en effet identifié pour la première fois, en lien avec l'Agence française du sang (AFS), deux donneurs atteints de la MCJsp. Sur avis de l'AFS, l'Agence du médicament a décidé le retrait à titre conservatoire des lots de MDS concernés. Entre 1994 et 1995, plusieurs groupes d'experts de l'Agence du médicament en France, de l'Agence européenne des médicaments et de la Food and Drug Administration (FDA) se sont réunis et ont conclu à l'absence de risque de transmission de la MCJsp (et non de la forme variante : le vMCJ) par les médicaments dérivés du plasma humain et donc à l'absence de maintien d'un système de rappel de lots. Malgré ces avis d'experts, le ministre français de la santé a annoncé, en février 1995, le maintien temporaire de retrait de médicaments dérivés du plasma de donneurs atteints de MCJsp. Une circulaire du 31 juillet 1996 de la Direction générale de la santé (DGS) a pérennisé ce choix par mesure de prudence.

**Cette position de la France est aujourd'hui isolée en Europe et dans le monde, et n'est plus justifiée sur le plan scientifique au regard de l'analyse de risque menée par l'ANSM.** La France est le seul pays au monde à maintenir ce système de rappels (l'Italie l'a arrêté l'an dernier), qui pénalise les seuls produits français face à leurs concurrents étrangers, dont aucun n'est concerné par cette réglementation, y compris même en France. Par ailleurs, l'ANSM a récemment renouvelé son analyse qui confirme que les « *conséquences négatives de cette mesure au regard d'un risque théorique de transmission doivent faire revoir son application stricte qui, si elle était justifiée en 1996 en l'état des connaissances, ne l'est plus en 2013.* »<sup>19</sup>

---

<sup>19</sup> Note du directeur général de l'ANSM du 13 janvier 2013 au Directeur général de la santé.

### 1.1.4.2 Les autres tests biologiques

**Depuis 1993, la France s'est singularisée par une accumulation de normes de sécurité particulièrement contraignantes**, qui concernent à la fois l'EFS et le LFB.

Pour l'EFS, il s'agit de normes de sécurité :

- au niveau de la collecte : critères stricts de sélection des donneurs ;
- au niveau de la qualification biologique du don : test des dosages des groupes sanguins pour tous les dons de plasma fractionné (exigé uniquement pour les deux premiers dons par les directives européennes), recherche des marqueurs sériques des virus HTLV I et HTLV II, (non obligatoire pour le plasma fractionné), recherche de la syphilis (aucune exigence européenne), recherche des marqueurs du paludisme pour le plasma fractionné (demandée uniquement en France), etc. ;
- la déleucocytation<sup>20</sup> : imposée par la réglementation européenne, elle est plus poussée en France (moins de 106 leucocytes résiduels par poche vs 109) notamment en raison du risque lié au vMCJ.

A la demande de l'ANSM, l'EFS réalise trois tests génomiques viraux pour l'hépatite A, l'hépatite B et pour le parvovirus B19. Aucun de ces tests n'est obligatoire au regard de la réglementation européenne. Le LFB considère également qu'ils sont justifiés. L'ANSM réfléchit, par ailleurs, aux voies et moyens de prévention de l'hépatite E et des productions sont actuellement en quarantaine au LFB à ce titre.

## 1.2 L'autosuffisance constitue un objectif pour la nation même si sa portée diffère entre PSL et MDS

### 1.2.1 L'autosuffisance est plus stricte en matière de PSL que de MDS et demeure embryonnaire au niveau européen

**L'autosuffisance représente un objectif important de la filière du sang en France. Toutefois, sa portée diffère selon les produits concernés.** En effet, la collecte des produits sanguins labiles, dont le composant essentiel, les globules rouges, n'a une durée de conservation que de 42 jours, vise à répondre aux besoins quasiment en temps réel grâce à la mobilisation des donneurs. En revanche, le plasma et les médicaments qui en sont dérivés peuvent se conserver<sup>21</sup>. Pour les premiers, l'approvisionnement est exclusivement national, sous monopole de l'EFS, tandis que, pour les seconds, existe un marché international.

**En ce qui concerne les produits sanguins labiles, l'autosuffisance correspond au souci de garantir la réponse aux besoins sanitaires nationaux en produits sanguins**, tel que le prévoit l'article L 1222-1 du code de la santé publique, qui confère cette mission à l'Etablissement français du sang. La recherche de l'autosuffisance au niveau national, parfois déclinée au niveau régional est donc une exigence très forte pour les produits sanguins labiles. Cette exigence est aujourd'hui assurée par la recherche d'un stock cible de 12 jours de consommation. Selon l'EFS, l'autosuffisance de la France est assurée en matière de produits sanguins labiles.

<sup>20</sup> La déleucocytation ou leucoréduction est une technique de filtration qui permet de réduire d'un facteur supérieur à 1000 la quantité de globules blancs contenus dans le sang. Ceci peut être exécuté par filtration ou par aphérèse. La plupart des pays d'Europe ont instauré la leucoréduction de tous leurs produits sanguins labiles (France, en 1998). La raison principale avancée initialement était le risque de transmettre la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) via une transfusion sanguine. L'intérêt de la leucoréduction est aujourd'hui remis en question pour cet agent pathogène. Par contre, l'efficacité est démontrée pour d'autres agents plus classiques, comme le cytomégalovirus (CMV) et pour la réduction des risques d'immunisation HLA.

<sup>21</sup> Un an pour le plasma, plusieurs années pour les médicaments dérivés du plasma.

**En matière de médicaments dérivés du sang, si l'existence d'un marché international rend l'objectif d'autosuffisance à la fois moins prégnant**, dans la mesure où des importations ponctuelles ou permanentes peuvent répondre aux besoins nationaux, se pose la question du maintien de l'autonomie nationale afin d'éviter tout phénomène de rupture d'approvisionnement pour les malades, tout en assurant une certaine pluralité de l'offre de produits. En effet, les prescripteurs et les malades doivent pouvoir bénéficier d'une large gamme de produits pouvant répondre à leurs pathologies, avec un profil optimal d'efficacité et de tolérance. En revanche, il existe aussi des produits de très petits volumes pour des maladies très rares qu'il convient de maintenir ainsi que sur les grands produits en raison du risque de réallocation par les concurrents des flux vers des marchés plus rémunérateurs comme le montre l'exemple actuel de Baxter sur les immunoglobulines.

**A l'exception de certains cas d'urgence en matière de PSL, l'autosuffisance européenne n'est pas organisée.** Face à ce constat, et compte tenu des risques d'une remise en cause de la *summa divisio* entre PSL, non médicament, et MDS, médicament, se pose la question d'un objectif d'autosuffisance au niveau européen. D'ores et déjà, l'objectif d'autosuffisance en sang humain et en composants sanguins (dont le plasma) est un objectif européen<sup>22</sup>. Il ne s'agit toutefois que d'un objectif et non d'une obligation légale.

### 1.2.2 L'autosuffisance a conduit à une interdépendance industrielle entre les acteurs publics de la filière française du sang

**L'organisation de la filière française mise en place à partir de 1993 a été conçue dans un cadre strictement et uniquement national** : marché, règles organisant la chaîne transfusionnelle, acteurs sanitaires et industriels de cette chaîne, sous la responsabilité de la Direction générale de la santé (DGS). C'est un système fermé sur lui-même qui vise à restaurer la sécurité sanitaire et la crédibilité de la filière transfusionnelle ainsi qu'à assurer l'autosuffisance, en partie comme moyens de la sécurité sanitaire, dans le cadre des valeurs éthiques réaffirmées dans cet objectif.

**L'importation comme l'exportation de PSL sont soumises à la priorité de l'autosuffisance nationale.** En effet, aux termes de l'article 1222-3 du code de la santé publique : « *L'Etablissement français du sang ne peut recourir à des produits sanguins labiles issus de collectes faites en dehors du territoire français qu'avec l'autorisation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Cette autorisation ne peut être accordée que si les besoins de la transfusion sanguine l'exigent et à la condition que le sang ou les produits dérivés en cause présentent des garanties suffisantes au regard de la sécurité de la transfusion sanguine, notamment qu'il soit justifié de l'accomplissement des obligations édictées à l'article L. 1221-4. Les exportations de produits sanguins labiles ne peuvent être effectuées, après vérification que les besoins nationaux sont satisfaits, que par l'Etablissement français du sang qui en informe l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.* »

**La filière est organisée autour des seuls acteurs publics :**

- « *La collecte du sang humain ou de ses composants en vue d'une utilisation thérapeutique ne peut être faite que par les établissements de transfusion sanguine agréés mentionnés au chapitre III du présent titre et dans les conditions prévues au présent chapitre.* » (Article L1221-2), c'est-à-dire par les seuls établissements de transfusion sanguine de l'EFS ;
- La priorité donnée à la sécurité sanitaire et aux principes éthiques a entraîné la création d'une filiale afin que les activités du LFB « *relatives à la fabrication des médicaments dérivés du sang destinés au marché français, issus du fractionnement du plasma, sont exercées exclusivement par une filiale [...] Le capital de cette filiale est détenu,*

<sup>22</sup> Rappelé à plusieurs reprises dans les considérants de la directive 2002/98/CE (directive « sang ») ainsi que dans le considérant (19) et à l'article 110 de la directive 2001/83/CE (directive « médicaments »).

*directement ou indirectement, majoritairement par l'Etat ou par ses établissements publics. Seule cette filiale [du LFB] peut fabriquer des médicaments mentionnés à l'article L. 5121-3 du présent code à partir du sang ou de ses composants collectés par l'Etablissement français du sang ». « Cette filiale fractionne en priorité le plasma issu du sang ou de ses composants collectés par l'Etablissement français du sang. Pour satisfaire les besoins nationaux, notamment ceux liés au traitement des maladies rares, elle distribue, prioritairement sur le territoire français, les médicaments qui en sont issus. »*

Ainsi, l'EFS est seule autorisée à collecter le sang et le plasma, elle doit fournir en plasma le LFB en priorité, celui-ci devant distribuer les MDS qu'il en a tiré par fractionnement en priorité en France. Les tarifs de cession des PSL aux établissements de santé sont fixés par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Les tarifs de cession par l'EFS de plasma au LFB sont également administrés.

### 1.3 L'éthique du don est une exigence ancienne en France mais elle est confrontée à des conceptions différentes en Europe

#### 1.3.1 L'éthique du don repose sur une conception exigeante en France

**La promotion du « don de sang éthique » s'inscrit dans le principe plus large de non-commercialisation du corps humain.** Le caractère éthique du don constitue un principe fondateur de l'organisation de la filière du sang en France depuis l'après-guerre, selon lequel le don de sang est bénévole, volontaire et non-rémunéré. La première loi relative à la transfusion en 1952 a posé ce principe<sup>23</sup>, qui a été réaffirmé et renforcé en 1993 et en 1998. L'article L.1221-1 du code de la santé publique prévoit que *« la transfusion sanguine s'effectue dans l'intérêt du receveur et relève des principes éthiques du bénévolat et de l'anonymat du don, et de l'absence de profit, dans les conditions définies par le présent livre »*. De son côté, le donneur s'engage à ne dissimuler aucun élément susceptible de nuire à la santé du receveur lors de l'entretien médical. La gratuité du don est considérée comme une garantie du respect par le donneur du principe de responsabilité, supérieure à celle du don rémunéré.

Les conditions du bénévolat sont précisées par l'article L. 1221-3 du code de la santé publique : *« aucune rémunération ne peut être allouée au donneur, sans préjudice du remboursement des frais exposés, dans des conditions fixées par décret. »*. Il est précisé que :

- *« Sont notamment prohibés à ce titre, outre tout paiement en espèces, toute remise de bons d'achat, coupons de réduction et autres documents permettant d'obtenir un avantage consenti par un tiers, ainsi que tout don d'objet de valeur, toute prestation ou tout octroi d'avantages. »* (article D. 1221-1) ;
- *« La rémunération versée par l'employeur au donneur, au titre de l'exercice de son activité professionnelle, peut être maintenue pendant la durée consacrée au don sans constituer un paiement au sens de l'article L1211-4 pour autant que la durée de l'absence n'excède pas le temps nécessaire au déplacement entre lieu de travail et lieu de prélèvement et, le cas échéant, au retour, ainsi qu'à l'entretien et aux examens médicaux, aux opérations de prélèvement et à la période de repos et de collation jugée médicalement nécessaire. »* (article D. 1221-2) ;
- *« Sont également autorisées la remise au donneur des marques de reconnaissance prévues par la réglementation en vigueur ainsi que l'offre d'une collation consécutive au don. »* (article D. 1221-3) ;

<sup>23</sup> La rémunération était possible jusqu'à cette date

- « *Est autorisé le remboursement aux donneurs de sang, par les établissements de transfusion sanguine, des frais de transports exposés lors du don, à l'exclusion de tout remboursement forfaitaire.* » (article D1221-4).

**Dans les autres pays européens, la collecte de sang demeure majoritairement assurée par des opérateurs publics** ou des organismes privés à but non lucratif comme la Croix Rouge. **En revanche, pour la collecte de plasma par aphérèse en particulier, des collecteurs privés à but lucratif, souvent filiales de fractionneurs** (Baxter, CSL, Octapharma, y compris le LFB), **sont apparus** en Allemagne, Autriche, République Tchèque et Hongrie sur le modèle nord-américain avec rémunération des donneurs. Ceci a conduit à une disparition en Europe de petits fractionneurs nationaux indépendants (suisse, écossais, finlandais, danois) fonctionnant selon des schémas non lucratifs. Le LFB en France, BPL au Royaume-Uni (qui est intégré au système national de santé) et la fondation Sanquin aux Pays-Bas restent les seuls acteurs significatifs opérant sur ce schéma.

### 1.3.2 Malgré la promotion du don éthique en Europe, les conceptions restent différentes selon les Etats

**Au plan international, la situation diffère sensiblement entre le don de sang total et le don de plasma par aphérèse.** Concernant le don de sang total, la tendance est à l'affirmation par un nombre croissant de pays de la gratuité obligatoire du don, y compris aux Etats-Unis sous la pression des bénéficiaires. L'Allemagne prévoit toutefois la possibilité d'une indemnisation. Pour le don de plasma par aphérèse, le principe de gratuité est beaucoup moins dominant. L'indemnisation forfaitaire des donneurs de plasma par aphérèse est largement pratiquée aux Etats-Unis, mais existe également dans d'autres pays, comme en Allemagne et en Autriche. Le rapport de la Commission au Conseil et au Parlement européen sur la promotion par les Etats membres des dons de sang volontaires et non rémunérés, COM (2006) 217 final du 17 mai 2006, indique que cette indemnisation se situe généralement autour de 25 euros pour ce type de don.

**Au plan européen,** le Conseil de l'Europe a défini le don bénévole et non rémunéré à l'article 2 de sa recommandation n° R(95) 14 : « *Le don de sang, de plasma ou de composants cellulaires est considéré comme volontaire et non rémunéré lorsqu'il est fait par une personne de son plein gré et qu'il ne donne lieu à aucun paiement en espèces ou sous toute autre forme équivalente, comme l'octroi d'un congé compensatoire qui dépasserait le temps raisonnablement nécessaire pour le don et le déplacement. De modestes marques de reconnaissance, des rafraîchissements et le remboursement des frais de déplacement liés au don sont compatibles avec le don volontaire et non rémunéré.* » Au niveau communautaire, la recommandation du Conseil du 29 juin 1998 incite les Etats membres à « *prendre toutes les mesures pour encourager le don volontaire et non rémunéré de sang et de plasma* ». Les directives « médicaments » de 2001<sup>24</sup> et « sang » de 2002<sup>25</sup> rappellent l'encouragement du don éthique sans en faire une obligation contraignante, mais **en permettant aux Etats membres d'introduire des exigences particulières** sur cette base, comme c'est le cas en France. Toutefois, les définitions du don bénévole et gratuit diffèrent sensiblement selon les Etats membres, certains imposant la gratuité totale (France), et d'autres autorisant l'indemnisation, qui peut atteindre 25 euros (Allemagne, Autriche).

<sup>24</sup> Directive 2001/83/CE : les Etats membres « *encouragent les dons de sang ou de plasma volontaires et non rémunérés et prennent toutes mesures utiles pour le développement de la production et de l'utilisation des produits dérivés du sang ou du plasma humains provenant de dons volontaires et non rémunérés.* »

<sup>25</sup> Directive 2002/98/CE.

## 2 LA COMPETITIVITE DE LA FILIERE FRANÇAISE DU SANG CONSTITUE AUJOURD'HUI UN NOUVEAU DEFI

### 2.1 Le marché des produits sanguins a profondément évolué

#### 2.1.1 La consommation de produits sanguins est en croissance régulière malgré un ralentissement pour les PSL en 2013

##### 2.1.1.1 La consommation de PSL connaît un tassement depuis fin 2012

Longtemps jugée peu consommatrice de PSL en comparaison à ses voisins, **la France a enregistré une croissance régulière soutenue (2-3% par an) depuis le milieu des années 2000 qui la rapproche de la moyenne européenne en termes de culots de globules rouges (CGR)**. La hausse du recours aux culots globulaires ne semble en revanche pas inquiéter les donneurs et le collecteur, tant la capacité de mobilisation des bénévoles, au prix d'efforts importants de l'EFS et des fédérations, semble efficace à ce stade. Personne n'envisage de possible pénurie de PSL à court ou moyen terme. Aucun indicateur ne vient contredire cette perspective.

**Pour le plasma thérapeutique, on observe une stabilisation de la consommation en France**, qui se situe déjà parmi les pays les moins consommateurs en Europe. **Pour ce qui concerne les plaquettes**, la France reste sur une dynamique de progression constante des besoins, couverts eux aussi.

**Les données dont la mission a eu connaissance, et qui portent sur le premier trimestre 2013, mettent en évidence une décroissance du recours aux PSL** après un tassement fin 2012. Non anticipée, cette baisse remet assez brutalement en question les projections d'activité de l'EFS à court terme.

Tableau 1 : Evolution des cessions de CGR dans huit pays européens entre 2007 et 2010

|            |                              | Finlande |               |               |               | Belgique |              |               |               | Danemark |               |               |                |
|------------|------------------------------|----------|---------------|---------------|---------------|----------|--------------|---------------|---------------|----------|---------------|---------------|----------------|
|            |                              | 2007     | 2008          | 2009          | 2010          | 2007     | 2008         | 2009          | 2010          | 2007     | 2008          | 2009          | 2010           |
| CGR        | CGR délivrés                 | 256 031  | 253 339       | 251 742       | 249 922       | 509 610  | 518 479      | 522 475       | 516 035       | 349 333  | 330 588       | 330 781       | 316 733        |
|            | Pour 1000 habitants (unités) | 48,0     | 47,4          | 47,1          | 46,3          | 49,0     | 49,4         | 48,4          | 47,6          | 64,0     | 60,0          | 59,8          | 57,0           |
|            | <b>Evolution</b>             |          | <b>-1,05%</b> | <b>-0,63%</b> | <b>-0,72%</b> |          | <b>1,74%</b> | <b>0,77%</b>  | <b>-1,23%</b> |          | <b>-5,37%</b> | <b>0,06%</b>  | <b>-4,25%</b>  |
| Plasma     | Plasma délivré               | 50 883   | 52 917        | 50 412        | 53 512        | 85 999   | 91 777       | 87 242        | 92 761        | 68 686   | 67 793        | 96 753        | 66 110         |
|            | Pour 1000 habitants (unités) | 9,6      | 9,9           | 9,4           | 9,9           | 8,2      | 8,7          | 8,1           | 8,6           | 12,6     | 12,3          | 17,5          | 11,9           |
|            | <b>Evolution</b>             |          | <b>4,00%</b>  | <b>-4,73%</b> | <b>6,15%</b>  |          | <b>6,72%</b> | <b>-4,94%</b> | <b>6,33%</b>  |          | <b>-1,30%</b> | <b>42,72%</b> | <b>-31,67%</b> |
| Plaquettes | Plaquettes délivrées         | 38 427   | 37 455        | 39 929        | 43 023        | 63 960   | 65 030       | 68 910        | 69 328        | 32 422   | 34 465        | 32 642        | 33 907         |
|            | Pour 1000 habitants (unités) | 7,3      | 7,0           | 7,5           | 8,0           | 6,1      | 6,2          | 6,4           | 6,4           | 5,9      | 6,3           | 5,9           | 6,1            |
|            | <b>Evolution</b>             |          | <b>-2,53%</b> | <b>6,61%</b>  | <b>7,75%</b>  |          | <b>1,67%</b> | <b>5,97%</b>  | <b>0,61%</b>  |          | <b>6,30%</b>  | <b>-5,29%</b> | <b>3,88%</b>   |

|            |                  | Irlande |               |                |                 | Pays-Bas |               |               |               | Royaume-Uni |               |               |               |
|------------|------------------|---------|---------------|----------------|-----------------|----------|---------------|---------------|---------------|-------------|---------------|---------------|---------------|
|            |                  | 2007    | 2008          | 2009           | 2010            | 2007     | 2008          | 2009          | 2010          | 2007        | 2008          | 2009          | 2010          |
| CGR        | CGR délivrés     | 148 425 | 141 364       | 146 585        | 140 037         | 554 824  | 563 696       | 564 290       | 548 793       | 2 184 088   | 2 218 146     | 2 216 456     | 2 182 950     |
|            | Pour 1000        | 35,0    | 31,8          | 32,9           | 30,6            | 34,0     | 34,2          | 32,8          | 32,9          | 36,0        | 36,3          | 36,2          | 35,0          |
|            | <b>Evolution</b> |         | <b>-4,76%</b> | <b>3,69%</b>   | <b>-4,47%</b>   |          | <b>1,60%</b>  | <b>0,11%</b>  | <b>-2,75%</b> |             | <b>1,56%</b>  | <b>-0,08%</b> | <b>-1,51%</b> |
| Plasma     | Plasma délivré   | 660     | 655           | 479            | 23 612          | 92 568   | 96 622        | 90 390        | 81 742        | 304 015     | 294 223       | 315 357       | 303 377       |
|            | Pour 1000        | 0,2     | 0,1           | 0,1            | 5,2             | 5,6      | 5,9           | 5,5           | 4,9           | 5,0         | 4,8           | 5,2           | 4,9           |
|            | <b>Evolution</b> |         | <b>-0,76%</b> | <b>-26,87%</b> | <b>4829,44%</b> |          | <b>4,38%</b>  | <b>-6,45%</b> | <b>-9,57%</b> |             | <b>-3,22%</b> | <b>7,18%</b>  | <b>-3,80%</b> |
| Plaquettes | Plaquettes       | 22 426  | 24 739        | 26 329         | 24 431          | 53 701   | 50 784        | 57 108        | 56 165        | 257 076     | 266 577       | 278 860       | 287 027       |
|            | Pour 1000        | 5,3     | 5,6           | 5,9            | 5,3             | 3,3      | 3,1           | 3,5           | 3,4           | 4,2         | 4,4           | 4,6           | 4,6           |
|            | <b>Evolution</b> |         | <b>10,31%</b> | <b>6,43%</b>   | <b>-7,21%</b>   |          | <b>-5,43%</b> | <b>12,45%</b> | <b>-1,65%</b> |             | <b>3,70%</b>  | <b>4,61%</b>  | <b>2,93%</b>  |

|            |                              | Allemagne |               |               |               | France    |              |              |               |               |              |
|------------|------------------------------|-----------|---------------|---------------|---------------|-----------|--------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
|            |                              | 2007      | 2008          | 2009          | 2010          | 2007      | 2008         | 2009         | 2010          | 2011          | 2012         |
| CGR        | CGR délivrés                 | 4 562 879 | 4 698 533     | 4 727 995     | 4 694 567     | 2 175 121 | 2 270 823    | 2 332 640    | 2 378 241     | 2 432 076     | 2 498 891    |
|            | Pour 1000 habitants (unités) | 55,0      | 57,3          | 57,8          | 57,4          | 34,3      | 35,5         | 36,1         | 36,6          | 37,4          | 38,4         |
|            | <b>Evolution</b>             |           | <b>2,97%</b>  | <b>0,63%</b>  | <b>-0,71%</b> |           | <b>4,40%</b> | <b>2,72%</b> | <b>1,95%</b>  | <b>2,26%</b>  | <b>2,75%</b> |
| Plasma     | Plasma délivré               | 1 422 828 | 1 332 564     | 1 226 692     | 1 216 153     | 312 272   | 327 105      | 334 761      | 382 449       | 378 286       | 386 430      |
|            | Pour 1000 habitants (unités) | 17,3      | 16,3          | 15,0          | 14,9          | 4,9       | 5,1          | 5,2          | 5,8           | 5,8           | 5,9          |
|            | <b>Evolution</b>             |           | <b>-6,34%</b> | <b>-7,94%</b> | <b>-0,86%</b> |           | <b>4,75%</b> | <b>2,34%</b> | <b>14,25%</b> | <b>-1,09%</b> | <b>2,15%</b> |
| Plaquettes | Plaquettes délivrées         | 448 922   | 472 346       | 466 793       | 496 281       | 245 326   | 252 887      | 261 406      | 278 097       | 290 177       | 298 830      |
|            | Pour 1000 habitants (unités) | 5,5       | 5,8           | 5,7           | 6,1           | 3,9       | 4,0          | 4,0          | 4,3           | 4,5           | 4,6          |
|            | <b>Evolution</b>             |           | <b>5,22%</b>  | <b>-1,18%</b> | <b>6,32%</b>  |           | <b>3,08%</b> | <b>3,37%</b> | <b>6,39%</b>  | <b>4,34%</b>  | <b>2,98%</b> |

Source : Données EDQM, données EFS

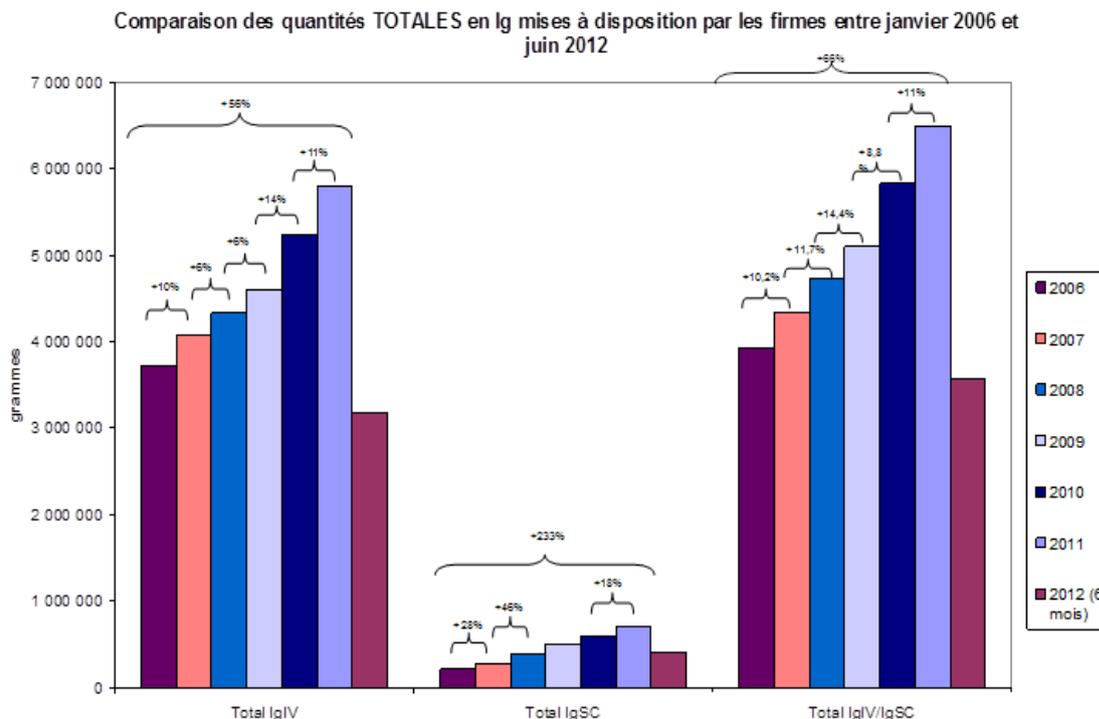
### 2.1.1.2 La consommation de MDS reste dynamique, notamment pour les immunoglobulines

**La consommation des facteurs de coagulation d'origine plasmatique a chuté en France** ces dernières années, au profit des médicaments recombinants. Dans le cas particulier du facteur VIII, 85% du marché est occupé par ces recombinants, qui répondent aux souhaits des prescripteurs, et de malades. Résultat d'une rupture scientifique, sa consommation en France se situe dans la norme parmi les pays occidentaux. Selon l'Igas<sup>26</sup>, la France se situe dans la moyenne européenne en matière de consommation d'albumine.

**La France est dans la fourchette haute de consommation d'immunoglobulines (Ig) à l'échelle européenne. Encore loin des Etats-Unis, elle enregistre la plus forte croissance en Europe, de l'ordre de 10% par an.** La mission a cherché à en comprendre les raisons. Plusieurs hypothèses ont été évoquées: la France ne ferait que rattraper son retard en matière d'accès aux Ig, les déficits immunologiques y seraient mieux dépistés et plus précocement, les indications thérapeutiques se multiplieraient sous l'effet du progrès technique.

Les Ig relevant de la liste en sus, sont des produits traceurs dans le cadre de la gestion du risque financier de l'assurance maladie<sup>27</sup>. Sur l'exercice 2011, aucune récupération d'indu n'a été déclarée dans le cadre des contrôles de l'assurance maladie.

Graphique 1 : Comparaison des quantités totales en Ig mises à disposition, en France, par les firmes entre janvier 2006 et juin 2012



Source : ANSM

<sup>26</sup> Rapport RM 2010-089P « Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins en France », P. Aballea et JL. Vieilleribière, novembre 2010.

<sup>27</sup> Circulaire du 31 janvier 2013 relative à la mise en œuvre de dispositions relatives à la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus.

## 2.1.2 Les outils de régulation du marché sont perfectibles

### 2.1.2.1 Le système des AMM pour les MDS ne semble pas efficace au regard des objectifs poursuivis

Sur la base de la recommandation européenne autorisant les Etats membres à prendre toute disposition particulière permettant de favoriser le sang « éthique », la France a mis en place un double système d'AMM pour les MDS : une AMM nationale classique pour les MDS issus de sang « éthique » et une AMM dérogatoire de 2 ans pour les MDS issus de plasma rémunéré. **Si les MDS fabriqués hors de France sont libres d'accès sur le territoire français**, c'est sous la condition que les produits équivalents issus de sang dit « éthique » ne soient pas disponibles en France, la filière française devant assurer l'autosuffisance.

Mais cette protection par la norme n'a pas résisté au développement des AMM européennes dites AMM centralisées qui, elles, ne prennent pas en compte l'origine du plasma dans le cadre de la procédure du Plasma Master File (PMF). L'ANSM ne fait même aucune distinction dans le délai d'examen des demandes, en fonction de l'origine rémunérée ou non du plasma.

En conséquence la priorisation de l'origine « éthique » des MDS est contournée et battue en brèche. **Au final, le rapport de l'Igas (2010) estimait à 40% la part des médicaments dérivés de plasma rémunéré consommés en France. La présente mission a fait les mêmes estimations.** Alors qu'il respecte scrupuleusement les règles éthiques en matière de production, le LFB perd des parts de marché face aux grands fractionneurs étrangers, soumis en théorie à des contraintes analogues, que rien ne permet de faire respecter dans la pratique.

Conséquemment à l'obligation de se fournir en plasma auprès de l'EFS, cela entraîne aussi une perte d'activité de ce dernier alors qu'il avait investi dans l'aphérèse pour répondre aux besoins estimés croissants par le LFB.

### 2.1.2.2 La régulation de la prescription n'est pas assez développée

Les pratiques en matière de prescription des Ig divergent selon les établissements, les experts, et les prescripteurs d'Ig. Ainsi, pour une pathologie, il est fréquemment observé une variation importante portant sur la durée, la posologie, la fréquence des cures. La Haute Autorité de Santé a publié des recommandations portant sur les seuls PSL. En définitive, la seule règle régissant le recours aux Ig est celle de l'AMM, qui ne s'attache pourtant qu'à la partie autorisation, au sens large du terme. Si certains établissements, comme l'APHP, ont travaillé au bon usage des Ig, avec des résultats jugés satisfaisants par la DGOS, les pratiques gagneraient à être harmonisées sur l'ensemble du parc hospitalier.

### 2.1.2.3 La régulation par les prix diffère selon les produits

#### **Le système de fixation des prix diffère selon les produits :**

- Pour les PSL : les tarifs de cession des produits sanguins labiles sont fixés par un arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ;
- Pour les MDS : le Comité économique des produits de santé (CEPS) fixe, comme pour tous les médicaments remboursables, le prix de remboursement des MDS, en tenant compte notamment de l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

**Les produits sanguins labiles (et l'albumine humaine) sont intégrés aux tarifs des groupes homogènes de séjour (GHS), l'incitation économique à modérer leurs prescriptions est donc intégrée dans le modèle économique.**

**Les médicaments dérivés du sang, sauf l'albumine, figurent sur la liste en sus, hors T2A, et justifient la mise en place des contrats de bon usage (CBU).** Le respect des engagements par l'établissement de santé conditionne le remboursement intégral de la part assurance maladie obligatoire (AMO) des médicaments. Le non respect des engagements peut conduire au contraire l'ARS à réduire jusqu'à 70% le taux de remboursement AMO. Des indus peuvent être également réclamés par l'AMO. Par ailleurs, un système d'incitation a été mis en place pour les acheteurs hospitaliers : l'écart médicament indemnisable (EMI). Ce mécanisme permet aux établissements hospitaliers ayant négocié des prix de médicaments inférieurs à leur tarif de remboursement fixé par le CEPS, de récupérer la moitié du « gain » obtenu, l'autre moitié revenant à l'assurance maladie.

**En résumé, le mécanisme de remboursement via la liste en sus, conjugué aux EMI, n'incite pas les établissements de santé à s'impliquer dans la maîtrise des prescriptions. De plus, le développement de l'ambulatoire à l'hôpital a également favorisé leur croissance.**

### 2.1.3 Le marché des produits sanguins a connu des évolutions majeures

#### 2.1.3.1 Le marché des MDS s'est mondialisé

**Jusqu'à récemment, du fait des coûts de production, l'essentiel de la consommation mondiale était située dans les pays industrialisés dotés, le plus souvent, d'une filière nationale.** Avec l'émergence de grands pays sur tous les continents, **le marché des MDS s'est mondialisé**, entraînant des déplacements des foyers importants de consommation. Ainsi la Chine est devenue le premier pays consommateur d'albumine.

Ce bouleversement du marché mondial a entraîné des concentrations industrielles qui voient s'affronter principalement **de grands groupes multinationaux** : CSL Behring et Baxter ainsi, qu'à un moindre niveau, Octapharma. Dans ce cadre concurrentiel, le poids du LFB est modeste avec une part du marché mondial de 3,8 %.

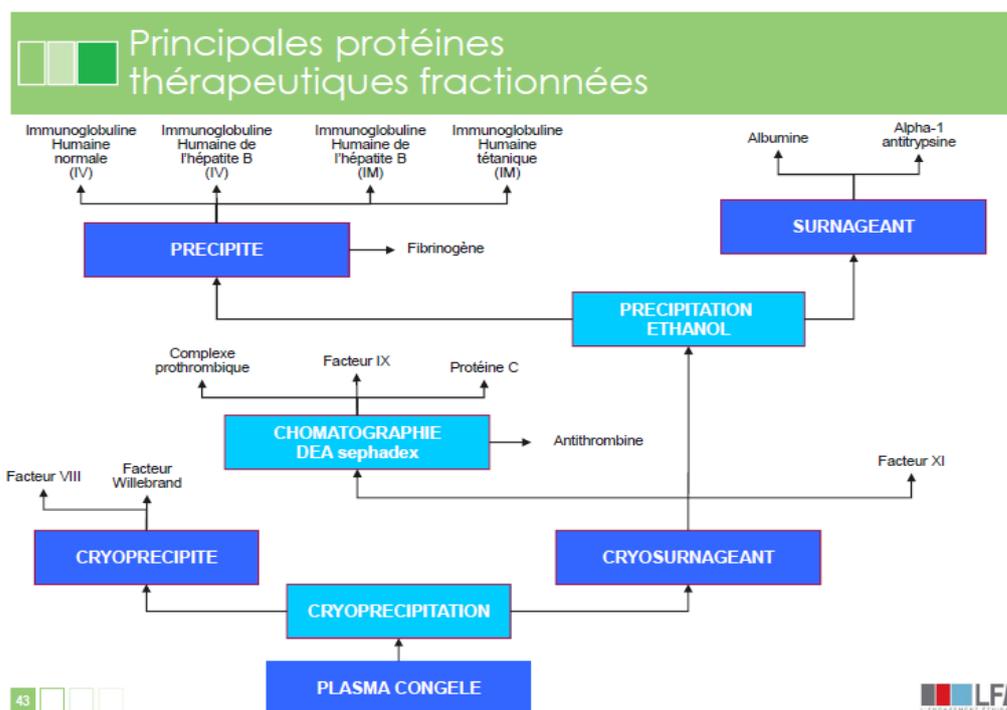
L'émergence de groupes dominants disposant de réseau commercial globalisé emporte des **conséquences préoccupantes quant au devenir des derniers fractionneurs nationaux en Europe, tout particulièrement le LFB.** En effet, les grands groupes adoptent des stratégies articulant effort important de recherche sur les nouveaux produits (notamment à partir des biotechnologies), arbitrage en faveur des marchés les plus rentables et guerre des prix, qui entraînent la disparition des fractionneurs nationaux en Europe. Or, la concentration des producteurs et la mondialisation de la consommation peuvent déboucher sur des pénuries de produits en Europe.

#### 2.1.3.2 Le marché des MDS connaît des mutations technologiques et industrielles importantes

**La production de MDS est contrainte par sa matière première, le plasma, dont le fractionnement permet d'obtenir plusieurs produits.** A partir de cette matière première, les étapes incontournables de la production de MDS sont la cryoprécipitation et la précipitation éthanolique. Le choix des produits finalement extraits dépend de leur localisation dans l'arbre de production. Par exemple, on ne peut pas produire de l'albumine à partir d'un cryoprécipité ou des immunoglobulines à partir d'un surnageant de précipitation éthanolique.

**L'équilibre entre les produits est une donnée fondamentale d'optimisation économique du fractionnement.** Sa rentabilité dépend donc de la capacité de l'industriel à valoriser la totalité des trois principales catégories de produits issus du plasma : immunoglobulines, facteurs de coagulation et albumine.

Graphique 2 : L'arbre de production des médicaments dérivés du sang



Comme les autres médicaments, les MDS font l'objet de recherches intenses qui les voient évoluer régulièrement tant pour ce qui concerne les principes actifs que leur mode d'absorption. Ainsi, les immunoglobulines (Ig) ont été proposées sous forme liquide (donc devenues injectables) il y a une décennie puis, plus récemment, elles sont passées d'un mode d'injection par intraveineuse à un mode sous-cutané. Cette amélioration du confort d'un patient qui doit être traité régulièrement (et du coût pour les systèmes de santé) rend très rapidement obsolète la forme précédente, provoquant une redistribution brutale des parts de marché. Par ailleurs, le LFB a été pionnier dans la sécurisation de ces produits par nanofiltration.

Au-delà de ces évolutions ordinaires, la recherche permet de réaliser et, plus encore, d'envisager des sauts qualitatifs majeurs. Ainsi, les facteurs de coagulation, traditionnellement obtenus par fractionnement du plasma, le sont aujourd'hui par des biotechniques de génie génétique et sont proposés sous forme dite de « recombinants » (car provenant d'une recombinaison industrielle de l'ADN) qui pèsent pour 80% du marché. Ces biotechniques, moins onéreuses et plus sûres d'un point de vue sanitaire, connaissent ensuite de nouvelles avancées : de l'utilisation de composants issus de lait de lapine à des composants issus du sang humain.

Non seulement les MDS sont un secteur à fort niveau de recherche nécessitant des investissements de plus en plus importants, mais celui des PSL l'est déjà également, contribuant, par ailleurs, à la disparition de la frontière PSL – MDS. Ainsi des travaux sont actuellement menés sur la fabrication du sang complet par biotechnologies.

Une dimension moins spectaculaire mais tout aussi importante par ses conséquences en termes de volumes fabriqués, d'allongement des délais d'utilisation, de modes de conservation (chaîne du froid ou non) et donc de coût de fabrication est celle des méthodes et organisations industrielles. Comme pour la recherche, et souvent en conséquence des résultats de celle-ci, les progrès industriels sont fortement consommateurs de capital dont la durée d'amortissement envisagée à l'origine peut être abrégée à la suite d'une nouvelle avancée scientifique. Et tout retard pris dans ce domaine est difficile et coûteux à rattraper.

### 2.1.3.3 La question de la mondialisation des normes

**Le développement de la consommation mondiale de MDS et la concentration industrielle ont déplacé le centre de gravité de l'élaboration des normes de sécurité sanitaire et d'origine du sang.** Au début des années 1990 les systèmes existants, ou récemment réformés comme en France, étaient encore conçus, dans les pays industrialisés, dans une dimension essentiellement nationale. Pourtant, depuis la fin des années 1980, les normes deviennent européennes (directive CE 89/381 déjà évoquée) dans le cadre du marché unique. Puis dans le cadre des règles mondiales de libre-échange les normes s'internationalisent. Ainsi, les MDS dont la consommation progresse fortement voient les besoins de plasma nécessaires à leur fabrication ne plus être satisfaits par le plasma obtenu à partir du sang total. C'est le développement de l'aphérèse. Si l'utilisation de PSL favorise l'utilisation de sang prélevé gratuitement (y compris aux Etats-Unis) en revanche le recours à l'aphérèse a donné un caractère plus industriel au prélèvement direct de plasma : installations de prélèvement plus sophistiquées donc plus coûteuses, entraînant une utilisation plus intense de celles-ci, intégration de centres de prélèvement (par création ou par rachat) dans les entreprises de fractionnement.

**Cette mutation débouche sur la rémunération des donneurs par aphérèse au motif de l'optimisation économique et sanitaire de la gestion de la collecte.** La conséquence de cette évolution est la prédominance des MDS issus de plasma rémunéré à l'échelle mondiale, prédominance qui gagne, également, dans des pays qui, comme la France, avaient conçu une organisation de la filière et des normes la régissant privilégiant le don éthique (aujourd'hui, 40% de MDS consommés en France sont considérés comme étant d'origine rémunérée). Si l'Union européenne affirme dans ce domaine des valeurs éthiques, les normes en vigueur laissent toute latitude à l'entrée et à la production sur son territoire de produits issus de plasma rémunéré. Ainsi, si un système communautaire de sécurité sanitaire a été mis en place (AMM centralisées et Master files) aucune disposition n'impose de différencier l'origine rémunérée ou non des produits, favorisant, de fait, la progression la première. Cette confrontation qui peut-être caractérisée ainsi « éthique vs commerce » se concrétise par l'affrontement entre le lobby du don gratuit (IPFA<sup>28</sup>) et le lobby du don rémunéré (PPTA<sup>29</sup>) auprès des autorités politiques.

## 2.2 La filière française n'est pas organisée pour faire face à ce nouvel environnement compétitif

### 2.2.1 Les modèles économiques du LFB et de l'EFS sont remis en cause par les mutations de l'environnement international

**Le besoin en plasma fourni par l'EFS est dicté par la demande de MDS qui s'adresse au LFB, et non par la consommation de MDS en France** puisque le LFB est en concurrence avec d'autres fractionneurs étrangers pour la fourniture du marché français (sa part de marché est légèrement supérieure à 50% s'agissant des immunoglobulines, le produit qui « tire » le besoin en plasma).

Pour des raisons historiques, le LFB a d'abord investi dans les procédés de sécurisation sanitaire, ce qui était l'objectif prioritaire au sortir de la crise du « sang contaminé ». **Le LFB, qui dispose d'une gamme large permettant de couvrir un grand nombre d'indications, a pris du retard face à plusieurs mutations techniques récentes.** Ayant disposé le premier d'une forme nanofiltrée mais tardivement d'une forme liquide d'Ig, le LFB ne dispose pas encore de forme sous-cutanée, ni de facteurs de coagulation produits selon la technique des recombinants). **La baisse récente d'activité a entraîné un moindre besoin en plasma.** Or, sur la demande du LFB, l'EFS avait investi dans la collecte de plasma par aphérèse. En novembre 2012, le LFB a dû réduire sa commande de plasma à l'EFS de l'ordre de 30% pour 2013, bouleversant le modèle économique

<sup>28</sup> International Plasma Fractionation Association.

<sup>29</sup> Plasma Protein Therapeutics Association.

de l'EFS : pour la France, les besoins apparaissent aujourd'hui pouvoir être intégralement couvert par le plasma issu du don de sang total et, en conséquence, les installations de collecte par aphérèse, loin d'être amorties, ne sont que partiellement utilisées.

**A l'avenir, du point de vue du LFB, si la demande de produits du LFB en France**, et donc son besoin en plasma provenant de l'EFS devaient repartir à la hausse, **il conviendrait de s'interroger sur le moyen d'approvisionner ce plasma supplémentaire** : redémarrage de l'aphérèse à l'EFS, ou recours au plasma international (d'origine éthique si possible), le plasma international étant sensiblement moins cher que le plasma d'aphérèse collecté par l'EFS et ne posant pas les problèmes d'acceptabilité du plasma français ? Il est à noter que si le prix de vente du plasma issu de sang total est compétitif, le prix de vente du plasma d'aphérèse ne lui permettait pas de couvrir ses coûts et se situait dans le haut de la fourchette du marché international, handicapant également la performance économique du LFB.

## 2.2.2 La France impose des contraintes à ses seuls acteurs nationaux

**Le LFB fait face à une régulation spécifique, qui s'illustre notamment avec la problématique des rappels de lots en cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (SMCJ) chez un donneur.** Les produits du LFB sont les seuls à faire l'objet d'un tel rappel puisque pour les produits des concurrents le suivi de cette maladie n'est même pas effectué chez les donneurs.

Ces rappels donnent une image sanitaire négative du sang collecté en France et interdit, à quelques exceptions près, l'exportation des MDS fabriqués par le LFB. Dans une période d'internationalisation des marchés et de concentrations industrielles, cette contrainte dont l'utilité est scientifiquement contestée par toutes les instances nationales comme internationales est inéquitable pour le LFB, et obère son avenir. En 2012, le coût des rappels de lots est estimé à 9 M € et fait l'objet d'un contentieux entre l'EFS et le LFB.

Elle crée de fait une rupture d'égalité de traitement entre les patients, dans la mesure où ces rappels de lots ne sont pas exigibles ni mis en œuvre par les laboratoires étrangers commercialisant des MDS en France. **Il importe que la réglementation existante s'applique à tous les fractionneurs, tant sur l'origine éthique du plasma** (ce qui est rarement le cas pour les MDS vendus par les concurrents du LFB) **que sur les prescriptions hors autorisations de mise sur le marché** (en théorie interdites mais en pratique utilisées par les hôpitaux, parfois au détriment du LFB qui a développé - à prix fort - des indications larges pour ses produits en France et notamment ses immunoglobulines).

**Or, ceci n'est pas forcément pris en compte dans les marchés hospitaliers** qui tendent à privilégier le seul critère économique, quand bien même il ne serait pas garant du respect de la prescription dans l'AMM. Cette situation va à l'encontre de la volonté actuelle d'encadrer strictement les prescriptions hors AMM et d'encourager les investissements en recherche clinique en France.

## 2.2.3 Les relations d'interdépendance entre l'EFS et le LFB affaiblissent les deux acteurs

**L'organisation de la filière française mise en place en 1993 cherchait à articuler, suite à la crise du CNTS, deux objectifs : la sécurité sanitaire et l'autosuffisance assurée par les seuls établissements nationaux.** Ce système fermé entre les deux acteurs, EFS et LFB, reposait sur un modèle économique construit autour du poids dominant du LFB sur le marché français, d'une part et de l'hypothèse d'une progression régulière des besoins de plasma couverte par la hausse de la collecte de sang total, d'autre part.

La consommation des MDS, suivie par le GERS (consommation France hors DOM TOM), montre que le LFB n'est plus aujourd'hui qu'un des acteurs en France avec environ un peu plus de 50 % de parts de marché variant de 13 % en hémophilie A à 55% pour les immunoglobulines intraveineuses et l'albumine (100% pour certains produits de niche). Globalement, la concurrence du LFB détient une part significative du marché français avec des produits issus de plasma non français et largement issus de dons rémunérés. Le marché français voit sa part de plasma rémunéré stabilisé dans les facteurs de coagulation car le LFB perd ces parts de marché au profit des produits recombinants (donc non sanguins).

Les prévisions en matière de MDS sont difficiles à établir à plus de 12 mois car elles dépendent des quantités que les concurrents du LFB mettront sur le marché français. A plus long terme, l'anticipation des besoins s'inscrivait dans cette tendance à l'augmentation durable et, en conséquence, n'a pas favorisé le développement et la mise en place pas d'outil d'analyse et de prévision des besoins avec les différents acteurs en amont comme en aval.

**Le modèle équilibré et solidaire au sein du « service public transfusionnel » entre EFS et LFB conçu il y a deux décennies, a été progressivement mis en cause par la montée de MDS étrangers sur le marché français.** Ainsi ce sont des intérêts économiques contradictoires qui tendent à caractériser les relations entre les deux entités détenues par l'Etat, ce qui donne lieu à des conflits ouverts avec de véritables mesures de rétorsion<sup>30</sup>, sans que les pouvoirs publics s'opposent efficacement à ces pratiques mortifères pour la filière française et ses acteurs.

La question de l'évolution des liens entre l'EFS et le LFB au regard de l'évolution des termes de la concurrence sur le marché français mérite d'être posée, Mais, préalablement, deux handicaps devront être levés : le retrait des lots contenant des protéines de donneur ayant développé une forme sporadique de maladie à prion, et les contraintes liées au choix du sang éthique qui pèsent sur les seuls acteurs français.

#### 2.2.4 Le LFB perd en compétitivité sur le marché français face à ses concurrentes étrangers

**Le groupe LFB a réalisé un chiffre d'affaires de 466 M€ en 2012 pour un résultat opérationnel de 10,1 M€ et un résultat net de 3,6 M€.** Après une année 2011 déficitaire, l'année 2012 n'a pu connaître un retour à l'équilibre que grâce aux premiers effets des mesures d'efficacité décidées par le management, en réaction à la dégradation du contexte, et à la vente de certains projets de R&D, dont le LFB a été contraint de se séparer compte tenu de ses contraintes financières. La progression de l'endettement financier net est quant à elle maîtrisée (+1,8 M€ en 2012).

**L'examen des résultats du LFB depuis 2007 révèle une évolution inquiétante.** Le résultat net est passé de 20,2 M€ en 2007 à 3,6 M€ en 2012 (et -6,9 M€ en 2011) alors même que le chiffre d'affaires passait de 323 M€ à 466 M€. Cela traduit une dégradation de la rentabilité du LFB (la marge brute est passée de 48,6% en 2007 à 39,5% en 2012) mais également une intensification des efforts de R&D (les dépenses correspondantes passant de 47,1 M€ en 2007 à 70,3 M€ en 2012), mais qui ne s'avère pas soutenable par l'entreprise alors que les laboratoires pharmaceutiques ont besoin constamment d'innover. Sur cette même période, l'endettement financier net est passé de -24 M€ (situation de trésorerie positive) à 80 M€, ce qui reflète à la fois la dégradation de la rentabilité et les investissements industriels réalisés sur la période.

**Les projections financières du LFB (n'intégrant aucune alliance) suggèrent des résultats sous tension jusqu'en 2017** du fait de la conjoncture française puis une amélioration grâce à une

<sup>30</sup> Sur la question de la prise en charge du coût des rappels de lots de plasma dans lesquels a été identifiée la présence du prion sporadique

remontée du prix des immunoglobulines (déterminant pour la rentabilité de l'activité plasmatique) et à l'effet de la commercialisation des principaux produits issus des développements du LFB dans les biotechnologies (Facteur VIIa et Atryn) notamment aux Etats-Unis. Ces projections sont néanmoins très dépendantes des hypothèses sur l'évolution des prix sur le marché français et du succès des projets des produits recombinants en cours de développement.

Les moyens que le LFB peut allouer à ses activités de R&D dépendent de la rentabilité de son activité, laquelle est encore majoritairement centrée sur le marché des MDS en France. Compte tenu des difficultés auxquelles fait face le LFB sur ce marché (guerre des prix, chiffre d'affaires en baisse, etc.), le LFB a réduit légèrement en 2012 ses dépenses de R&D par rapport à 2011.

Suite à la baisse significative de la consommation en facteur VIII plasmatique en France et les difficultés rencontrées pour exporter des excédents de MDS issus du plasma domestique, le plasma collecté par l'EFS n'est désormais valorisé que sur 2 produits majeurs (albumine et Immunoglobulines) au lieu de 3 précédemment. Cette moindre valorisation économique amène le LFB à demander une baisse des tarifs du plasma français pour essayer de maintenir un équilibre économique viable pour ce dernier en restant compétitif sur son marché domestique et en tentant de vendre les excédents à l'export.

Le marché français voit sa part de plasma rémunéré croître dans les immunoglobulines en raison de deux facteurs principaux : l'arrivée de nouvelles AMM européennes (2 pour CSL, 2 pour Baxter et 1 Grifols) et les pertes de parts de marchés 2011/2012 du LFB.

### 2.2.5 La dégradation de la situation de l'EFS tient à des facteurs tant structurels que conjoncturels

Après des années de progression des besoins de produits adressés à l'EFS, un retournement de tendance est probable sur les CGR et sur le plasma. Par ailleurs, le succès envisageable du recours d'Octapharma visant à la requalification du plasma thérapeutique en médicament verrait ce produit basculer dans le domaine concurrentiel avec un risque certain de perte de parts de marché. Depuis l'origine, le modèle économique de l'établissement repose sur le financement par l'activité de cession des PSL, et plus particulièrement par celle de cession des CGR qui est excédentaire, des activités associées et de recherche, qui sont déficitaires.

Tableau 2 : Décomposition du Chiffre d'affaires 2012 de l'EFS

| Activités                                | CA 2012 (en M€) | % du CA 2012 |
|--|-----------------|--------------|
| Cessions CGR                             | 474,2           | 54,6         |
| Cessions de plaquettes                   | 107,7           | 12,4         |
| Immunohématologie receveur (IH)          | 95,0            | 10,9         |
| Activités non transfusionnelles          | 71,4            | 8,2          |
| Cessions de plasma pour fractionnement   | 67,4            | 7,8          |
| Cessions de plasma thérapeutique         | 38,6            | 4,4          |
| Autres produits                          | 8,4             | 1,0          |
| Montant et part de vente de marchandises | 5,3             | 0,6          |

Source : EFS

Après dix années de croissance continue des besoins du LFB en matière de plasma (+ 80 % entre 2001 et 2011), l'année 2012 marque un tournant. En effet, le niveau de cessions cumulées sur deux

ans est de 1 728 974 litres, soit une diminution de -12,5% par rapport à l'objectif initial. Pour 2013, il est prévu un objectif de cessions de 809 939 litres, en diminution de -6,1% par rapport à 2012.

**Aujourd'hui, l'EFS fait face à une situation où les moyens humains et matériels ont été ajustés à une tendance haussière.** En effet, sur le plan des effectifs, le prélèvement par aphérèse, plus long et plus sensible sur le plan médical, a un impact fort dans la détermination du plafond d'emplois. Sur le plan des moyens matériels, l'EFS a investi massivement dans l'acquisition de séparateurs d'aphérèse<sup>31</sup> provisionnés à hauteur de 2,83 M€ en 2012 et dans le programme de création de Maisons du Don destinées à soutenir le développement de l'activité de prélèvement par aphérèse en site fixe.

**Les premières tendances de l'année 2013 indiquent à fin mars 2013 un ralentissement de l'activité de cessions de CGR** avec un retard de -4% par rapport à la prévision budgétaire et une diminution de -8% par rapport à fin mars 2012. Les CGR représentent 55% du chiffre d'affaires, soit 489 M€. Cette tendance est confirmée par une analyse des données glissantes sur 6 mois où la baisse est de -0,7% à fin mars. En l'absence de facteurs explicatifs concernant notamment la prescription, il est difficile pour l'heure de se prononcer sur le caractère structurel ou conjoncturel de cet infléchissement. Cependant, le ralentissement constaté sur les premiers mois de l'année permet d'ores et déjà d'affirmer que le taux directeur de croissance des CGR de 3,1 % retenu au budget 2013, ne sera pas réalisé.

**L'EFS a passé un contrat d'objectifs et de performance (COP) avec l'Etat** pour la période 2009-2013. Une mission d'évaluation de ce COP est en cours afin de préparer le COP suivant. Dès à présent, **les équilibres économiques sont remis en cause structurellement** (baisse de la demande de CGR par les établissements de santé et des besoins en plasma du LFB). Ce constat nécessite qu'au-delà de l'atterrissage financier du COP en cours qui se termine fin 2013, les équilibres économiques et donc les perspectives d'évolutions des besoins des clients de l'EFS soient non seulement revus, mais qu'un travail d'analyse et de prospective soit engagé avec les acteurs concernés, en aval comme en amont. La perspective d'une hausse durable des besoins et en conséquence de l'activité de l'EFS doit être remise en question.

**Et ce d'autant plus que d'autres facteurs conjoncturels fragilisent aujourd'hui l'EFS :**

- une décision unilatérale du LFB d'allongement des délais de règlement de 60 à 105 jours à compter de fin avril 2013, « mesure de rétorsion » face à la position, elle aussi, unilatérale de l'EFS de ne pas faire droit aux demandes d'indemnisation du LFB au titre des retraits de lots de médicaments dérivés du sang issus de donateurs ayant développé postérieurement au don un cas probable de maladie de Creutzfeld-Jacob sous sa forme sporadique. Le montant de ces demandes d'indemnisation s'élève à 9 M€. L'impact de l'allongement des délais de paiement est de 9,5 M€ sur la trésorerie de l'EFS ;
- la demande du LFB de modification de la Convention d'approvisionnement dans le sens d'un rejet des plasmas prélevés chez des donateurs de plus de 60 ans. Au-delà des risques qui pèseraient sur l'autosuffisance à la suite de la mise en place d'une telle mesure, l'EFS se verrait contrainte de détruire environ 95 000 litres de sang total générant une perte de chiffre d'affaire de 7,3 M€. Cet effet n'est pas intégré aux projections 2013 pour l'heure ;

---

<sup>31</sup> Dans le cadre de la diminution des besoins du LFB et de l'adaptation de l'outil de production, une étude a été menée sur le parc d'automates d'aphérèse (PCSII, MCS+ et Auto-C). 435 automates sont conservés dans l'éventualité d'une prochaine reprise des besoins du LFB ou d'éventuels back-up en cas de panne des automates opérationnels sur sites. Une provision pour dépréciation de ces immobilisations à hauteur de 2,83 M€ a été passée en 2012, correspondant à la VNC de ces automates.

- un différentiel de 2,9 M€ sur le montant des subventions à recevoir de l'Agence de Bio Médecine (ABM) au titre de l'activité de banque de sang placentaire. Même si ce risque doit être analysé avec précaution du fait que l'ABM recherche les moyens d'honorer la subvention inscrite au Budget de l'EFS, l'ABM a indiqué en début d'année que l'enveloppe de 11,9 M€ restant au titre du plan Cancer pour le RFSP serait, en l'état, insuffisante.

### 3 FEUILLE DE ROUTE SUR L'AVENIR DE LA FILIERE FRANÇAISE DU SANG

A l'issue des constats menés dans les deux premières parties, **la mission considère que la filière du sang en France**, dont les différentes missions sont réparties entre de nombreux organismes, **souffre d'un manque de pilotage stratégique global**. De ce fait, les propositions issues d'audits menés séparément pour chacun d'eux ne prennent pas suffisamment en compte leur interdépendance. Cela est particulièrement vrai pour les relations entre EFS et LFB au sein de la filière.

Suite à l'ensemble de ses auditions, **la mission a identifié deux conditions indispensables à la construction d'un avenir pour la filière sang en France** :

- **une meilleure coordination** des différents acteurs qui la composent, avec une stratégie de filière tant éthique et scientifique qu'industrielle, définie et s'imposant aux acteurs dans leurs choix stratégiques.
- **une volonté politique** forte pour porter et accompagner ce changement et cette stratégie de filière dans la durée, et en capacité de mobiliser tous les leviers, notamment réglementaires, nécessaires aux évolutions préconisées.

#### 3.1 L'organisation de la filière autour d'un Haut conseil de la filière du sang (HCFS)

Tous les acteurs de la filière du sang sont aujourd'hui unanimes pour regretter l'absence d'un lieu de dialogue de l'ensemble des parties prenantes associant les associations de donateurs et de bénéficiaires de la filière du sang autour de l'Etat et de ses nombreuses directions impliquées, ainsi que des acteurs industriels et scientifiques. Face aux évolutions structurelles en cours et à venir, le souhait d'un meilleur pilotage de la filière est vivement et unanimement exprimé. C'est pourquoi, **la mission propose la mise en place d'un Haut Conseil de la Filière Sang (HCFS)** dont l'objectif sera de favoriser l'adoption et la conduite des évolutions nécessaires de l'organisation et de la réglementation de la filière, en s'appuyant sur la confrontation des points de vue des différentes parties prenantes, dans une démarche de type « consensus scientifique ».

**Il est nécessaire de mettre en place une structure légère et opérationnelle.** Au vu du nombre de ministères concernés (Santé, Economie et Finances, Redressement productif et Enseignement Supérieur et Recherche), le HCFS doit être placé auprès du Premier ministre. Les différents organismes en charge de la sécurité et de la veille sanitaire (HAS, ANSM, INVS, ...) seront associés afin de s'inscrire dans le processus en cours d'homogénéisation des méthodes et procédures scientifiques.

Le HCFS sera chargé d'élaborer chaque année, d'une part, une évaluation de l'organisation de la filière sang, dans toutes ses composantes et, d'autre part, de proposer une stratégie nationale au gouvernement. Il sera en mesure de proposer toute évolution législative ou réglementaire afin d'améliorer l'organisation de la filière. Il aura également un rôle d'observatoire de la filière (marché et pratiques).

**Pour remplir ses missions le HCFS regroupe, sous l'autorité d'un Président, élu de la république et nommé pour 3 ans** par le Premier ministre sur proposition du ministre de la santé : un conseil stratégique, un comité consultatif et un secrétariat général qui assiste le président dans ses missions.

- **Le conseil stratégique** regroupe l'ensemble des administrations concernées par la filière sang et l'assurance maladie. Il est présidé par le président du HCFS. Il valide chaque année le rapport d'évaluation de la filière et la proposition de stratégie nationale.

- **Le comité consultatif** est composé de tous les membres du conseil stratégique et des acteurs de la filière : EFS, LFB, INTS, associations de donneurs, associations de malades, ANSM, INSERM, FHF, FHP, FEHAP, FEHAD, INVS, Agence de biomédecine, Conférence des doyens des facultés de médecine. Il est présidé par le président du HCFS. Le rapport d'évaluation de la filière et la proposition de stratégie nationale lui sont soumis pour avis. Il mène des réflexions sur la filière selon un ordre du jour fixé par le président sur proposition des membres du comité.
- **Le conseil scientifique** regroupe des experts nationaux et internationaux de la filière sang, nommés par les ministres de la santé, de la recherche, de l'économie et des finances, et du redressement productif. Le rapport d'évaluation de la filière et la proposition de stratégie nationale lui sont soumis pour avis. Il est consulté pour des avis scientifique relatifs à la filière sang. L'INTS coordonnera la mise en place du conseil scientifique.

Le président du HCFS est assisté par un **secrétaire général** avec pour missions : de préparer les travaux des conseils et d'en assurer le secrétariat ; d'élaborer un projet de rapport annuel faisant le bilan et l'évaluation de l'organisation de la filière sang ; d'actualiser chaque année la proposition de stratégie nationale pluriannuelle de la filière sang; et d'en suivre l'application par les acteurs.

**Recommandation n°1 : Création d'un haut conseil de la filière du sang afin de favoriser l'adoption et la conduite des évolutions nécessaires de l'organisation et de la réglementation de la filière.**

## 3.2 Une feuille de route pour la filière du sang

### 3.2.1 Si la France doit préserver une exigence renforcée de sécurité de sa filière du sang, certaines adaptations sont souhaitables

#### 3.2.1.1 La séparation entre collecte et fractionnement mérite d'être préservée

La sécurité de la filière du sang a été à la base de la reconstruction de la filière du sang, à l'issue de la crise du sang contaminé. Ainsi, la loi du 4 janvier 1993 a pensé une organisation qui sépare collecte et fractionnement, consacré un contrôle extérieur, externalisé référence et expertise. La mission s'est interrogée sur la pertinence d'un schéma qui apparaît comme complexe, près de 20 ans plus tard, tandis que la tendance mondiale est la concentration horizontale et verticale des filières de collecte et fractionnement.

Il ressort des auditions et des constats que le modèle français porte en lui des gages de sécurité et doit être conforté. La fusion de l'EFS et du LFB n'apporterait donc pas de garantie de sécurité supplémentaire. En termes d'efficacité et d'efficience du système, aucun élément ne permet de démontrer des gains potentiels à une telle fusion, les deux activités étant très différentes et le prix du plasma de l'EFS issu de sang total étant compétitif. En matière de gouvernance, une seule entité ne réglerait pas nécessairement les problèmes issus de l'interdépendance entre l'EFS, en position monopolistique sur le marché national des PSL, et le LFB, en situation de concurrence sur le marché des MDS en France et à l'international. D'ailleurs, les exemples étrangers de modèle intégré, à l'exception des Pays-Bas, reposent sur une intégration par les fractionneurs des seuls centres de collecte de plasma par aphérèse avec rémunération des donneurs. Or, une telle option n'est pas envisageable en France en raison de l'intégration de l'aphérèse dans les centres EFS collectant le sang et de l'interdiction de rémunération des donneurs en France.

Ainsi, la mission propose de conserver la stricte séparation entre collecte et fractionnement, ce qui renforce la nécessité d'une vision d'ensemble et d'un pilotage stratégique de la filière.

**Recommandation n°2 : Préserver la stricte séparation entre collecte et fractionnement, c'est-à-dire également la séparation institutionnelle entre EFS et LFB.**

### 3.2.1.2 Les critères de sélection des donneurs pourraient être actualisés

**Avant même la gratuité du geste, l'universalité a longtemps été une caractéristique du don de sang en France.** Tout individu était libre de donner son sang, à l'exception de restrictions portant sur la sécurité des donneurs (nombre de dons limités dans le temps, les femmes donnent moins souvent que les hommes, les enfants et personnes âgées sont exclus du don). Jusqu'au début des années 1980, l'éviction de donneurs pour des motifs de sécurité sanitaire n'était pas perçue comme une nécessité, dans la mesure où le donneur était bénévole, donc engagé dans une démarche totalement désintéressée et capable de s'exclure de lui-même s'il se sait malade ou potentiellement contaminant par une hépatite ou autre infection transmissible.

**La crise du sang contaminé a démontré que le bénévolat ne mettait pas les receveurs à l'abri des risques.** C'est en amont du scandale que les premières évictions « organisées » ont été mises en place<sup>32</sup>. A l'heure où les tests virologiques sont systématiques sur les lots prélevés, la sélection par questionnaire et entretien médical reste néanmoins indispensable car elle réduit les risques pour le donneur et le receveur. Pour le donneur, le risque principal est la survenue d'un malaise, dont les conséquences peuvent être graves. Ainsi, toute contre-indication médicale au don est scrupuleusement recherchée.

**La limite d'âge pose régulièrement question.** Si le don est désormais possible jusqu'à 70 ans, **l'ouverture du don aux mineurs de 16 ans fait l'objet de débats**, et une proposition de loi a été récemment déposée à cet égard au Sénat. Ce serait une revendication des jeunes que de donner leur sang, dans une démarche d'engagement citoyen. Cela présenterait l'intérêt de promouvoir le don dès le secondaire et, ainsi, d'élargir sensiblement le public. **De l'avis majoritaire des professionnels de la transfusion sanguine, il semble que cela n'irait pas sans risques**, les jeunes étant plus susceptibles de présenter un malaise que leurs aînés, ce qui est déjà observé chez les jeunes majeurs. En l'occurrence, la sécurité du donneur doit primer. Mais le risque de malaise est-il corrélé à l'âge ou à des caractéristiques physiques ? L'âge est-il le critère le plus à même d'anticiper les risques ? Cela poserait également un problème de fidélisation, dans la mesure où un jeune est fréquemment amené à changer de bassin de vie à l'entrée à l'université ou dans la vie professionnelle. D'autres ont pu mettre en avant un argument comportemental lié à l'adolescence. Certains se sont alarmés, enfin, du message renvoyé à la jeunesse de la part d'une société qui aurait besoin de faire appel à des mineurs pour répondre à des enjeux sanitaires, pour lesquels il existe d'autres réponses possibles. **De l'avis de la mission, cette question de l'ouverture du don aux mineurs de 16 ans doit faire l'objet d'une réflexion fondée sur des critères sanitaires, et éthiques.** Cette question pourrait faire l'objet d'une saisine du conseil consultatif national d'éthique (CCNE) ainsi que du Haut conseil de la filière du sang.

Le questionnaire et l'entretien réduisent également les risques de sélectionner un donneur contaminant, en amont des tests virologiques, pour tout agent infectieux, comme le VIH, le prion dans son nouveau variant, le paludisme, les hépatites, etc. De l'avis de nombreux acteurs de la filière, les critères d'éviction actuels ne sont pas suffisamment assis sur une réalité scientifique, et pourraient faire l'objet d'une révision régulière.

**Le critère qui fait le plus débat est l'éviction systématique de tout donneur masculin ayant eu une relation sexuelle avec un autre homme (HSH), sans tenir compte des pratiques sexuelles.** Or, l'Europe demande à ce que le critère pris en compte soit celui des pratiques sexuelles à la place de celui de l'orientation sexuelle, et la France s'est engagée à s'inscrire dans cette voie. Plusieurs pays ont révisé les critères d'éviction en autorisant le don aux homosexuels à l'issue d'une période

<sup>32</sup> Article L1211-6-1 du code de la santé publique : « Nul ne peut être exclu du don du sang en dehors de contre-indications médicales. »

d'abstinence variant de 1 à 5 ans (Royaume-Uni, Canada). Aux Etats-Unis, l'American Medical Association (AMA), une association professionnelle regroupant plus de 800.000 médecins, vient également d'appeler à mettre un terme à l'interdiction faite aux HSH de donner leur sang, jugeant qu'elle "n'était pas fondée scientifiquement", et de la remplacer par le respect d'un délai de 12 mois entre un rapport sexuel avec un homme et un don.

Cette solution ne semble pas satisfaire les associations qui militent pour l'ouverture du don de sang aux homosexuels, car jugée tout aussi discriminatoire que l'éviction systématique. Il est vrai que dès lors qu'il s'agit de tenir compte d'une pratique plutôt que d'une sexualité, il apparaîtrait comme discriminatoire de ne pas appliquer des critères analogues aux homosexuels et aux hétérosexuels. Plus encore, il est apparu que les critères actuels faisaient l'objet d'interprétations variables selon les équipes et les centres de prélèvement : le délai depuis le dernier rapport, le nombre de rapports, le nombre de partenaires, la nature des rapports, le port de préservatif, peuvent influencer les réponses du donneur au questionnaire, mais aussi donner lieu à une interprétation plus ou moins stricte côté médical.

**La mission a consacré une table ronde à cette question en l'abordant sous l'angle scientifique, mais aussi éthique.** Les experts s'accordent à dire que la mise en quarantaine systématique du plasma, associée au dépistage virologique, permettrait de neutraliser tout risque de transmission virale. Dans le cas des PSL, il existe une brève fenêtre virologique, au cours de laquelle un dépistage peut s'avérer faussement négatif. Pour l'InVS, 1 poche sur 20 millions contient du VHC, 1 sur 2,5 millions contient du VIH actuellement. Le risque qu'un malade transfusé s'en trouve contaminé est plus faible. Le risque qu'il soit un jour diagnostiqué séropositif est bien plus faible. D'après l'InVS, l'utilisation du questionnaire permet de diminuer le risque qu'un donneur potentiellement contaminant soit prélevé. Mais avec un résultat nettement insuffisant, au regard du nombre de cas incidents de contamination de poches de PSL, bien qu'aucun cas de transmission virale pour le VIH n'ait été déclaré ces dernières années. La moitié des cas incidents sont des HSH, la moitié ne le sont pas, dont un quart sont des femmes. Du point de vue scientifique, les critères actuels ne sont donc pas satisfaisants, même si le principe de sélection du donneur n'est pas remis en question.

Le caractère altruiste et désintéressé du don ne garantit pas sa non dangerosité, dans la mesure où le donneur peut ignorer son statut sérologique. Certaines populations sont à risque, c'est un fait par exemple que la prévalence du VIH est plus élevée chez les homosexuels masculins que chez les hétérosexuels. Mais l'erreur consiste à se limiter à la sexualité, lors même que c'est le comportement sexuel qui peut être à risque, quelle que soit l'orientation sexuelle par ailleurs. Dans le cas d'un donneur hétérosexuel, le questionnaire s'attache à identifier les comportements à risque. Dans le cas d'un homosexuel masculin, le questionnaire est suspendu immédiatement. Un homosexuel en couple, stable dans sa relation, et n'ayant pas eu de relation à risque dans un délai susceptible d'être couvert par un dépistage virologique, peut percevoir son éviction comme discriminatoire.

**Autre problématique soulevée, l'éviction systématique et à vie des personnes ayant bénéficié d'une transfusion, les personnes ayant séjourné en Grande Bretagne plusieurs mois au cours de la crise de la vache folle, et bien d'autres critères,** à l'origine d'un grand nombre d'interrogations très largement partagées par les acteurs de la filière, qu'il soient donneurs ou professionnels. Consultées sur ces critères d'éviction, les associations de receveurs sont partagées, même si de l'avis majoritaire, il revient au monde scientifique de statuer, la confiance étant réelle dans l'institution. A l'opposé, des associations de malades, comme la maladie de Lyme par exemple, s'interrogent sur leur droit à donner sans danger pour les receveurs.

**La mission n'a pas à prendre position sur une révision précise de tous les critères d'éviction, mais appelle à sortir du statut quo.** Eviter d'affronter ces situations, ou de les aborder avec de l'indignation morale. Pour neutraliser toutes les tensions morales, et les dérapages, il conviendrait d'affiner le questionnaire pour ne retenir que des normes sanitaires non sujettes à interprétation.

Près de 30 ans après la crise du sang contaminé, les mentalités sont prêtes à s'en tenir à des critères objectifs et rigoureux, sachant que le seul objectif doit être la meilleure sécurité possible pour les receveurs, sans mise en danger des donneurs. La mission recommande de ne pas repousser davantage les décisions qui s'imposent.

**Recommandation n°3 : Ne pas lever l'interdiction du don pour les mineurs.**

**Recommandation n°4 : Saisir le Haut Conseil de la Filière du Sang de la question de l'éviction à vie des personnes transfusées.**

**Recommandation n°5 : Renforcer la sécurité du don en faisant évoluer le questionnaire de l'orientation sexuelle vers le niveau de risque individuel du donneur.**

### 3.2.1.3 Des progrès sont encore possibles en matière d'hémovigilance

En aval de la filière transfusionnelle, l'organisation de l'hémovigilance s'est réorganisée à la faveur de la création de l'ANSM, qui s'est accompagnée de la suppression de la commission nationale d'hémovigilance. Cette suppression du seul lieu d'échanges et de retours d'expérience a été plusieurs fois critiquée par les professionnels qui redoutent une perte d'expertise. L'ANSM a essentiellement un regard « produits » sur les PSL, et n'assurerait pas encore son rôle de pilote/veille/expertise/analyse externe, même si un comité technique de l'hémovigilance doit être prochainement installé auprès de l'ANSM, mais constitué des seuls correspondants régionaux d'hémovigilance (CRH).

Le domaine de la transfusion sanguine, particulier au regard de son histoire, de son organisation, de ses enjeux, doit rester un domaine particulier au sein du système général de vigilance sanitaire. Conserver une spécificité hémovigilance au sein des systèmes de vigilance.

Dans les territoires, les CRH sont des praticiens hospitaliers, auprès des directeurs généraux des ARS. Ils sont également acteurs sur le terrain, en lien avec les établissements de santé. Depuis 2009, leur champ de responsabilité inclut les donneurs. S'ils tiennent à leur autonomie dans le paysage des agences sanitaires, ils souhaiteraient néanmoins une meilleure collaboration avec les ARS, mais aussi avec l'ANSM, notamment dans l'organisation des contrôles sur site, au cours desquels ils accompagnent les médecins inspecteurs de santé publique, et qu'ils souhaiteraient plus inopinés. Par ailleurs, aucun lien n'existerait aujourd'hui avec l'INTS. Nombre d'experts en transfusion sanguine ayant travaillé en centre de transfusion, une déclaration publique d'intérêt serait souhaitable. Enfin, les contrôles externes devraient bénéficier de partenariats avec des experts internationaux.

**Recommandation n°6 : Elargir la composition du futur comité technique de l'hémovigilance de l'ANSM.**

**Recommandation n°7 : Développer des contrôles ANSM inopinés sur les sites de l'EFS.**

Chaque établissement qui transfuse, et chaque EFS, désignent un correspondant local d'hémovigilance, chargé de déclarer les effets indésirables et dysfonctionnements relayés par un médecin de l'établissement, auprès des CRH et de l'ANSM. Le champ d'intervention est celui des PSL. La multiplicité des systèmes déclaratifs nuirait au bon fonctionnement de la vigilance et accroîtrait notamment les problèmes d'identitovigilance. On estime que seul un cas grave d'identito-vigilance sur 3 est déclaré. La possibilité de permettre aux infirmières de déclarer des effets indésirables a été posée, du fait de la proximité avec le patient et du rôle d'alerte qu'elles tiennent bien souvent. Il a été souligné le problème de la reconnaissance du rôle et de l'activité des correspondants locaux d'hémovigilance dans les établissements de santé, notamment dans le secteur privé.

**Recommandation n°8 : Harmoniser les systèmes déclaratifs des effets indésirables pour améliorer l'identito-vigilance.**

L'impact à court, moyen et long terme de transfusions de PSL, mais aussi de perfusions répétées de MDS, doit être évalué et pris en compte par la HAS lors des révisions de recommandations. En particulier, la réduction du risque infectieux lors de transfusion de PSL fait l'objet d'études internationales, portant sur le rapport bénéfices/risques d'une inactivation virale. L'EFS a engagé une démarche active pour rechercher la meilleure solution et une expérimentation est en cours en particulier en Alsace. Plusieurs études scientifiques internationales font état d'une possible morbi-mortalité accrue suite en lien avec des risques thrombotiques suite à des perfusions répétées de MDS. Aucun acteur en charge de la veille épidémiologique n'a été identifié par la mission. Pour l'InVS, il s'agit d'un sujet de recherche nécessitant le suivi d'une cohorte, et l'INSERM serait le mieux placé pour cela. Le pilote pourrait être le futur conseil scientifique du Haut Conseil de la Filière du Sang.

**Recommandation n°9 : Développer la veille épidémiologique des receveurs au moyen d'un suivi de cohorte.**

#### 3.2.1.4 La formation des professionnels de santé doit être développée

La prescription de produits sanguins labiles (PSL) paraît encore insuffisamment maîtrisée en France, pour preuve l'importante hétérogénéité à la fois géographique et temporelle dans l'utilisation des PSL. La forte hausse de la prescription de médicaments dérivés du sang (MDS) interpelle tout autant.

De fait, il existe un déficit de formation des prescripteurs avec un module d'enseignement (quelques heures) fréquemment placé très en amont dans les études médicales et donc souvent déconnecté de toute pratique. Par ailleurs, les plus-values associées à un lien fort entre l'immunohématologie (IH) et la délivrance en matière de qualité dans le choix des PSL, et plus généralement du conseil transfusionnel qui incombe réglementairement à l'EFS, sont insuffisamment exploitées.

**La formation doit constituer un pilier en matière de sécurité transfusionnelle.** En particulier, la formation des médecins de transfusion gagnerait à être renforcée. Il faut s'assurer dès le 3<sup>ème</sup> cycle des études médicales de la formation des futurs prescripteurs, en intégrant des objectifs théoriques et pratiques en la matière aux maquettes de Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) des principales spécialités concernées.

Dans le cadre de la formation continue, il faut s'assurer que dans chaque région au moins une formation sur le sujet soit reconnue au titre du développement professionnel continu (DPC). Il faut promouvoir une offre de formation auprès des médecins libéraux prescripteurs. Dans les hôpitaux publics, les ARS pourront intégrer aux Contrats Pluriannuels d'Objectifs et de Moyens (CPOM) des établissements de santé ce type de formation, au programme de formation continue prévu par l'établissement à l'attention des médecins prescripteurs.

Enfin, les médecins responsables de l'hémovigilance dans les établissements de santé, sous l'impulsion des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance, organiseront dans chacun de leur établissement, au moins une fois par an, une évaluation des pratiques professionnelles (EPP), en lien avec la prescription des produits dérivés du sang.

**Recommandation n°10 : Renforcer la formation initiale et continue des prescripteurs en transfusion sanguine.**

### 3.2.1.5 Le maintien des rappels de lots pour cause de détection de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique ne semble plus justifié à l'instar d'autres mesures de sécurité

Une particularité du modèle Français tient à l'application systématique du principe de précaution, parfois de manière trop extensive. Une décision prise dans le domaine de la transfusion sanguine souffre mal d'une remise en question, même des décennies plus tard, ce qui finit par nuire à la filière, au risque d'obtenir l'effet inverse de celui recherché. C'est particulièrement le cas du retrait systématique de lots en cas de découverte d'une forme sporadique de maladie à prion chez un donneur, que la France est le seul pays au monde à pratiquer, en dépit de l'avis unanime de la communauté scientifique française et mondiale. Le dépistage systématique du virus HTLV a également été critiqué par nombre d'experts au cours de la mission. En particulier, l'InVS s'est prononcée en faveur d'un dépistage ciblé des populations à risque (essentiellement originaires des Antilles, d'Amérique du Sud, du Japon, d'Iran), d'autant que la déleucocytation, systématique, est considérée comme éliminant tout risque de transmission virale. Le domaine des techniques et kits de prélèvement n'est pas en reste de normes spécifiques aux seuls prélèvements réalisés en France.

**Recommandation n°11 : Prenant en compte les études scientifiques convergentes, mettre fin au retrait de lots pour cause de détection de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique.**

**Recommandation n°12 : Saisir le Haut Conseil de la Filière du Sang sur la pérennisation de certaines normes de sécurité mises en œuvre en France, notamment pour les médicaments dérivés du sang.**

## 3.2.2 La France doit maintenir un objectif ambitieux d'autosuffisance en le complétant par un objectif de pluralité de l'offre de produits

### 3.2.2.1 Pour les PSL, un modèle de prévision des besoins renforcerait l'autosuffisance pour ces produits

Longtemps jugée peu consommatrice de PSL en comparaison de ses voisins, la France a enregistré une croissance régulière, de l'ordre de 2 à 3% par an, ces dernières années. Les données dont la mission a eu connaissance mettent en évidence une décroissance du recours aux PSL sur le premier trimestre 2013 après une stabilisation en 2012. Non anticipée, cette baisse remet assez brutalement en question les projections d'activité de l'EFS à court terme.

Compte tenu des missions et du dimensionnement de l'EFS, il est indispensable de disposer d'indicateurs et d'outils de projection des besoins en PSL. Entre autres, une analyse des données PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) paraît utile. Il faut renforcer le travail avec les départements d'information médicale (DIM) et envisager un modèle prédictif par catégorie de patient et de pratique.

**Recommandation n°13 : Développer un modèle de prévision des besoins en PSL.**

### 3.2.2.2 Pour les MDS, la question de l'autosuffisance rejoint celle de la pluralité de l'offre de produits

**La pluralité n'est pas un enjeu pour les PSL.** Les PSL ne subissent pas de transformation sur le plan qualitatif, même si le plasma peut bénéficier d'un traitement visant à le sécuriser.

**La pluralité est en revanche un enjeu important pour les MDS.** Pour une indication donnée, peuvent ne pas avoir le même profil de tolérance, ni la même galénique. Pour les facteurs de coagulation, les recombinants représentent 85% du marché mais les facteurs plasmatiques restent

mieux tolérés par certains patients. La pluralité doit tenir compte du soutien à des produits de très petits volumes de vente pour des maladies très rares et privilégier le plasma éthique. Cette pluralité correspond à un souhait exprimé par toutes les associations de malades auditionnées, mais aussi par plusieurs experts en troubles immunologiques.

Si les inquiétudes d'associations de patients ont pu un temps porter sur un monopole du LFB, le retrait progressif du marché français opéré par le laboratoire Baxter pour cause de prix trop bas, conjugué aux difficultés du LFB, font plutôt craindre une concentration du marché autour des seuls produits du laboratoire CSL-Behring, du fait d'une politique tarifaire agressive. A ce stade, le LFB reste l'acteur majoritaire sur le marché. Cette question de la pluralité doit être appréciée avant chaque prise de décision engageant la filière.

**Recommandation n°14 : Intégrer dans le code de santé publique un objectif de pluralité de l'offre pour les MDS.**

**La pluralité de l'offre se pense à l'échelle du pays**, qui doit garantir la mise sur le marché de produits issus de chaînes de production différentes, de manière à limiter les risques de pénurie en cas d'anomalie affectant la production sur un site industriel. Elle s'entend aussi à l'échelle d'un établissement de santé, comme un principe de disponibilité, qui devrait avoir un accès assuré à plusieurs gammes de MDS, même s'il n'est pas indispensable que l'établissement dispose de stocks de MDS différents sur place, compte tenu notamment du caractère programmable des cures dans le cas des maladies chroniques. Il est demandé aux établissements de stabiliser leur offre pour assurer une continuité de traitement avec le traitement qui leur convient aux patients, suivant en cela une circulaire du Ministère de la santé, inégalement appliquée.

**Recommandation n°15 : Assurer la continuité et la pluralité de traitement aux malades dans les établissements de santé.**

Par ailleurs, il est une indication pour laquelle l'Europe est totalement dépendante du plasma américain: les Ig anti D utilisées dans les cas d'allo immunisation materno-fœtales, traitement indispensable. Ces Ig sont produites après immunisation des donneuses, procédé qui ne se pratique plus en Europe pour une double raison, réglementaire et éthique. La technique d'immunisation suppose, en effet, de transfuser une donneuse avant collecte, ce qui revient à prélever un donneur ayant été transfusé, pratique interdite au nom de la sécurité sanitaire. La situation de monopole n'est conforme ni au principe de pluralité, ni d'autosuffisance. Les règles éthiques ne sont pas non plus respectées puisque le plasma collecté par CSL-Behring est rémunéré. Il n'est pas plus éthique d'acheter des Ig fractionnées à partir de plasma rémunéré aux Etats Unis que de prélever et /ou de rémunérer ce plasma soi-même. C'est en tous cas le message porté par des associations de donneurs qui se sont dites prêtes à accompagner une décision de reprise de la filière des Ig anti D, non rémunérée bien entendu. La reprise d'une production d'Ig anti-D en France nécessiterait deux ans d'après des experts.

Le LFB développe de son côté un produit recombinant anti D. Ce produit, unique au monde selon le LFB, est en phase d'essais cliniques. Une mobilisation des acteurs de la filière en France pour la conduite d'un tel essai clinique pourrait accélérer le développement de ce produit.

**Recommandation n°16 : Saisir le Comité National Consultatif d'Ethique de la problématique de l'immunisation des donneurs nécessaire à la production d'Ig anti D.**

### 3.2.2.3 La question de l'ouverture à la concurrence du plasma thérapeutique doit être anticipée

Jusqu'ici considéré comme un produit sanguin labile, donc ne relevant pas de la réglementation des médicaments, le plasma thérapeutique ne peut être proposé en France que par l'EFS.

**La sécurisation du plasma thérapeutique bénéficie de deux méthodes distinctes et disponibles en théorie en France : la mise en quarantaine avec contrôles infectieux et le traitement par des méthodes d'inactivation des micro-organismes. Il existe trois procédés d'inactivation : la technique dite du bleu de méthylène BM, la viro-atténuation par amotosalen dite plasma IA, et le traitement par solvant détergent, dit plasma SD.** La production de plasma quarantaine a été arrêtée en 2008, en dépit du fait qu'il présente les meilleures caractéristiques biologiques, que la technique est éprouvée et que la sécurité est très élevée. La raison invoquée pour l'arrêt de la production était un risque plus en relation avec un agent infectieux émergent, à l'instar des dispositions prises s'agissant du plasma fractionné. En conséquence, les plasmas thérapeutiques traités par des techniques d'atténuation des pathogènes ont été privilégiés. Le plasma SD en premier lieu, l'EFS disposant pour ce faire d'une usine à Bordeaux. Cette usine ayant connu des difficultés de production, et les autorités sanitaires ayant décidé le retrait du plasma BM en raison de risques allergiques accrus, c'est le plasma traité par intercept amotosalem (plasma IA) qui a un temps été privilégié, représentant jusqu'à 60% de la production de l'Etablissement.

En 2011, le **Haut Conseil pour la Santé Publique**, saisi en raison des difficultés persistantes affectant la production du plasma SD, a rendu un avis concernant la filière du plasma thérapeutique. Il **propose d'envisager la reprise de la cession de plasma sécurisé par quarantaine plutôt que le renforcement de la production de plasma IA.** Aujourd'hui, la production française est répartie entre quarantaine, IA et SD à quantité équivalente. **Le plasma sécurisé par quarantaine représente 70 à 80% de la production européenne**

**Une autre difficulté est apparue récemment. Le conseil d'Etat a en effet été saisi d'une demande de requalification du plasma thérapeutique SD en médicament, émanant du laboratoire Octapharma.** Le conseil d'Etat a transmis un renvoi préjudiciel à la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) qui doit se prononcer très prochainement. La mission s'est interrogée sur les conséquences pour la filière PSL d'une réponse favorable à cette requalification. La question se pose d'autant plus que l'usine de Bordeaux est actuellement en maintenance approfondie pour remédier à ses difficultés récurrentes de production.

**En cas de réponse favorable de la CJUE à la demande de requalification, si l'EFS souhaitait poursuivre cette activité, il lui faudrait prendre le statut d'établissement pharmaceutique.** Quoi qu'il en soit, il **perdrait le monopole pour ce type de produit.** Le LFB n'est quant à lui pas favorable à reprendre pour son compte l'exploitation industrielle et commerciale du plasma SD, jugeant la filière productive française peu compétitive.

En somme, les recommandations du HCSP portant sur l'extension de la production de plasma quarantaine pourraient représenter la solution la plus équilibrée à court terme.

**Reste enfin la possibilité de travailler directement avec un ou plusieurs laboratoires, à partir de plasma collecté bénévolement en France, bénéficiant d'un traitement à façon dans une usine qui serait ouverte en France, et permettant d'assurer l'autosuffisance en cas de problème sur la chaîne de traitement française.**

**Recommandation n°17 : Mettre en œuvre les recommandations du HCSP en matière de reprise de la production de plasma sécurisé par quarantaine.**

**Recommandation n°18 : Anticiper la possible requalification en médicament du plasma SD en engageant des négociations avec un ou plusieurs laboratoires afin de construire un partenariat industriel et commercial.**

**Une autre technique de sécurisation du plasma thérapeutique existe, dont il a été question au cours de l'audition du CTSA : le plasma lyophilisé.** Si ce type de plasma ne paraît pas aujourd'hui pouvoir remplacer le plasma SD, sa simplicité d'utilisation, qui en fait le plasma de référence en contexte d'opération militaire, intéresse les anesthésistes réanimateurs. En effet, la rapidité de préparation du produit éviterait notamment de recourir au fibrinogène, comme c'est le

cas aujourd'hui pendant la décongélation du plasma frais congelé. Seul le CTSA et son homologue en l'Allemagne disposent de la technique de lyophilisation. Le CTSA travaille à façon pour l'armée américaine et pourrait augmenter ses capacités de production, d'autant que cela permettrait de réduire ses coûts de production (les équipements actuels restant sous-utilisés, les volumes nécessaires aux armées restant faibles). La mission propose la mise en place d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) portant sur le plasma lyophilisé dans le secteur de l'anesthésie réanimation, et que l'EFS se rapproche du CTSA en vue d'une coopération.

**Recommandation n°19 :** **Mettre en place un PHRC portant sur le plasma lyophilisé dans le secteur de l'anesthésie réanimation et développer une coopération entre EFS et CTSA dans ce sens.**

### 3.2.3 La France doit continuer de promouvoir les principes éthiques sur son marché à travers un label éthique et une contribution sur les produits issus de plasma rémunéré pour favoriser la collecte bénévole

**La définition du « don éthique » varie selon les pays.** La France exclut toute rémunération en espèce ou en nature, mais autorise le « *remboursement des frais de transport exposés lors du don* »<sup>33</sup>. La totalité des PSL sur le marché français sont d'origine éthique, en raison du monopole de l'EFS. Deux fractionneurs fournissent le marché français des MDS à partir de plasma bénévole : le LFB et Octapharma. Si le laboratoire suisse commercialise dans d'autres pays des MDS issus de plasma indemnisés, il assure ne fractionner dans son usine strasbourgeoise que du plasma bénévole acquis auprès de la Croix Rouge allemande. Quand au LFB, qui indemnise les donneurs en Autriche et en République tchèque, il assure laver les cuves pour ne pas mélanger plasma rémunéré et plasma bénévole. Baxter fractionne à partir de plasma essentiellement rémunéré, et n'a pas été en mesure d'indiquer à la mission quelle fraction de MDS destinés au marché français est d'origine bénévole. CSL-Behring, qui fractionne essentiellement du plasma rémunéré (80 centres, dont 72 aux Etats-Unis), traite les deux sources de plasma indistinctement (27% du marché des Ig en France).

**Le contrôle de l'origine bénévole, rémunérée du plasma relève des missions de l'ANSM.** L'Agence, qui ne dispose pas de moyens de contrôle sur les pratiques en vigueur hors de France, n'a pas été en mesure de chiffrer pour la mission la part exacte de MDS issus de plasma rémunéré. A partir d'une précédente enquête Igas et en extrapolant à partir des données commerciales dont dispose la mission, on peut estimer que la part de MDS issus de plasma rémunéré est en augmentation régulière, de l'ordre de 40% au global, et jusqu'à 100% pour certains types de médicaments. Le recul des MDS issus de plasma bénévole ne s'explique pas par des problématiques sanitaires mais par une politique commerciale des fractionneurs étrangers qu'aucune mesure législative ou réglementaire ne peut encadrer. La limitation des produits rémunérés repose sur l'attribution sous condition d'une AMM dérogatoire de deux ans, mécanisme contourné par le recours aux AMM centralisées européennes.

**La question de l'éthique fait l'objet d'intenses discussions à l'échelle européenne, où deux lobbies se livrent une bataille d'influence :** le PPTA, lobby des fractionneurs rémunérant le plasma ; l'IPFA, lobby des fractionneurs prônant le bénévolat. La France n'est pas jugée assez audible dans ce concert, et les choix stratégiques du LFB en Autriche et en République Tchèque ont brouillé le message. D'aucuns aimeraient que le LFB, une fois implanté dans un pays pratiquant la collecte rémunérée, transforme le système vers une collecte bénévole. Mission difficile mais pas impossible, au regard de l'histoire récente de plusieurs pays ayant opté pour le bénévolat, bien qu'essentiellement pour la collecte des PSL. L'influence européenne est un enjeu majeur, et la décision de distinguer par arrêté don indemnisé et don rémunéré a mis le feu aux poudres.

<sup>33</sup> Article D1221-1 du code de la santé publique

**La mission ne dispose d'aucune étude permettant de démontrer qu'une organisation bénévole de la collecte coûte plus ou moins cher qu'une collecte rémunérant le donneur.** La mission Igas diligentée en 2010<sup>34</sup> concluait, de même, que rien ne permet de conclure quant à l'impact financier d'un modèle de collecte. L'action menée par les fédérations de donneurs dans les territoires permet de compenser toute ou partie du surcoût lié à la promotion du don de sang et à la multiplication des sites de collecte. Seule compterait finalement la capacité d'organisation du collecteur, mais aussi ses coûts de production en lien avec des normes différentes, ou une fiscalité propre à chaque pays.

**D'après l'InVS, la gratuité du don contribue à la sécurité des receveurs de produits sanguins labiles.** C'est pour cela qu'aux Etats-Unis, la gratuité du don est maintenue pour les dons destinés à la filière PSL. Pour les médicaments dérivés du sang, la contribution de la gratuité du don à la sécurité des receveurs est marginale tant que les critères de sélection des donneurs sont respectés. Si la prévalence et l'incidence sont plus élevées pour les marqueurs infectieux dans une population de donneurs rémunérés, des garanties existent quand au produit fini, c'est-à-dire après dépistage systématique sur poches de plasma. Mais reste posée la question du risque d'agents infectieux non conventionnel. Selon l'OMS, la gratuité du don concourt de fait à double titre à la sécurité sanitaire, pour le donneur et pour le receveur<sup>35</sup>.

Partant du principe que le don bénévole répond aux objectifs de sécurité et d'autosuffisance, qu'il n'est pas avéré qu'il engendre un réel surcoût par rapport à une collecte rémunérée organisée selon un modèle industriel efficient, la mission propose de donner à la France les moyens de faire respecter l'organisation arrêtée dans le code de la santé publique. **Un label éthique devrait figurer sur chaque flacon de médicaments fractionné à partir de plasma bénévole. Le label éthique serait au mieux Européen. Les fractionneurs devraient signaler lors des appels d'offre l'origine bénévole ou non de leurs produits.** Les patients devraient être informés lors de l'initiation de leur traitement de l'origine bénévole ou non du plasma fractionné, et pouvoir préférer un autre traitement, issu de plasma « éthique ».

**Recommandation n°20 : Créer un label éthique pour les MDS issus de plasma non rémunéré.**

**Afin de soutenir le recours au prélèvement gratuit, la mission propose de créer une contribution affectant tous les lots de médicaments dérivés du plasma ne justifiant pas l'origine bénévole du don au sens de la législation française.** Cette contribution sera prélevée sur le chiffre d'affaires concerné du laboratoire pharmaceutique et versée à la CNAM au titre de la participation à la promotion du don de sang bénévole. L'ANSM assurera le contrôle des déclarations d'origine. Cette mesure de justice est conforme avec les principes de pluralité et d'autosuffisance. Le LFB ne sera pas le seul bénéficiaire de l'exemption, Octapharma déclarant n'utiliser déjà en France que du plasma d'origine éthique au sens de la législation française.

**Recommandation n°21 : Mettre en place une contribution sur les médicaments issus de plasma rémunéré.**

**Recommandation n°22 : Confier à l'ANSM la mission de contrôle des déclarations d'origine du plasma des laboratoires.**

<sup>34</sup> Rapport RM 2010-089P « Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins en France », P. Aballea et JL. Vieilleribière, novembre 2010.

<sup>35</sup> Van der Poel, "The importance of voluntary non remunerated donations" Who Global Consultation on 100% voluntary donation of blood and blood components ; Melbourne, June 2009

### 3.2.4 Les enjeux de la stratégie industrielle de la filière doivent être au cœur de l'organisation de la filière

#### 3.2.4.1 Clarifier les missions et les moyens de l'EFS dans le cadre du prochain COP 2014-2017

**A l'échelle nationale, l'autosuffisance pâtit de la concurrence prix et qualité des laboratoires étrangers sur les immunoglobulines (Ig).** Certes, les capacités de mobilisation des donneurs de plasma et sang total sont jugées excellentes. De l'avis général, les objectifs élevés de collecte de plasma fixés avant 2012 par le LFB auraient été pleinement satisfaits, et seule la baisse de la commande du LFB vers l'EFS explique la baisse des dons de plasma. C'est en effet le marché des Ig qui détermine les besoins du LFB en plasma. L'albumine est exportable. Les facteurs de coagulation, sauf à ce qu'ils puissent être exportés, pourraient en revanche devenir un frein en cas de hausse des besoins en Ig.

L'EFS est aujourd'hui contraint d'adapter les collectes aux seuls besoins fixés par le LFB, tant il est essentiel que l'utilisation du plasma issu de sang total produit par l'établissement soit garantie. Une destruction de ce plasma, en cas de demande insuffisante du LFB, serait contraire à l'objectif d'autosuffisance et de surcroît politiquement et économiquement inacceptable.

Si le LFB doit conserver une obligation d'achat et donc de primauté sur le plasma issu de sang total produit par l'EFS, dès lors que les besoins du LFB pour le marché français seraient couverts, l'EFS gagnerait à vendre les excédents de plasma issu de sang total à d'autres opérateurs.

**La loi, en effet, autorise l'EFS de vendre du plasma à un autre fractionneur que le seul LFB, en France comme à l'étranger, sous la seule réserve de s'assurer au préalable et en continu de l'autosuffisance en France.**

Il est évident qu'une telle orientation stratégique soulèverait des questions d'ordre éthique, notamment dans le cas où le fractionneur serait un établissement redistribuant des dividendes à ses actionnaires, et donc ne respecterait pas l'article 1221-1 du code de la santé publique qui fait de l'absence de profit l'un des principes éthiques auquel est soumise, en France, la transfusion sanguine. Cela poserait aussi la question des obligations de service public, contrepartie de l'achat du plasma français (priorité à donner au marché français, maintien de produits pour maladies très rares). Enfin, cela poserait la question de l'enregistrement européen du plasma français, ce qui n'est pas acquis. Cette orientation pourrait faire l'objet d'une saisine du HCFS.

**Recommandation n°23 : Etudier la possibilité pour l'EFS de vendre son plasma à d'autres laboratoires que le LFB, dès lors que ses besoins pour fournir le marché français sont satisfaits.**

A l'occasion de cet élargissement des pratiques commerciales de l'EFS, il serait utile d'envisager l'évolution de son statut ambigu actuel, celui d'un établissement public administratif (EPA) avec des prérogatives d'établissement public industriel et commercial (EPIC). Il serait ainsi justifié d'en faire un EPIC de plein droit.

**Recommandation n°24 : Clarifier le statut juridique de l'EFS.**

Les tensions démographiques qui affectent la profession médicale dans son ensemble en France n'épargnent pas le secteur de la transfusion sanguine. Il n'est pas rare que des collectes soient annulées en raison d'un nombre insuffisant de médecins pour réaliser les entretiens pré dons. Il paraît essentiel dans ce contexte de permettre aux médecins d'assurer en priorité des missions en lien avec leur formation et leurs compétences, telles la gestion des problèmes médicaux ou la couverture médicale permanente en salle de prélèvement.

L'EFS a conduit à partir de 2005 une expérimentation pour déléguer à du personnel paramédical

dûment formé la réalisation de certains entretiens pré-dons, notamment chez des donneurs réguliers, et à l'issue d'un ou plusieurs entretiens réalisés directement par des médecins. Un médecin est en permanence présent sur le site, en cas de difficultés au cours d'un entretien, et pour assurer la sécurité sur le site de collecte. L'acceptabilité de telles dispositions semble excellente parmi les donneurs, qui estiment que le dialogue pourrait même s'en trouver facilité. A cet égard, l'intégration d'un module psychologie dans le cadre de la formation continue des professionnels serait certainement bénéfique.

Une nouvelle expérimentation va permettre de confier la tâche de l'entretien pré-don aux infirmiers en pleine responsabilité, tout en conservant une présence médicale sur place si besoin. La mission propose, à l'issue de l'expérimentation, de reconnaître pleinement cette nouvelle compétence dans le décret de des infirmiers, en associant les partenaires sociaux à la démarche.

**Recommandation n°25 : Généraliser la délégation de tâches au sein des collectes.**

Historiquement, la collecte de sang est organisée en sites fixes et en sites mobiles. Les sites fixes offrent des conditions d'accueil optimales pour les donneurs, garantissent de bonnes conditions de collecte pour le personnel, dont la totalité du temps de travail est centrée sur l'action de collecte. La collecte mobile, notamment en milieu rural, conserve tout son sens dans l'optique d'un large recrutement et de la fidélisation des donneurs. Elle participe de la promotion du don de sang sur l'ensemble du territoire et fait appel à la grande capacité de mobilisation des fédérations de donneurs. L'EFS a entrepris de supprimer certaines collectes mobiles moins efficaces pour consacrer davantage de moyens aux points fixes, qui offrent un meilleur rendement. Cet équilibre, fragile dans un mouvement global d'urbanisation culturelle, entre les différentes organisations de la collecte devra être au centre des restructurations que pourrait entreprendre l'EFS au fil du temps.

**Recommandation n°26 : Poursuivre l'optimisation du réseau de collecte entre sites fixes et sites mobiles.**

L'EFS est régulièrement amené à louer des locaux pour organiser des collectes, entraînant un surcoût. Il serait souhaitable que l'EFS dispose de sites publics accessibles, en prêt. En audition, les fédérations hospitalières, publiques comme privées, se sont dites favorables à l'accueil sur site d'équipes de collecte de l'EFS, ce qui diversifierait et multiplierait les sites offrant de bonnes conditions de collecte. Un échange apparaît plus que nécessaire entre les établissements de santé et l'EFS pour construire ce partenariat.

**Recommandation n°27 : Développer les collectes en partenariat avec des établissements de santé.**

Les activités associées de l'EFS voient leurs marges généralement négatives sur la période 2007 – 2012 examinée par la mission, à l'exception des années 2010 et 2011, légèrement positives. Par ailleurs, le coût unitaire des analyses réalisées par l'EFS à la demande des établissements de santé varie d'un établissement de transfusion sanguine à l'autre : l'UniHA a communiqué à la mission des éléments de facturation qui montrent des variations de 0,23 à 0,27 € soit des écarts de 17%. Les activités de soin, essentiellement des saignées, pourraient être réalisées au sein des établissements de santé, solution facilitée par le développement des structures ambulatoires. Des mutualisations des plateaux de biologie médicale devraient être mises en place lorsqu'elles sont possibles.

**Recommandation n°28 : Etudier le périmètre et la tarification des activités associées de l'EFS afin de les homogénéiser et de les rendre profitables.**

### 3.2.4.2 Elaborer une stratégie ambitieuse de développement du LFB en France et à l'international

**Le LFB accuse un retard en matière d'innovation, face à ses concurrents étrangers.** Le LFB commercialise une Ig liquide de haute qualité, mais arrivée avec un retard de plusieurs années sur le marché. Le LFB ne dispose toujours pas d'Ig sous cutanée lors même que ses concurrents se partagent ce marché, en pleine expansion, du fait de la simplicité de cette forme galénique, et de sa meilleure administration au domicile du malade. Enfin, le LFB ne dispose d'aucun produit recombinant, qui représente pour certaines formes d'hémophilies 85% du marché. L'absence de produit recombinant exclu à terme le LFB du marché des facteurs de coagulation. Le LFB a entrepris des recherches pour développer des recombinants, aux Etats Unis, mais qui n'ont pas encore abouti.

**Par ailleurs, le budget alloué par le LFB à la recherche et au développement est** jusqu'à 20 fois inférieur au budget investi par certains concurrents. Le retard pris en termes d'innovation contraint le LFB à opérer des choix s'il veut rester compétitif, y compris sur le marché Français. La question d'un partenariat avec un concurrent sous la forme d'un transfert technologique mutuel a été plusieurs fois évoquée.

**Le LFB fait 20% de son activité à l'international. Il n'est cependant qu'un acteur minime à l'échelle mondiale (3.8% de part de marché mondiale).** Dans ces conditions, la mission s'est interrogée sur la pertinence du maintien d'un acteur national pour répondre à l'objectif d'autosuffisance. La mission estime que la disparition de l'acteur national créerait un risque de pénurie, et une dépendance excessive sur les prix et sur les volumes à l'égard des grands laboratoires étrangers, dans un secteur aussi stratégique pour la santé publique.

**Le LFB dispose néanmoins d'atouts réels. A commencer par une gamme étendue de MDS qui couvre de nombreuses indications.** Le LFB, en dépit des contraintes qui lui sont imposées, parvient à vendre des MDS dans certains pays, comme la Turquie ou le Brésil, où il a récemment signé un accord de transfert technologique avec les autorités locales. La levée de la contrainte du retrait de lots pesant sur la filière de fractionnement en France simplifierait les échanges sur le marché international et permettrait d'augmenter la place du LFB comme acteur de la filière mondiale. Récemment, le LFB a acheté des filiales en Autriche et en République Tchèque, avec collecte de plasma et fractionnement. Les MDS dérivés, compte tenu de l'indemnisation des donneurs, ne sont pas destinés au marché Français qui n'est approvisionné qu'au travers d'une filiale spécifique. D'autres projets d'achats ou de rapprochements ont été ou sont à l'étude, qui nécessitent de réfléchir aux attentes de la France vis à vis de son acteur public.

Le LFB doit poursuivre deux objectifs. Il doit, d'une part, être un maillon de la filière française indispensable à l'autosuffisance et à l'indépendance nationale. Il doit, d'autre part, assurer son avenir industriel et économique en développant une stratégie de coopérations internationales industrielles, commerciales et capitalistiques.

**La question de l'ouverture du capital du LFB a été posée,** pour permettre des acquisitions d'envergure et un meilleur accompagnement de l'innovation. Si le LFB a aujourd'hui le statut de société anonyme et la qualification d'établissement pharmaceutique, aucun dividende n'est versé aux actionnaires, tout excédent est réinvesti dans l'entreprise. L'ouverture du capital, y compris à des acteurs publics comme la BPI par exemple, impliquerait de modifier cette approche des résultats du LFB. Dans cette optique, un rapprochement des établissements publics, notamment européens, respectant les règles de non rémunération et de réinvestissement des recettes, tels que la plupart des établissements regroupés au sein de l'IPFA, pourrait par exemple en constituer le socle. Par ailleurs, l'existence de la filiale fournissant le seul marché français permet de favoriser le développement à l'international de LFB SA selon les mêmes règles que ses concurrents, tout en

respectant la loi française qui, pour le sang et le plasma collectés en France, fait de l'absence de profit un des principes fondateurs de la transfusion sanguine nationale.

Afin que l'Etat adopte, pour ce qui le concerne et en connaissance de cause, les décisions de coopérations industrielles, commerciales et capitalistiques nécessaires à l'avenir du LFB, il est indispensable qu'une mission d'audit soit conduite dans les meilleurs délais, sur sa situation patrimoniale, industrielle et financière ainsi que sur sa stratégie dans l'environnement international des années à venir.

**Recommandation n°29 : Lancer une mission d'audit de valorisation du patrimoine scientifique et commercial du LFB et d'analyse de sa stratégie.**

### 3.2.5 Rapprocher les activités de référence, formation, et recherche en transfusion sanguine des structures hospitalo-universitaires

**La mission s'est interrogée sur le rôle et la place de l'INTS dans la filière du sang.** Depuis 2008, l'attribution des missions de l'INTS à différents organismes existants de la chaîne de la veille et de la sécurité sanitaires, ainsi que de la formation a été évoquée à plusieurs reprises, initialement dans le cadre de la RGPP, mais aussi en raison de préoccupations portant sur la gouvernance interne, la structure ayant été notamment dépourvue de tout conseil scientifique entre 2008 et 2013. A la suite d'une mission IGAS, une prorogation du GIP a été décidée fin 2012 pour une durée de cinq ans et un nouveau président a pris ses fonctions, sans que soit close la réflexion sur l'avenir de l'INTS à moyen terme.

**L'INTS assure des missions de référence, de recherche et de formation, dont le financement est assuré pour deux tiers par une subvention de l'assurance maladie,** et sans tutelle du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche. Un rapport IGAS de 2012 avait souligné l'intérêt d'un transfert, sans urgence et dans de bonnes conditions, de toute ou partie de l'activité relevant de l'INTS vers une structure hospitalo-universitaire. Cette organisation permettrait de conserver la transversalité entre recherche, référence et formation, indispensable car porteuse de qualité. Elle verrait perdurer un lieu d'expertise indépendant de l'opérateur unique (EFS), avec un risque moindre de fuite des compétences.

L'INTS participe à la formation des professionnels de la transfusion sanguine, médicaux et paramédicaux, via notamment des modules courts en e-learning. Agréé EPP et DPC, il organise des formations universitaires en lien avec des universités de Paris et Amiens, de type DU, DIU, Capacité ou DESC. En pratique, ces formations sont majoritairement assurées par des professionnels de l'EFS, l'INTS ayant surtout un rôle d'organisation et garantissant par cette externalisation la liberté des échanges et du partage d'expérience. Une telle indépendance de l'opérateur serait assurée en cas de transfert de l'activité formation à une structure hospitalo-universitaire. Un tel scénario s'avèrerait pertinent à plusieurs égards et devrait s'articuler avec une reconnaissance pour l'EFS des modules de formation continue qu'il assure déjà.

Les missions de référence recouvrent des analyses biomédicales (centre référence national pour les groupes sanguins, avec biothèque), un centre national de référence en virologie (VIH et hépatites), une évaluation des réactifs existants sur le marché, et des analyses d'empreintes génétiques. Cette activité de référence est intimement liée aux missions de recherche en transfusion sanguine, certaines équipes travaillant déjà en étroite association avec l'INSERM, le CNRS, et des pôles hospitalo-universitaires. La mission considère comme essentiel d'assurer l'individualisation et la valorisation de cette double activité recherche et référence, dans l'hypothèse d'un transfert vers une grande structure hospitalo-universitaire.

L'INTS ne joue aucun rôle dans le système d'hémovigilance, ni dans le domaine de la veille épidémiologique. Ces missions sont bien réparties entre les acteurs existants, et la veille épidémiologique fait déjà l'objet d'une recommandation plus haut dans le rapport.

Par ailleurs, l'INTS assure des missions déléguées sur les banques de sangs rares et des formations professionnelles continues non universitaires qui pourraient naturellement revenir à l'EFS.

**Recommandation n°30 : Anticiper le transfert à moyen terme (3 à 5 ans) vers une structure hospitalo-universitaire dédiée des activités de l'INTS.**



## RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

|   |  |
|---|--|
| <b>L'organisation de la filière doit être revue autour d'un Haut conseil de la filière du sang (HCFS)</b>                                   |  |
| 1   | Création d'un haut conseil de la filière du sang afin de favoriser l'adoption et la conduite des évolutions nécessaires de l'organisation et de la réglementation de la filière              |
| <b>Si la France doit préserver une exigence renforcée de sécurité de sa filière du sang, certaines adaptations sont souhaitables</b>        |  |
| 3   | Préserver la stricte séparation entre collecte et fractionnement, c'est-à-dire également la séparation institutionnelle entre EFS et LFB.  |
| 4   | Ne pas lever l'interdiction du don pour les mineurs.   |
| 5   | Saisir le Haut Conseil de la Filière du Sang de la question de l'éviction à vie des personnes transfusées.   |
| 6   | Renforcer la sécurité du don en faisant évoluer le questionnaire de l'orientation sexuelle vers le niveau de risque individuel du donneur.   |
| 7   | Elargir la composition du futur comité technique de l'hémovigilance de l'ANSM.   |
| 8   | Développer des contrôles ANSM inopinés sur les sites de l'EFS.   |
| 9   | Harmoniser les systèmes déclaratifs des effets indésirables pour améliorer l'identito-vigilance.   |
| 10  | Développer la veille épidémiologique des receveurs au moyen d'un suivi de cohorte.   |
| 11  | Renforcer la formation initiale et continue des prescripteurs en transfusion sanguine.   |
| 12  | Prenant en compte les études scientifiques convergentes, mettre fin au retrait de lots pour cause de détection de maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique.                                   |
| 13  | Saisir le Haut Conseil de la Filière du Sang sur la pérennisation de certaines normes de sécurité mises en œuvre en France, notamment pour les médicaments dérivés du sang.                  |
| <b>La France doit maintenir un objectif ambitieux d'autosuffisance en le complétant par un objectif de pluralité de l'offre de produits</b> |  |
| 14  | Développer un modèle de prévision des besoins en PSL.  |
| 15  | Intégrer dans le code de santé publique un objectif de pluralité de l'offre pour les MDS.  |
| 16  | Assurer la continuité et la pluralité de traitement aux malades dans les établissements de santé.  |
| 17  | Saisir le Comité National Consultatif d'Ethique de la problématique de l'immunisation des donneurs nécessaire à la production d'Ig anti D.   |
| 18  | Mettre en œuvre les recommandations du HCSP en matière de reprise de la production de plasma sécurisé par quarantaine.   |
| 19  | Anticiper la possible requalification en médicament du plasma SD en engageant des négociations avec un ou plusieurs laboratoires afin de construire un partenariat industriel et commercial. |
| 20  | Mettre en place un PHRC portant sur le plasma lyophilisé dans le secteur de l'anesthésie réanimation et développer une coopération entre EFS et CTSA dans ce sens.                           |
| <b>La France doit continuer de promouvoir les principes éthiques sur son marché</b>   |  |
| 21  | Créer un label éthique pour les MDS issus de plasma non rémunéré.  |
| 22  | Mettre en place une contribution sur les médicaments issus de plasma rémunéré.   |
| 23  | Confier à l'ANSM la mission de contrôle des déclarations d'origine du plasma des laboratoires.   |
| <b>Les enjeux de la stratégie industrielle de la filière doivent être au cœur de l'organisation de la filière</b>                           |  |
| 24  | Clarifier le statut juridique de l'EFS.  |
| 25  | Généraliser la délégation de tâches au sein des collectes.   |

|    |   |
|----|---|
| 26 | Poursuivre l'optimisation du réseau de collecte entre sites fixes et sites mobiles.   |
| 27 | Développer les collectes en partenariat avec des établissements de santé.   |
| 28 | Etudier le périmètre et la tarification des activités associées de l'EFS afin de les homogénéiser et de les rendre profitables. |
| 29 | Lancer une mission d'audit de valorisation du patrimoine scientifique et commercial du LFB et d'analyse de sa stratégie.        |
| 30 | Anticiper le transfert à moyen terme (3 à 5 ans) vers une structure hospitalo-universitaire dédiée des activités de l'INTS,     |

---

# LETTRE DE MISSION

## LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

### 4. REPRESENTANTS DE L'ETAT

#### **Cabinet du Premier Ministre**

Cécile COURREGES, conseiller santé et autonomie  
Pierre BACHELIER-ILTIS, conseiller affaires industrielles

#### **Cabinet de la ministre des affaires sociales et de la santé**

Denis MORIN, directeur de cabinet  
Olivier OBRECHT, conseiller, coordonnateur du pôle santé publique et sécurité sanitaire  
Pr Jérôme SALOMON, conseiller sécurité sanitaire

#### **Cabinet du ministre de l'économie et des finances**

Alexis KOHLER, directeur adjoint du cabinet  
Blaise RAPIOR, conseiller chargé de l'énergie, de la compétitivité et des politiques sectorielles,  
Cédric O, conseiller chargé des relations avec le Parlement et des affaires réservées,  
Maëva LEVEL, conseillère parlementaire

#### **Cabinet du ministre du redressement productif**

David LEBON, Conseiller parlementaire,  
Michaël DUDRAGNE, attaché parlementaire,  
Tahar MELLITI, conseiller innovation et nouvelle économie industrielle  
Frédéric ROTHENBURGER, conseiller en charge de l'Agence des participations de l'Etat

#### **Cabinet du ministre du budget**

Pierre PRIBILE, conseiller  
Jules BOYADJIAN, conseiller parlementaire

#### **Ministère des affaires sociales et de la santé**

##### **Direction générale de la santé (DGS)**

Jean Yves GRALL, Directeur général  
Marie FAVROT, Directrice générale adjointe  
Catherine CHOMA, sous-directrice de la politique des produits de santé et de la qualité des pratiques et des soins

##### **DGOS**

Pr Christian THUILLEZ, conseiller du directeur général  
Dr Valérie SALOMON, conseillère du directeur général

##### **Direction de la sécurité sociale (DSS)**

Katia JULIENNE, sous-directrice du financement du système de soins

##### **Inspection générale des affaires sociales (IGAS)**

Pierre ABALLEA, inspecteur des affaires sociales  
Marine JEANTET, inspectrice des affaires sociales  
Anne Carole BENSADOU, inspectrice des affaires sociales

##### **Agence Régionale de Santé**

Claude EVIN, Directeur général ARS Ile de France  
Dr Benoit ELLEBOODE, Correspondant ARS Midi Pyrénées

**Ministère de l'Economie et des Finances****Direction du Budget**

Gautier BAILLY, Sous-directeur  
Camille PERRAN, Chef de bureau  
Nicolas NOIRIEL, chef du bureau santé et comptes sociaux

**Agence des participations de l'Etat (APE)**

David AZEMA, Directeur général  
Thomas GOSSET, Chef du bureau DB1 - EDF et autres participations  
Emeric JANNET, chargé d'affaires

**Ministère du Redressement productif****Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services (DGCIS)**

Pierre ANGOT, sous-directeur de l'industrie de santé, de la chimie et des nouveaux matériaux

**5. L'UNION EUROPEENNE****Représentation permanente de la France auprès de l'Union européenne**

Vincent HOUDRY, conseiller santé

**Direction générale SANCO (santé et consommateurs) de l'Union européenne**

Dominik SCHNICHEL, chef d'unité D4  
Markus KLAMERT, juriste

**6. LES ACTEURS DE LA FILIERE****Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB)**

Christian BECHON, Président directeur général

**Etablissement français du sang (EFS)**

François TOUJAS, Président  
Nicole COUDURIER, conseillère du Président  
Nicolas BONDONNEAU, Directeur Général Délégué Stratégie, évaluation et prospective  
Yves CHARPAK, Directeur des études et de la prospective  
Serge DOMINIQUE, Délégué général FO

**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)**

Pr Dominique MARANINCHI, Président  
Nicolas FERRY, Directeur des thérapies innovantes, des produits issus du corps humain et des vaccins

**Institut national de la transfusion sanguine (INTS)**

Pr Jean Paul VERNANT, Président du conseil d'administration  
Pr Jean jacques LEFRERE, Directeur

**Institut National de Veille Sanitaire (InVS)**

Françoise WEBER, directrice  
Josiane PILLONEL, épidémiologiste au département des maladies infectieuses-unité VIH/Sida, hépatites B et C

**Conférence des coordonnateurs régionaux d'hémovigilance**

Mme LAPEGUE, présidente, M. CABRE

**Comité Economique des produits de santé (CEPS)**

Dominique GIORGI, directeur

**Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA)**

Dr Anne SAILLIOL, directrice

**Agence de biomédecine**

Emmanuelle PRADA BORDENAVE, Directrice générale

## 7. **LES ASSOCIATIONS ET AUTRES**

**Association française des hémophiles**

Thomas SANNIE, Président

**Fédération française des donneurs de sang bénévoles (FFDSB)**

Alain GAZO, Président

Michel MONSEILLER, Vice-président

**Don du sang La poste France telecom**

Michel MONSEILLER, Président

**Association des donneurs de la sncf**

Sylvain CALLEY, secrétaire général

René MARAND, responsable de la communication

**Medethic**

Dr Bernard Marie DUPONT, président

**Association IRIS**

Martine REMBERT, Déléguée générale

**Association ADAAT Alpha 1 France**

Sandrine LEFRANCOIS, présidente (et vice présidente de la fédération européenne Alfa Europe)

**Expert**

Pr Alain FISHER, service d'Immunologie Hématologie pédiatrique à l'hôpital Necker-enfants

**Croix Rouge Française**

Jean-François RIFFAUD, directeur de la communication

**Fédération LGBT (Lesbiennes, Gays, Bi et Trans de France)**

Nicolas GOUGAIN, président

**Gay Lib**

Cyril CHEVREAU, chargé de mission

**Collectif 25 000 donneurs**

Frédéric PECHARMAN, président

**Homosexualité Et Socialisme HES**

Denis QUINQUETON, président

**Fédération hospitalière de France (FHF)**

René CAILLET, responsable de l'organisation sanitaire et médico-sociale

**Fédération de l'hospitalisation privée (FHP)**

Jean-Loup DUROUSSET, président

Anthony FREMONDIRE, directeur du développement et des affaires institutionnelles

**Fédération des Etablissements Hospitaliers et d'Aide à la Personne (FEHAP)**

Dr Catherine REA, coordonnateur du Pôle santé-social

David CAUSSE, directeur du secteur sanitaire

Dr Guillaume SEVRE, hôpital Saint Joseph

**Uniha**

Bruno CARRIERE, Directeur

Julie BOURGUEIL, Directrice adjointe

Philippe PIN, directeur des achats aux Hospices Civils de Lyon

Aude BARBIER, chef de projet centrale UniHA

**Comité consultatif national d'éthique (CCNE)**

Jean-Claude AMEISEN, Président

**International Plasma Fractionation Association (IPFA)**

Françoise ROSSI, directrice des affaires scientifiques et réglementaires

**European Blood Alliance (EBA)**

Dr Gilles FOLLEA, directeur

## 8. LES LABORATOIRES

**Octapharma**

Marie-Christine BORRELLY, directrice général d'Octapharma France –

Dr Damien BARROIS, directeur Médical et Business Développement Hémophilie France

**Baxter**

Olivier GRUMEL, directeur des affaires publiques

Philippe MENDELS-FLANDRE, directeur de la division Bioscience

**CSL Behring**

Franck PUGET, Directeur Général

**Société Cerus**

Cécile FORT, directrice France

Philippe RAFFIN, dirigeant de la communication

## 9. LA TABLE-RONDE DE GRENOBLE

Dr Dominique LEGRAND, directrice régionale EFS Rhône-Alpes

Dr Olivier GARRAUD, directeur régional EFS Auvergne Loire

Michèle SOULIER, présidente FFDSB Rhône Alpes

Jean Pierre BASSET, FFDSB Valence

Mme Barbier, FFDSB Isère

Dr Chrystelle MORAND, directeur EFS de Grenoble

Bernard Schweizer, FFDSB et ancien Directeur de l'EFS de Grenoble

Mme Delphine GORODETZKY, médecin référente hémovigilance ARS Rhône Alpes  
M. Jean-François JACQUEMET, délégué départemental de l'Isère ARS Rhône Alpes  
Dr Patricia POUZOL, correspondant d'Hémovigilance CHU de GRENOBLE