



Inspection générale
des affaires sociales
RM2010-089P

Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français

**RAPPORT DEFINITIF
TOME I**

Établi par

Dr. Pierre ABALLEA

Jean-Luc VIEILLERIBIERE

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

Avec la participation de
Marguerite COSTA de BEAUREGARD
(stagiaire)

- Novembre 2010 -

Le présent rapport porte sur les acteurs de la filière française des produits sanguins, principalement : Etablissement français du sang (EFS), Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB), Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et Direction générale de la santé (DGS). Sa rédaction finale tient compte de leurs remarques formulées au vu du rapport provisoire qui leur avait été adressé.

Cet exemplaire contient ce rapport final dans sa version intégrale, exceptés certains paragraphes et annexes touchant au secret industriel et commercial protégé par la loi, qui ne sont pas communicables: il s'agit de données économiques, financières, industrielles et commerciales du Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB).

Sommaire

INTRODUCTION.....	9
PARTIE I: EVOLUTION DE L’OFFRE ET DE LA DEMANDE DE PRODUITS SANGUINS EN FRANCE	13
1. LA FRANCE SE CARACTERISE PAR UN NIVEAU DE COLLECTE RELATIVEMENT BAS, INSUFFISANT POUR COUVRIR SA FORTE CONSOMMATION DE MEDICAMENTS PLASMATIQUES	13
1.1. <i>Le nombre de donneurs par habitants, le nombre de dons de sang total et de plasma d’aphérèse et les volumes collectés sont plus bas que dans les pays voisins.</i>	13
1.2. <i>La demande est très variable d’un pays à l’autre, plus faible en France pour les produits sanguins labiles et plus élevée pour les médicaments dérivés du sang</i>	14
1.3. <i>La demande de plasma pour fractionnement adressée à l’EFS n’a pas crû aussi rapidement que le marché français des immunoglobulines car le LFB a perdu des parts de marché.....</i>	15
2. DES FACTEURS D’ACCROISSEMENT DES BESOINS EN SANG EXISTENT ET L’EVALUATION DU BON USAGE DES PRODUITS SANGUINS DOIT ETRE RENFORCEE	15
2.1. <i>La maîtrise des prescriptions de produits sanguins labiles, globalement satisfaisante, devrait être mieux suivie et confortée.....</i>	15
2.2. <i>L’évaluation et le contrôle du bon usage des immunoglobulines doivent être renforcés....</i>	17
2.3. <i>La croissance de la consommation des immunoglobulines restera élevée en France au cours des prochaines années, et accélérera encore si une indication sur la maladie d’Alzheimer obtient une AMM.....</i>	20
3. LA CROISSANCE ATTENDUE DE LA DEMANDE EN MEDICAMENTS DERIVES DU SANG IMPLIQUE DE CONTINUER A GAGNER EN PRODUCTIVITE ET A COLLECTER DAVANTAGE PAR PLASMAPHERESE21	
3.1. <i>Les actions de régulation ne peuvent au mieux que contribuer à ralentir la croissance</i>	21
3.2. <i>L’amélioration du rendement d’extraction pourrait contribuer à réduire les besoins à long terme.....</i>	21
3.3. <i>L’accroissement des prélèvements par aphérèse est indispensable</i>	21
PARTIE II: SECURITE, ETHIQUE, AUTOSUFFISANCE: DES PRINCIPES EN TENSION, A HIERARCHISER.....	25
1. LE PRINCIPE D’AUTOSUFFISANCE A UNE PORTEE VARIABLE ET, CONCERNANT LES MEDICAMENTS DERIVES DU PLASMA, RELATIVE	25
1.1. <i>La question de la rareté se pose différemment pour les produits sanguins labiles et pour les médicaments dérivés du sang.....</i>	25
1.2. <i>Les contraintes concurrentielles différentes ne confèrent pas la même portée à l’autosuffisance selon les types de produits</i>	27
2. L’EXIGENCE ETHIQUE, PARTICULIEREMENT AFFIRMEE EN FRANCE, A DES INTERACTIONS FORTES AVEC L’OBJECTIF D’AUTOSUFFISANCE	28
2.1. <i>L’exigence de gratuité du don est particulièrement affirmée en France.....</i>	29
2.2. <i>L’éthique milite en faveur de l’autosuffisance mais ne la facilite pas.....</i>	30

2.2.1. L'objectif d'autosuffisance apparaît comme un corollaire logique du principe éthique.....	30
2.2.2. L'objectif d'autosuffisance pourrait entrer en tension avec l'exigence éthique en cas de demande fortement accrue.	30
2.3. <i>L'origine éthique des produits sanguins s'inscrit plus dans les principes et les autorisations accordées que dans leur contrôle.....</i>	31
2.4. <i>L'essentiel des médicaments dérivés du sang commercialisés en France est issu de la collecte éthique française ou européenne</i>	33
2.5. <i>Une labellisation du plasma éthique au niveau européen pourrait, sous certaines conditions, contribuer à rééquilibrer la répartition entre les différents types de collecte.....</i>	35
3. LA SECURITE DES DONNEURS ET DES RECEVEURS DOIT PRIMER, EN ARBITRANT PARFOIS ENTRE PLUSIEURS DIMENSIONS DE CETTE MEME EXIGENCE.	36
3.1. <i>La maîtrise du risque receveur doit mettre en balance les risques connus et les incertitudes</i>	36
3.1.1. Le traitement du risque prion illustre les diversités d'approche en Europe même....	37
3.1.2. L'origine non rémunérée du sang n'est pas actuellement considérée par les autorités sanitaires, comme un facteur déterminant de sécurité pour le don de plasma	40
3.1.3. Une part du coût du plasma est liée à des exigences de sécurité spécifiquement françaises	41
3.2. <i>Le plan d'action de réduction des risques donneurs est engagé sans réduction de la croissance des plasmaphèreses</i>	42
3.2.1. Le plan d'action destiné à réduire le risque d'accidents graves pour les donneurs de plasmaphérèse est très largement engagé	42
3.2.2. Mais le nombre de prélèvements et les volumes collectés par aphérèse se sont accrus encore durant cette période.....	43

PARTIE III : L'ECONOMIE DE LA FILIERE DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG

1. LES OBJECTIFS ET LES CONTRAINTES DE LA FILIERE DOIVENT ETRE MIS EN PERSPECTIVE D'UN FORT CONTEXTE CONCURRENTIEL INTERNATIONAL.....	45
1.1. <i>Sur un marché en croissance rapide, la filière éthique française est en concurrence avec un modèle commercial de plus en plus intégré et concentré.....</i>	45
1.2. <i>Quelle portée conférer à l'objectif « d'autosuffisance » dans ce contexte ?.....</i>	46
2. UN OBJECTIF D'AUTOSUFFISANCE MEME RELATIVE SUPPOSE UN FRACTIONNEMENT COMPETITIF, UNE COLLECTE EFFICIENTE ET UNE FORTE ATTENTION AU DON.....	47
2.1. <i>Le prix de cession du plasma de l'EFS au LFB ne doit ni pénaliser ni avantager ce dernier par rapport à ses concurrents.....</i>	47
2.2. <i>L'EFS doit réorganiser la plasmaphérèse pour la rendre nettement plus efficace qu'actuellement</i>	48
2.2.1. Réviser l'organisation de la collecte autour du lit du donneur	49
2.2.2. Adapter le réseau de collecte lui-même.....	49
2.3. <i>L'autosuffisance ne pourra être efficacement poursuivie que si des donneurs se mobilisent régulièrement pour de la plasmaphérèse.....</i>	51
2.3.1. Le canal unique de collecte est un atout que l'EFS et les associations de donneurs doivent réussir à faire évoluer.....	51
2.3.2. L'articulation de l'évolution nécessaire du LFB avec les attentes des donneurs français doit être gérée avec attention.....	52
3. LE SUIVI ECONOMIQUE DE LA FILIERE DOIT ETRE RENFORCE.....	54
3.1. <i>En France, la DGS doit organiser un suivi partagé des données économiques de la filière</i>	54

<i>3.2. Une mobilisation des collecteurs éthiques en Europe est souhaitable pour mieux faire face à la concurrence</i>	<i>55</i>
LETTRE DE MISSION.....	57
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES.....	59
SIGLES UTILISES.....	63

Introduction

- [1] Le sang humain permet de produire deux catégories de produits à finalité thérapeutique :
- les produits sanguins labiles (PSL) qui ont une durée de conservation limitée (plasma frais congelé, concentrés de globules rouges, et plaquettes) sont utilisés pour les transfusions de patients. 500 000 patients en sont bénéficiaires chaque année.
 - les médicaments dérivés du sang appelés également produits sanguins stables parce qu'ils ont un délai de péremption plus long de plusieurs années. Ces médicaments dérivés du sang sont extraits par fractionnement des protéines plasmatiques ; les principales classes sont les immunoglobulines, les facteurs de coagulation et l'albumine. 500 000 patients en seraient également bénéficiaires chaque année.
- [2] Les composants sanguins du sang humain - globules rouges, plaquettes, plasma - peuvent être obtenus de deux façons, soit par séparation à partir de don de sang total, soit spécifiquement pour eux-mêmes, par aphérèse (ce procédé consistant à réinjecter au donneur les composants que l'on ne souhaite pas prélever). Pour un même donneur, l'aphérèse simple de globules rouges ne peut être effectuée que deux fois par an, le don de sang total quatre fois par an pour les femmes, six fois pour les hommes au maximum, car la reconstitution de la teneur sanguine en globules rouges nécessite du temps. En revanche, le plasma seul peut être prélevé beaucoup plus fréquemment (jusqu'à 24 fois par an en France), compte tenu de sa reconstitution très rapide.
- [3] L'approvisionnement du marché français en produits sanguins stables est soumis à plusieurs exigences :
- Il existe tout d'abord une exigence de sécurité renforcée après la crise du sang contaminé des années 1980-90, qui a conduit à la séparation institutionnelle des opérateurs actuels de la transfusion et à l'unification du contrôle : l'établissement français du sang (EFS) est chargé de la collecte du sang, le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB) s'occupe du fractionnement et de la production de médicaments dérivés du sang, enfin l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) veille au contrôle de la sécurité et de la traçabilité des produits sanguins. Le LFB qui a le monopole du plasma issu de la collecte de l'EFS, et doit en contrepartie alimenter le marché français de manière prioritaire.
 - A cela s'ajoute une exigence éthique : le don de sang est bénévole, volontaire et non-rémunéré. La première loi relative à la transfusion en 1952 a posé ce principe, qui a été réaffirmé en 1993 et en 1998. La promotion du don de « sang éthique » s'inscrit dans le principe plus large de non-commercialisation du corps humain. L'Union européenne, s'appuyant en cela sur le Conseil de l'Europe, prône le caractère éthique du don et appelle les différents pays membres à favoriser des politiques d'autosuffisance. De cette exigence éthique découle une recherche de l'autosuffisance afin de garantir l'approvisionnement de l'ensemble des besoins français à partir de la collecte réalisée en France. En cas d'insuffisance de la production française, le recours à des produits issus du don éthique collecté dans d'autres pays, est privilégié.
 - Enfin, l'approvisionnement du marché français en produits sanguins est soumis à une exigence de respect du cadre communautaire. Les médicaments dérivés du sang sont des médicaments soumis au régime des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM). Les médicaments issus de source éthique obéissent au régime de droit commun des AMM, soit une autorisation sans limite de durée après une évaluation à cinq ans ; en revanche, les médicaments issus de dons rémunérés se voient accorder par l'AFSSAPS des autorisations à titre dérogatoire de deux ans renouvelables, en fonction de l'état du marché. Il convient

de noter que les médicaments issus de dons rémunérés peuvent bénéficier du droit commun s'ils sont enregistrés par la procédure centralisée européenne.

- [4] Comme dans la plupart des pays européens collectant du sang non rémunéré, la production de plasma provient principalement du plasma issu de dons de sang total. Le complément est issu de plasma d'aphérèse. Les volumes prélevés en sang total dépendent principalement des besoins en concentrés de globules rouges. Or ces besoins croissent moins vite que les besoins totaux en plasma, ce qui nécessite de recourir de façon accrue au plasma d'aphérèse.
- [5] Depuis le début des années 2000, le LFB a fortement augmenté ses demandes de plasma à l'EFS : la croissance a été de 22% entre 2005 et 2008. Dans le cadre d'un « Plan Plasma », l'EFS s'était engagé à augmenter ses livraisons de plasma au LFB.
- [6] La mise en œuvre du « Plan Plasma » a rencontré plusieurs contraintes :
- Tout d'abord, l'objectif de croissance s'est heurté aux impératifs de sécurité. Plusieurs dysfonctionnements récents, dont deux ayant abouti à des arrêts cardiaques chez des donneurs par apherèse et un au décès d'une donneuse en septembre 2009, ont conduit à réinterroger les pratiques et organisations dans le réseau de collecte de l'EFS ;
 - Par ailleurs, le développement de la plasmaphérèse nécessaire à cet accroissement des volumes aggrave le déficit de l'EFS. Le coût de revient unitaire du plasma d'aphérèse s'élève à plus de 250 €/l alors que l'Etat a rapproché ces dernières années les tarifs de cession au LFB des prix pratiqués dans les échanges internationaux (de l'ordre de 100€/litre). Le déficit lié à l'activité de plasmaphérèse pour fractionnement représentait 25M€ en 2008.
- [7] La présente mission s'inscrit dans la continuité de deux missions récentes portant sur les opérateurs de la transfusion sanguine en France. La première mission a été conduite au premier semestre 2009 dans le cadre d'un audit « opérateurs » de la révision générale des politiques publiques (RGPP) sur l'EFS. Les recommandations qui en ont été tirées appuyaient le développement du plan plasma en insistant sur la nécessité de renforcer l'efficacité de cette filière, notamment sur la partie collecte, tout en conservant un haut niveau de sécurité pour ces produits sensibles. Une seconde mission a été diligentée en octobre-novembre 2009 sur les causes du décès de la donneuse de plasma ; elle a abouti à suspendre le rythme de montée en charge du plan plasma pendant la mise en œuvre des mesures correctrices.
- [8] Un contrat de performance est en cours de signature entre l'Etat et l'EFS et s'appuie sur les recommandations issues du premier audit (RGPP). Il suspend, en matière de plasma pour fractionnement, les objectifs d'efficacité et leurs indicateurs aux conclusions du présent rapport.
- [9] Les objectifs sont les suivants :
- La mission est chargée d'apprécier les écarts existants ou potentiels entre l'offre et la demande de médicaments dérivés du sang en France et les possibilités de réduire le risque d'écart, soit en renforçant l'exigence de justification des prescriptions, soit en promouvant la collecte.
 - Dans la continuité des précédentes missions IGAS suite aux incidents de prélèvement au sein de l'EFS, elle doit évaluer les conditions de mise en œuvre du plan de croissance de l'activité plasma EFS-LFB au regard de la sécurité de la chaîne de prélèvements sanguins.
 - Elle doit contrôler la traçabilité des produits issus des collectes nationales et internationales approvisionnant le marché français, au regard des garanties d'utilisation du sang issu de collecte éthique. L'objectif est de « déterminer les règles de transparence permettant de garantir pour les pouvoirs publics la compatibilité des objectifs de collecte sur le marché français avec les enjeux de sécurité et la traçabilité des produits sanguins ».
 - Elle doit enfin proposer « les principaux éléments d'organisation et de financement de nature à garantir le maintien d'une autosuffisance assise sur le don éthique et garantissant tant la sécurité que l'équilibre économique des opérateurs français ».

- [10] Pour mener ces travaux, la mission a sollicité les différents opérateurs ou administrations concernés (EFS, LFB, INTS, Direction générale de la santé, Agence des participations de l'Etat, Direction générale de la compétitivité, de l'industrie et des services, Direction de la sécurité sociale, Direction générale de l'offre de soins, AFSSAPS) et le Comité économique des produits de santé. Elle a rencontré la Fédération française des donneurs de sang bénévoles et mené un entretien téléphonique avec le président de la Fédération internationale des organisations de donneurs de sang. Elle a sollicité l'expertise de l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation, l'expérience de l'Agence générale des équipements et des produits de santé (AGEPS) en tant qu'acheteur de médicaments dérivés du sang pour l'AP-HP. Elle a recueilli l'avis d'experts sur des aspects relatifs à la consommation de médicaments dérivés du sang ou sur des points juridiques. Enfin, la mission a pu échanger avec des membres de la mission d'audit de l'EFS (IGF, IGAS, Consultants).
- [11] La mission a pu disposer de documents fournis par l'INTS, l'EFS ou le LFB relatifs au contexte international de la filière. En outre, elle a pu se rendre en Allemagne, où elle a rencontré des représentants du Paul-Ehrlich Institut (homologue de l'AFSSAPS) et de la Croix-Rouge de Bade-Wurtemberg-Hesse, et aux Pays-Bas où elle a mené des entretiens avec Sanquin (fondation privée assurant le monopole de la collecte et du fractionnement), des représentants des donneurs et des fonctionnaires du Ministère de la Santé ; elle a pu avoir des échanges avec les autorités de contrôle. La mission a également rencontré le responsable du réseau européen des laboratoires exerçant les contrôles officiels des médicaments au sein du Conseil de l'Europe qui agit en la matière pour le compte de l'Union européenne. La mission a eu un échange téléphonique avec la Commission européenne (DG SANCO). Elle a également recueilli des éclairages lors de la conférence internationale des protéines plasmatiques qui s'est tenue à Berlin les 16-17 mars 2010, où s'exprimaient notamment des représentants des associations de patients. L'Australie et la Belgique ont consacré dans les années récentes des rapports traitant des problématiques soulevées par la mission, auxquels celle-ci a donc pu se référer. Elle a rencontré l'un des auteurs du rapport sur l'autosuffisance en Belgique.
- [12] La première partie du rapport décrit l'évolution de la consommation des produits sanguins labiles et stables ces dernières années en France et à l'international (principalement en Europe). Elle s'interroge sur le bien fondé de cette croissance et sur l'efficacité des outils de régulation mis en place. La seconde partie rappelle l'impact sur la filière des exigences de sécurité, d'éthique et d'autosuffisance et des interactions entre ces différents objectifs.
- [13] La troisième partie traite de l'économie de la filière des médicaments dérivés du sang et des adaptations nécessaires pour mieux garantir dans la durée sa capacité à assurer une relative autosuffisance dans le cadre éthique.

Partie I : Evolution de l'offre et de la demande de produits sanguins en France

1. LA FRANCE SE CARACTERISE PAR UN NIVEAU DE COLLECTE RELATIVEMENT BAS, INSUFFISANT POUR COUVRIR SA FORTE CONSOMMATION DE MEDICAMENTS PLASMATIQUES

[14] Tant la collecte de sang total que celle du plasma apparaissent plus faibles en France que dans la plupart des pays de développement comparable.

1.1. Le nombre de donneurs par habitants, le nombre de dons de sang total et de plasma d'aphérèse et les volumes collectés sont plus bas que dans les pays voisins.

[15] En France, le nombre de donneurs a faiblement augmenté dans la décennie 2000 : il est passé de 1,36 millions en 2001 à 1,65 millions en 2008. Ceci reste faible (environ 26 donneurs pour 1000 habitants) au regard d'autres pays européens (*Cf. Annexe IA*).

[16] Le niveau de don de sang total, qui alimente à la fois les besoins en produits sanguins labiles et une partie des besoins en plasma est variable en Europe : de 36 dons pour mille habitants en France à 34 dons aux Pays bas, il est de 50 dons en Suède, 53 dons en Belgique, 60 dons en Allemagne et Autriche, et 66 dons au Danemark.

[17] Le nombre de dons de plasma par aphaérèse est en 2008, au niveau de 1993, avec seulement 3,7 plasmaphérèses/1000 habitants. La demande de plasma est croissante tant pour le fractionnement que, plus récemment, pour le plasma thérapeutique :

- La collecte pour le plasma thérapeutique, d'environ 72 000 litres en 2008 et 81 500 litres en 2009 croît de 8 à 10% par an ces dernières années. Cette évolution est récente. La collecte est passée de 252 348 à 370 738 poches, soit une croissance annuelle moyenne de 4,4% sur dix ans. La croissance est nettement plus marquée depuis 2007 : elle est supérieure à 5% et atteint 13% en 2009 par rapport à 2008. Cette collecte est réalisée uniquement par aphaérèse en France.
- L'EFS a livré au LFB 767 500 litres de plasma en 2008¹ soit environ 12 litres de plasma pour 1000 habitants, contre 17 pour les Pays bas ou 30 pour l'Allemagne et près de 45 pour l'Autriche. Une partie du besoin accru de plasma pour fractionnement est satisfaite grâce à l'accroissement de la demande de concentrés de globules rouges qui ré-augmente régulièrement depuis les années 2000 (*cf. Infra*). Ce besoin en globules rouges est en effet servi principalement par la croissance des prélèvements de sang total ce qui augmente mécaniquement les quantités de plasma produites. Mais cette source ne suffit plus et doit être complétée par la collecte par aphaérèse : la part de la plasmaphérèse n'a cessé d'augmenter depuis 2002, passant de 3% des volumes collectés pour le LFB en 2002, à 12% en 2005 et enfin 20% en 2009².

¹ Source : LFB

² Source : LFB

[18] Le nombre de donneurs, de dons, le type de dons (aphérèse ou non) pratiqués, les volumes collectés et leur destination varient d'un pays à l'autre. Dans certains pays, l'indemnisation des donneurs joue un rôle important. Une indemnisation forfaitaire des donneurs de sang total ou d'aphérèse est pratiquée en Allemagne et en Autriche. Ces pays présentent des niveaux très élevés de collecte par plasmaphérèse, combinés avec un nombre relativement important de donneurs de sang total et plus d'exportation. Les autres pays d'Europe occidentale ont exclusivement recours à des dons non indemnisés, même si des remboursements non forfaitaires de frais de transports sont possibles, à la demande.

1.2. La demande est très variable d'un pays à l'autre, plus faible en France pour les produits sanguins labiles et plus élevée pour les médicaments dérivés du sang

[19] Le système de santé français reste un faible consommateur de produits sanguins labiles au regard des consommations des pays disposant d'un système de santé comparable.

[20] La consommation annuelle française de concentrés de globules rouges (CGR) reste, malgré une reprise récente, dans la moyenne inférieure des consommations européennes : 33,9 CGR pour 1000 habitants. Les consommations des pays de développement comparable sont comprises entre 35 et 55. Le Royaume-Uni consomme 37,2 CGR pour mille habitants ; le Danemark est le plus fort consommateur avec 60 CGR pour mille habitants³.

[21] Ces niveaux de consommation plutôt bas en France sont également observés pour les autres produits sanguins labiles : la consommation des plaquettes et du plasma thérapeutique reste basse au regard des autres pays de l'échantillon de l'European Blood Alliance (EBA)⁴ :

- 4,9 unités de plasma thérapeutique pour 1000 habitants contre 24 pour les pays les plus prescripteurs et 5 pour les plus faibles prescripteurs ;
- 3,8 unités plaquettaires pour 1000 habitants contre 6 pour les pays les plus prescripteurs et 2 pour les plus faibles prescripteurs.

[22] Cet écart avec les autres pays européens tend à se réduire depuis 2004 en raison d'une croissance annuelle de l'ordre de 4 à 5% de la consommation des concentrés de globules rouges et de 8-10% du plasma thérapeutique.

[23] La demande croissante des établissements de santé a été accompagnée d'un accroissement à due concurrence de la collecte par l'EFS et il n'y a pas eu de rupture d'approvisionnement malgré quelques périodes ponctuelles de tension sur les stocks. Le pays est resté en permanence autosuffisant en matière de produits sanguins labiles.

[24] Par contre, la consommation des médicaments dérivés du sang, notamment des immunoglobulines qui tirent la demande en plasma, est plus élevée en France que dans les autres pays ; elle continue par ailleurs à croître à un rythme annuel très soutenu (+ de 10%). La consommation française d'immunoglobulines était l'une des plus élevées en Europe en 2005 : 58,7 g pour mille habitants pour une moyenne européenne à 30,8 g. Elle a continué à croître sur un rythme soutenu entre 2005 et 2008 : + 36% soit plus que la croissance mondiale. Elle est de 79,3 g pour mille habitants en 2008, ce qui la place au quatrième rang des pays les plus forts consommateurs en Europe.

[25] Il existe une hétérogénéité des consommations entre les différents pays qui repose sur des pratiques de prescriptions très variables et inégalement régulées.

³ EFS Données Europe Rapport direction des affaires internationales septembre 2009.

⁴ Données EBA 2007-2008. Ibidem cit.

1.3. *La demande de plasma pour fractionnement adressée à l'EFS n'a pas crû aussi rapidement que le marché français des immunoglobulines car le LFB a perdu des parts de marché*

- [26] Pour satisfaire ce niveau élevé de consommation en croissance rapide, la demande du LFB à l'EFS s'est accrue depuis le début des années 2000 (cf. *Annexe 1A*).
- [27] La France n'a pas connu de rupture d'approvisionnement prolongée en matière de médicaments dérivés du sang, mais plusieurs périodes de tension ayant entraîné des alertes sur certains produits notamment en 2006 (immunoglobulines) et 2008 (immunoglobulines en mai ; fibrinogène en novembre). Le dispositif d'anticipation et de gestion mis en place par la DGS sous la responsabilité de l'AFSSAPS en 2003 a globalement permis de faire face à ces tensions, mais des hausses de prix n'ont pu être évitées en 2006.
- [28] Les concurrents du LFB ont également bénéficié de cette croissance du marché français, les établissements de santé pouvant s'approvisionner auprès du fractionneur de leur choix. La part de marché du LFB pour les immunoglobulines polyvalentes est en baisse continue depuis plusieurs années.
- [29] Cette érosion n'a pas été due à l'incapacité de l'EFS à fournir les quantités de plasma requises⁵, mais à des difficultés du LFB à maintenir sa part de marché du fait de contraintes de capacité de production ou de retard galénique, pour certains produits, sur ses concurrents.
- [30] Il convient dans un premier temps de s'interroger sur le bien fondé de cette croissance avant d'examiner les modalités de la satisfaire.

2. DES FACTEURS D'ACCROISSEMENT DES BESOINS EN SANG EXISTENT ET L'EVALUATION DU BON USAGE DES PRODUITS SANGUINS DOIT ETRE RENFORCEE

2.1. *La maîtrise des prescriptions de produits sanguins labiles, globalement satisfaisante, devrait être mieux suivie et confortée*

- [31] La prescription des PSL est une prescription médicale qui comme toute prescription implique de mettre en balance ses bénéfices et ses risques pour chaque patient. Il s'y ajoute des contraintes particulières liées à l'origine des produits sanguins, qui entraîne des risques tant pour les receveurs que pour les donneurs, et à la rareté relative de la ressource. Ces principes ont été fortement rappelés à l'occasion de la crise du sang contaminé et énoncés comme principes de bonne prescription dans la circulaire DH/DGS/3B/47 du 15 janvier 1992⁶. Ils emportaient notamment de :
- ne prescrire que ce dont le receveur a besoin et avec mesure. Prévoir les produits les plus adaptés aux malades en évitant les indications qui ne sont pas strictement justifiées ;
 - rechercher la sécurité maximum pour le receveur (auquel on fait courir des risques potentiels), mais aussi s'assurer du respect du donneur en évitant de gaspiller son don.

⁵ De 2001 à 2006, l'EFS a toujours fourni plus de plasma non spécifique que l'objectif qui lui était assigné par le LFB. En 2007 et 2008, elle a atteint l'objectif à 99,8% (soit un écart inférieur à 2000 litres sur environ 700 000 litres à fournir). En 2009, elle n'a atteint que 98% de l'objectif ce qui représente 14 500 litres manquants sur les 810 000 litres demandés par le LFB.

⁶ Circulaire DH/DGS/3 B n° 47 du 15 janvier 1992 relative au suivi de la sécurité transfusionnelle entre les établissements de transfusion sanguine et les établissements de soins.

- [32] La cession des produits sanguins labiles dans les établissements de santé ne dépend pas des mécanismes de mise sur le marché propres aux médicaments. Elle fait toutefois l'objet d'un visa réglementaire de la DGS qui publie régulièrement, après avis de l'AFSSAPS, la nature des produits utilisables et fixe leur prix de cession.
- [33] Les études préalables à cet encadrement sont principalement centrées sur la qualité et la sécurité des produits plus que sur leur efficacité, contrairement aux exigences demandées pour les médicaments. Les preuves de l'efficacité des produits sanguins labiles reposent sur l'expérience des prescripteurs et peu d'études étayent avec un niveau de preuve solide les indications (*cf. Annexe 1C*).
- [34] Les prescripteurs disposent cependant d'un corpus important de recommandations professionnelles de bonnes pratiques en France, voire, s'agissant des plasmas congelés, d'un encadrement réglementaire des indications thérapeutiques depuis 1991. L'ensemble des recommandations actuelles établies par l'AFSSAPS et la HAS ont été publiées en 2002-2003. La croissance actuelle, tant des concentrés de globules rouges que des plasmas thérapeutiques, nécessiterait de réactualiser les recommandations afin d'intégrer, en tant que de besoins, les nouvelles pratiques qui se font jour.

Recommandation n°1 Actualiser les recommandations de 2003 sur les nouveaux schémas de prescription, notamment pour le plasma thérapeutique (AFSSAPS/HAS).

- [35] Cette actualisation sera d'autant plus pertinente qu'elle pourra s'appuyer sur une connaissance fine des pratiques. La première faiblesse notable est l'absence de dispositif de suivi régulier des pratiques professionnelles en matière de prescription, à l'image de ce qui a été réalisé pour les immunoglobulines (*cf. Infra*). Les études de ce type, telles que celle réalisée par la Société française de transfusion sanguine, sont rares. Elles témoignent d'une maîtrise satisfaisante des indications des praticiens interrogés s'agissant des produits sanguins labiles. Toutefois les prescriptions peuvent être inappropriées qualitativement (connaissance des différents types de produits disponibles) ou quantitativement tant par excès que par défaut.

Recommandation n°2 Développer en routine un système de surveillance des prescriptions de produits sanguins labiles dans les établissements de santé en s'appuyant notamment sur la méthodologie d'enquête un jour donné, développée par la SFTS (HAS, SFTS).

- [36] Le devenir immédiat des patients transfusés fait l'objet d'une attention particulièrement soutenue, via l'ensemble du réseau d'hémovigilance français. Un réseau étroit associant les responsables d'hémovigilance receveur dans tous les établissements de santé et leurs correspondants des établissements régionaux EFS est en charge de ce suivi et notifie tous les incidents et accidents survenant chez les receveurs. Sur la période 2000-2008, chez les receveurs de PSL (environ 500 000 par an) :
- 7 600 effets indésirables en moyenne annuelle ont été déclarés ;
 - de 200 à 400 déclarations d'effets indésirables correspondant à une menace vitale immédiate ont été reçues et analysées : les 2/3 ont une imputabilité qui a été jugée vraisemblable ou certaine ;
 - une quarantaine de décès est déclarée annuellement à l'hémovigilance, dont 10 à 20 ont une imputabilité jugée comme possible, vraisemblable ou certaine.

- [37] Le risque directement lié à l'acte transfusionnel ou au produit est donc un sujet de préoccupation et constitue l'objet principal d'attention des hémovigilants. Par contre, peu d'études semblent interroger le bénéfice/risque à plus long terme de l'acte transfusionnel pour le patient et le service médical rendu. Ceci renvoie directement aux conditions de mise sur le marché. Une étude rétrospective américaine de grande ampleur a ainsi relié une hausse de la mortalité de 34% de patients cancéreux ayant reçu au moins un concentrés de globules rouges et un doublement chez ceux ayant reçu des plaquettes⁷. La mortalité accrue était reliée à une augmentation des risques thromboemboliques veineux et des risques artériels.
- [38] Cette étude plaide pour le développement d'études sur le devenir à moyen et long terme des patients transfusés, complémentaires des études d'hémovigilance actuelles.

Recommandation n°3 Le service médical rendu par les produits sanguins labiles devrait faire l'objet d'études longitudinales, de type suivi de cohortes de transfusés (AFSSAPS, HAS).

2.2. L'évaluation et le contrôle du bon usage des immunoglobulines doivent être renforcés

- [39] Les outils de suivi et de régulation de la prescription ont été développés depuis plus de vingt ans en France. Les établissements de santé disposent d'instances de suivi interne et de régulation des prescriptions, notamment les plus coûteuses : les commissions du médicament et des dispositifs médicaux.
- [40] Ces instances se sont fédérées (généralement sur une base régionale ou au sein des plus gros établissements) afin de mutualiser l'expertise et l'animation de leur réseau. Le dispositif le plus ancien et abouti est porté par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) qui associe élaboration de référentiels de prescription, suivi des consommations et accompagnement des prescripteurs. Cette démarche également implantée dans d'autres régions, ne bénéficie pas à ce jour d'une évaluation nationale consolidée.
- [41] A la différence des produits sanguins labiles, les médicaments dérivés du sang bénéficient du filtre *a priori* des procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM) qui nécessitent une documentation consistante sur la sécurité et l'efficacité des produits. Les différents acteurs, dont l'AP-HP ont développé des outils référentiels de bon usage détaillés, régulièrement actualisés, destinés à guider les prescripteurs. Ceux-ci ont été repris depuis par l'AFSSAPS et par la HAS.
- [42] Les évaluations disponibles⁸ témoignent d'une bonne adéquation globale des indications : près de 94% des prescriptions relèvent des indications de l'AMM (groupe I) ou d'un protocole thérapeutique temporaire (groupe II). La part des prescriptions non acceptables (groupe III) ou non classées (hors groupe) est de l'ordre de 6%. Ces résultats partiels sont encourageants. Il n'existe toutefois pas d'analyse consolidant ces données pour l'ensemble des établissements de santé. De plus, ces évaluations ont été principalement portées par les établissements ; cette situation évolue néanmoins avec le développement d'évaluations ou de contrôles externes conduits dans le cadre des contrats de bon usage.

⁷ Khorana, A et al. Blood Transfusions, Thrombosis, and Mortality in Hospitalized Patients With Cancer Arch Intern Med. 2008 ; 168(21):2377-2381.

⁸ Ces données sont celles établies par l'AP-HP qui rejoignent celles publiées en Bretagne-Pays de Loire

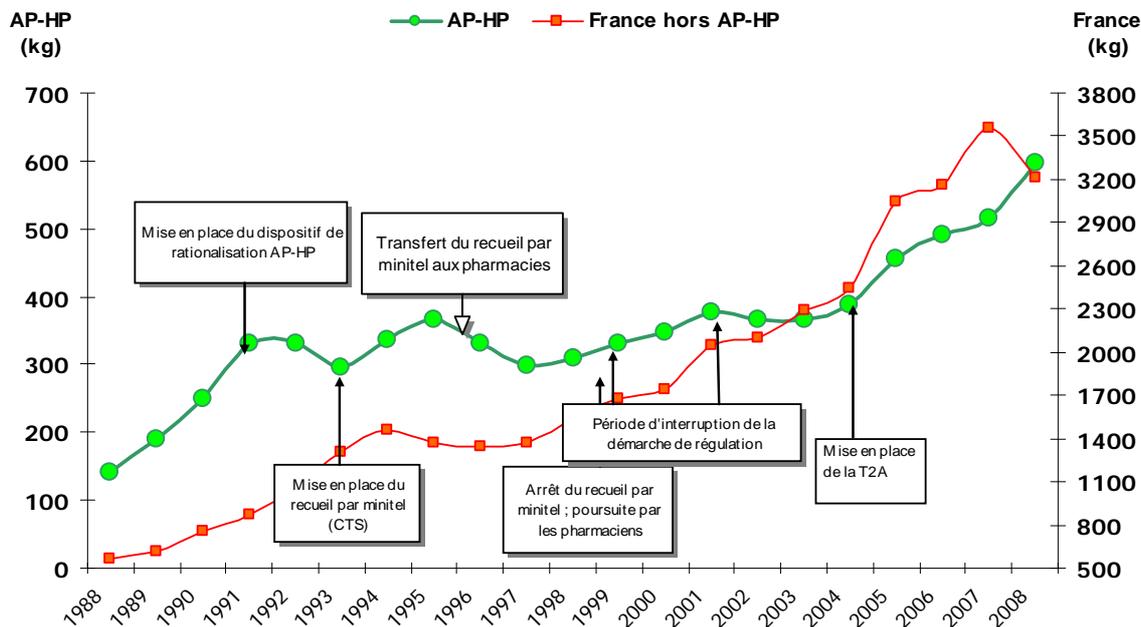
- [43] Cette politique d'accompagnement et de suivi a en effet été étendue à l'ensemble des établissements de santé depuis 2005 avec le développement des contrats de bon usage (CBU). Ceux-ci visent à encadrer la prescription des médicaments facturés en sus des tarifs des séjours, dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A). Les médicaments dérivés du sang (hormis l'albumine et l'immunoglobuline de l'hépatite B intramusculaire), sont inscrits sur cette « liste en sus ». Vingt deux Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMeDIT) ont été créés auprès des Agences régionales de l'hospitalisation (ARH) pour accompagner et suivre les prescriptions de la liste en sus.
- [44] Ces contrats de bon usage sont signés par les établissements de santé avec les ARH. Ils prévoient des modulations des taux de remboursement voire des récupérations d'indus en cas de défaillance. Ce dispositif, prévu depuis 2005 a été renforcé par la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2009. La direction générale de l'offre de soins (DGOS) a réalisé plusieurs bilans de la mise en œuvre de ces contrats de bon usage et des mesures de contrôle qui en découlent (*cf. Annexe IE*). Ces données encore incomplètes témoignent de l'engagement inégal des ARH en matière de suivi des CBU et des difficultés méthodologiques rencontrées dans cette phase de démarrage. La place donnée aux médicaments dérivés du sang dans ces contrôles est pour l'instant très réduite. Pour mémoire, les médicaments dérivés du sang représentent environ 15% des montants facturés en sus par les établissements publics (250M€ sur 1,7Md€). Pour l'avenir, il semblerait donc utile de développer les contrôles également sur ce poste et d'en capitaliser les résultats.

Recommandation n°4 Capitaliser, au niveau national, les travaux réalisés par les OMEDIT et/ou développer un dispositif statistique de suivi national du bon usage des médicaments dérivés du sang (DGOS, DGS, HAS).

- [45] L'apparition de tensions sur l'approvisionnement en médicaments dérivés du sang a également conduit les pouvoirs publics à développer un dispositif d'anticipation et de suivi, associant étroitement les industriels depuis 2003. L'AFSSAPS, chargée de la gestion de ce dispositif a établi des recommandations hiérarchisant l'usage des produits, lors de menaces de ruptures de stocks, notamment en 2006 et 2008. Ces situations de tension passées, l'effet de modération ne semblent avoir que modestement perduré.
- [46] L'AP-HP estime que l'ensemble des efforts déployés ces dix dernières années lui ont permis de limiter la croissance des prescriptions d'immunoglobulines en hospitalisation comparativement à celle observée sur l'ensemble du marché français. Cet effet est observé jusqu'en 2007. Une évaluation récente chiffre l'impact des économies théoriques réalisées entre 1999 et 2006 à 17 millions d'euros, soit l'équivalent d'un an de consommation d'IGIV à l'AP-HP⁹.
- [47] Mais dès 2008 la croissance des consommations à l'AP-HP est repartie fortement à la hausse (+ 16%) alors même que celle des autres établissements fléchissait. L'effet des tensions d'approvisionnement du marché, moins sensibles à l'AP-HP et du développement des centres de références dont la moitié est situé en Ile-de-France, est avancé pour expliquer cette reprise.

⁹ MONTAGNIER-PETRISSAN C, GASCIOILLI, S et LENORMAND, M. « Immunoglobulines humaines normales et intraveineuses (IgIV) et sous-cutanées (IgSC). Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2007 et 2008 ; Secrétariat scientifique de la juste prescription, Août 2009, 82 pages

Graphique 1 : Evolution de la consommation des immunoglobulines à l'AP-HP et en France hors AP-HP (en Kg)



Source : AP-HP, secrétariat scientifique de la juste prescription, Août 2009

- [48] Ces résultats semblent, au final, peu encourageants sur la période récente. Au-delà de ce constat global, il convient toutefois de noter que certaines indications ayant fait l'objet de recommandations auprès des prescripteurs ont vu les consommations associées décroître fortement à l'AP-HP : de 30 kg en 1999 à moins de 5 kg en 2008 pour les cas d'allogreffe de moelle osseuse, de 20 kg en 2002 à moins de 5 kg en 2008 pour les indications de rétinopathie de Birdshot ou les myosites à inclusion.
- [49] Par ailleurs, tous les leviers n'ont pas encore été complètement mobilisés. L'investissement des régions est encore inégal. Les méthodologies de contrôle sont en phase de rodage. Leurs mises en œuvre sont à ce jour plutôt limitées en nombre d'établissements et en nombre de dossiers contrôlés.
- [50] D'autres mesures pourraient être proposées qui tendent, non à freiner l'extension des indications, mais à réinterroger le bien-fondé des schémas thérapeutiques des indications actuelles, notamment l'intérêt des posologies proposées et des durées de traitements qui, s'agissant de certaines pathologies neurologiques, génèrent des coûts élevés. Ceci est démontré par une étude par exemple s'agissant du traitement de la myasthénie aiguë : 1 g/kg/j d'immunoglobuline fait aussi bien que 2 g/kg/j¹⁰. Dans le même esprit, les durées de prise en charge pourraient être réinterrogées, notamment au-delà de 1 an.

¹⁰ Un essai randomisé comparant l'effet de 1g/kg deux jours de suite et de 1g/kg en un jour pour le traitement des poussées de myasthénie n'a pas montré de supériorité de 2g/kg par rapport à 1g/kg. in Gajdos P. et al. Treatment of myasthenia gravis with intravenous immunoglobulin. Arch. Neurol. 2005 ; 62 : 1689-1693

- [51] Par ailleurs, plus de 6% des prescriptions sont actuellement considérées comme « hors groupe » (cf. Annexe 1E). Une partie des indications en fort développement repose sur la greffe cardiaque et l'allo immunisation plaquettaire. Ces pratiques devraient bénéficier au minimum d'un protocole thérapeutique, afin de s'inscrire dans un schéma de valorisation et de décision à moyen terme¹¹.
- [52] D'autres indications apparaissent en croissance très rapide et non ou insuffisamment maîtrisées, notamment en neurologie, néphrologie et plus généralement en ce qui concerne les pratiques de transplantation.

Recommandation n°5 Renforcer l'évaluation de l'usage des immunoglobulines, dans le cadre des financements du Programme hospitalier de recherche clinique (DGOS, HAS, AFSSAPS).

- [53] Ce programme d'évaluation aurait deux axes : la priorité devrait être donnée à **la révision des schémas de prescription des immunoglobulines dans leurs indications actuelles**, en termes de posologies et durées efficaces ; secondairement, la recherche clinique sur les indications insuffisamment maîtrisées devrait être développée.

2.3. La croissance de la consommation des immunoglobulines restera élevée en France au cours des prochaines années, et accélérera encore si une indication sur la maladie d'Alzheimer obtient une AMM

- [54] La mise en œuvre résolue de la stratégie de contrôle et d'évaluation proposée ci-dessus doit permettre d'aboutir à un usage des immunoglobulines davantage justifié au plan médical, mais la rapidité et l'ampleur de l'infléchissement des niveaux de consommation que l'on doit en attendre sont incertaines.
- [55] La crise de confiance, qui explique pour beaucoup le retournement de la consommation des produits sanguins labiles à la fin des années 1980, ne s'est pas produite ou de manière peu significative pour les médicaments dérivés du sang. Le principal déterminant de la croissance apparaît aujourd'hui être la disponibilité du produit et seules les tensions sur l'approvisionnement ont semblé freiner ponctuellement les prescripteurs.
- [56] D'après les prospectives récentes du Marketing Research Bureau (MRB), le taux de croissance annuelle de la consommation d'immunoglobulines ne serait que de 1,67% par an sur l'Europe d'ici 2012. Il resterait stable à hauteur de 1,6% par an entre 2012 et 2015, hors scénario Alzheimer qui ferait passer ce taux annuel de croissance à près de 6,43% par an. En France, la croissance était sur une tendance de 10 à 12% par an ces dernières années.
- [57] Une autorisation de mise sur le marché pour la maladie d'Alzheimer survenant vers 2012 est jugée peu probable pour la communauté scientifique. Sa réalisation constituerait un scénario de rupture entraînant l'accroissement des besoins en plasma qui feront exploser les besoins et dépasseront les capacités de traitement industrielles actuelles du LFB.
- [58] Il ne faut enfin pas négliger la croissance actuelle des besoins en plasma thérapeutique dont la satisfaction vient amputer une partie de la ressource pour le fractionnement¹². Le rythme de croissance est de 8 à 10% sur un volume collecté d'environ 81 500 litres en 2009, soit environ 10% de la collecte totale de plasma en 2009. Ceci contribue à ajouter environ un point de croissance aux besoins totaux en plasma actuels.

¹¹ Les protocoles thérapeutiques temporaires sont limités à une durée de 4 ans.

¹² Ce plasma, collecté uniquement par aphérèse en France, renforce la nécessité de développer cette technique de collecte.

3. LA CROISSANCE ATTENDUE DE LA DEMANDE EN MEDICAMENTS DERIVES DU SANG IMPLIQUE DE CONTINUER A GAGNER EN PRODUCTIVITE ET A COLLECTER DAVANTAGE PAR PLASMAPHERESE

3.1. Les actions de régulation ne peuvent au mieux que contribuer à ralentir la croissance

[59] La croissance des besoins en plasma pour les médicaments dérivés du sang peut être en partie freinée par des actions de modération des prescriptions mais cet effet ne peut être que limité. La part des prescriptions non justifiées apparaît plus étroite que pour d'autres pathologies, moins de 1% à l'AP-HP. Quand bien même le suivi des prescripteurs serait amplifié, via notamment les OMEDIT et les ARS, il paraît difficile de faire mieux que la prévision de croissance européenne annuelle, de 2% d'ici 2012. Un objectif de ralentissement de la croissance annuelle française à un rythme inférieur à 10% semble une cible plus à portée, qui nécessite déjà un infléchissement sensible des taux de croissance observés depuis 2006.

3.2. L'amélioration du rendement d'extraction pourrait contribuer à réduire les besoins à long terme

[60] Le premier levier, serait la poursuite de l'amélioration du rendement d'extraction. Les gains de productivité sont constants depuis plusieurs années : de moins de 1 g d'immunoglobuline par litre de plasma dans les années 90, ils sont aujourd'hui pour les fractionneurs aux environs de 4 g. Les rendements s'améliorent à chaque nouvelle génération d'immunoglobuline.

[61] La recherche de meilleurs rendements est l'un des objectifs de l'amélioration continue des immunoglobulines mises sur le marché. D'autres objectifs, parfois antagonistes, coexistent : nouvelle forme galénique, meilleure tolérance, meilleure sécurité. Tous ces objectifs servent principalement les intérêts des receveurs.

[62] Le rendement a été principalement conçu comme un objectif intéressant d'abord l'industriel. Dans une approche d'autosuffisance éthique, les gains en rendement servent également à réduire la pression de collecte sur les donneurs et à garantir la meilleure valorisation des produits issus du don.

[63] En tout état de cause, une amélioration radicale des rendements au-delà de 5g/litres buterait sur des limites techniques. La possibilité de les dépasser repose sur des évolutions technologiques majeures dont l'horizon n'est pas prévisible actuellement. A court terme, seul l'accroissement de la collecte est donc susceptible de répondre à celui des besoins.

3.3. L'accroissement des prélèvements par aphérèse est indispensable

[64] L'EFS a collecté et livré 825 274 L de plasma (spécifique et non spécifique) au LFB en 2009, soit une croissance de 8,1% par rapport à 2008, auxquels il convient d'ajouter environ 74 000 litres de plasma thérapeutique qui ont été livrés aux hôpitaux.

Tableau 1 : Cessions de plasma au LFB réalisée 2006 – 2009

Livraison plasma	LFB	année 2006	année 2007	année 2008	année 2009
plasma non spécifique	APHERESE>400	65 878	90 727	134 909	164 344
	APHERESE<400	21 777	18 592	21 401	20 481
	ST < 24H	508 643	533 613	559 171	587 930
	ST>24H	15 942	23 247	19 044	20 912
Plasma spécifique	ANTI HBS	12 725	10 950	12 586	14 490
	ANTI TETA	21 373	15 468	16 426	17 117
TOTAL		646 338	692 597	763 537	825 274
Augmentation annuelle litres			46 259	70 940	61 737
Augmentation annuelle en %			7,2	10,2	8,1

Source : EFS, mai 2010 et réponses EFS et LFB au rapport provisoire (août 2010), retraitement IGAS

- [65] Si l'on s'intéresse au principal format de livraison soit le plasma non spécifique, la croissance des volumes collectés pour le LFB a été servie pour moitié par l'aphérèse.

Tableau 2 : Part de l'aphérèse dans l'accroissement des volumes de plasma non spécifique collectés pour le LFB

	Plasma non spécifique	année 2006	année 2007	année 2008	année 2009
En volume	aphérèse	21 664	46 991	28 515	33 123
	sang total	32 275	21 355	30 627	30 211
	total	53 939	68 346	59 142	63 334
Part Aphérèse		40%	69%	48%	52%

Source : EFS, mai 2010, Retraitement IGAS

- [66] Cette proportion ne peut que croître avec le ralentissement de l'accroissement des prélèvements de sang total annoncé pour les prochaines années. Une première estimation réalisée sur le 1^{er} trimestre 2010 confirme la progression importante assignée à l'aphérèse.

Tableau 3 : Progression de l'activité de l'EFS au 1^{er} trimestre 2010-05-14

	Réalisé 1er trimestre 2009	Réalisé 1er trimestre 2010	Evolution 2010/2009	
			Ecart en litres	Ecart en %
Plasma issu sang total (litres)	147 734	148 964	1 230	0,8
Plasma issu aphérèse (litres)	38 930	47 184	8 254	21,2
Total (litres)	186 664	196 148	9 484	5,1
			Ecart en nbre	Ecart en %
Nbre de prélèvements Sang total	645 510	614 657	-30 853	-4,8
Nbre de prélèvements aphérèses simples	93 564	103 919	10 355	11,1

Source : LFB, mai 2010, suivi mensuel de l'activité

- [67] Faible consommateur de produits sanguins labiles, fort consommateur de médicaments dérivés du sang, le système de santé français est confronté à un accroissement de la demande ces dernières années, particulièrement marqué concernant les immunoglobulines. Des marges de progrès existent en termes de renforcement des outils de régulation et d'encadrement des pratiques, dont il ne faut ni négliger ni surestimer l'impact potentiel.
- [68] Même si elle est incertaine dans son ampleur, la croissance ne peut que se poursuivre et faute de pouvoir jouer sur les leviers des rendements d'extraction à court terme, l'accroissement se fera principalement par un recours accru à la plasmaphérèse en France si le pays entend poursuivre son objectif d'autosuffisance en sang d'origine éthique, dans un contexte de sécurité renforcé pour les donneurs et les receveurs. Les tensions entre ces différents objectifs sont exposées dans le chapitre suivant.

Partie II : Sécurité, éthique, autosuffisance : des principes en tension, à hiérarchiser

1. LE PRINCIPE D'AUTOSUFFISANCE A UNE PORTEE VARIABLE ET, CONCERNANT LES MEDICAMENTS DERIVES DU PLASMA, RELATIVE

[69] L'objectif d'autosuffisance en sang humain et en composants sanguins (dont le plasma) est un objectif européen, rappelé à plusieurs reprises dans les considérants de la directive 2002/98/CE¹³ (directive « sang ») ainsi que dans le considérant (19) et dans le corps du texte, à l'article 110, de la directive 2001/83/CE¹⁴ (directive « médicaments »). La portée de cet objectif d'autosuffisance communautaire au niveau européen couvre logiquement les médicaments dérivés du plasma (sinon, on ne voit guère pourquoi il faudrait viser l'autosuffisance en plasma) et le considérant (19) de la directive 2001/83/CE mentionne l'autosuffisance à propos des « produits sanguins ».

[70] Il ne s'agit que d'un objectif et non d'une obligation légale. Cet objectif communautaire ne peut être atteint que par la contribution de chaque Etat membre, qui doit donc logiquement viser lui-même un objectif d'autosuffisance. Cet objectif doit être articulé avec l'impératif de sécurité (qui a conduit certains Etats, tels que le Royaume-Uni et l'Irlande, à renoncer à toute utilisation pour fractionnement de leur plasma national) et avec la libre circulation des médicaments dans l'Union européenne.

[71] L'objectif d'autosuffisance correspond au souci de garantir la réponse aux besoins sanitaires nationaux en produits sanguins. Cet objectif ne peut revêtir la même portée pour les produits sanguins labiles (il est prévu explicitement par l'article L1222-1 du code de la Santé publique¹⁵) et pour les médicaments dérivés du plasma pour diverses raisons.

1.1. La question de la rareté se pose différemment pour les produits sanguins labiles et pour les médicaments dérivés du sang

[72] La rareté des produits sanguins labiles provient du fait que la collecte même de ces produits vise les quantités correspondant au plus juste aux besoins en temps réel. En effet, collecter au-delà de ces besoins offre peu d'intérêt dans la mesure où :

- le composant sanguin le plus nécessaire, les globules rouges, a une durée de conservation limitée à 42 jours ; les concentrés de plaquettes, 5 jours ;
- un excès de collecte se traduisant par la mise au rebut du sang obtenu irait à l'encontre de l'objectif de mobilisation de donneurs bénévoles ;
- il n'existe pas de marché international des concentrés de globules rouges offrant facilement des possibilités d'exportation ou d'importation fluctuantes ;

¹³ Considérants (4), (6), (8), (9), (23) de la directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE.

¹⁴ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

¹⁵ Article L1222-1 : « L'Etablissement français du sang est un établissement public de l'Etat, placé sous la tutelle du ministre chargé de la santé. Cet établissement veille à la satisfaction des besoins en matière de produits sanguins labiles (...) ».

- en cas de besoin soudainement accru (catastrophe naturelle, accident, attentat), il est possible de susciter une mobilisation des donneurs. Par ailleurs, des appels nationaux aux dons peuvent être lancés ponctuellement en cas de risque de pénurie, mais cela coûte cher et ne peut être qu'un recours exceptionnel.

[73] 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.

[74] Le plasma et les médicaments qui en sont dérivés sont en revanche des produits qui se conservent (respectivement un an et plusieurs années) et pour lesquels il existe un marché international. Tout en présentant certaines similitudes avec les produits sanguins labiles, les caractéristiques de la rareté qui s'y attachent en diffèrent sensiblement :

[75] * la « matière première » nécessaire à leur élaboration, le plasma sanguin, demeure une ressource potentiellement rare dans la mesure où elle est issue en grande partie du don de sang total, comme les produits sanguins labiles, et ce en quantités désormais insuffisantes à couvrir les besoins en médicaments dérivés. La source complémentaire, la plasmaphérèse, est plus coûteuse : extrait pour lui-même, le plasma n'est plus dans ce cas un sous-produit obligé de la collecte des globules rouges obtenu à un coût marginal. Cette rareté potentielle est toutefois à relativiser du fait du développement important d'un secteur privé commercial de plasmaphérèse dans certains pays (Etats-Unis, Allemagne, Autriche principalement) qui alimentent *de facto* le reste du monde. Ainsi l'Allemagne prélevait en 2008 plus de 30 litres de plasma pour fractionnement pour 1000 habitants contre environ 12 litres pour 1000 habitants pour la France alors que la consommation allemande d'immunoglobulines était deux fois moindre que celle de la France (moins de 40g pour 1000 habitants contre plus de 79g pour 1000 habitants respectivement). Par ailleurs, l'autosuffisance n'est pas assurée dans certains pays sur des produits de niches par absence pure et simple de la ressource. Ainsi, en France, l'immunoglobuline anti-D est produite intégralement à partir de plasma collecté aux Etats-Unis puisque que cela requiert une stimulation biologique des donneurs qui n'est pas pratiquée en France ;

[76] * le processus industriel nécessaire à l'élaboration des médicaments dérivés du plasma s'inscrit lui-même à plusieurs titres dans une gestion de la rareté :

- l'offre n'est pas très flexible, car très tributaire de l'outil industriel qui doit combiner de nombreuses étapes de traitement. Augmenter cette capacité de traitement suppose des investissements importants. Ainsi, sur une période donnée, même s'il n'y a pas de pénurie de plasma, les quantités de médicaments disponibles pour l'approvisionnement des hôpitaux sont contraintes par les capacités de production des fractionneurs ;
- si le fractionneur a en principe un intérêt économique à valoriser au maximum le plasma en produisant et en commercialisant la plus large gamme de composants à partir d'un même litre de « matière première », cette affirmation est à relativiser pour les produits aux débouchés les plus réduits, destinés aux maladies les plus rares. Les Etats peuvent donc avoir intérêt à conserver un lien étroit avec l'outil industriel pour garantir la mise à disposition de ces produits. Ainsi, un nombre très limité de fractionneurs proposent certains facteurs de coagulation (facteur XIII, complexe prothrombique, facteur XI, facteur Willebrand), le LFB présentant le portefeuille le plus large après CSL (*cf. Annexe 1D*).

[77] Ces caractéristiques de la rareté conduisent, concernant les médicaments dérivés du sang, à se poser la question de l'autosuffisance selon une approche à la fois moins stricte et plus large que pour les produits sanguins labiles :

* moins stricte car l'existence d'un marché international du plasma et des médicaments dérivés du sang permet le recours ponctuel ou permanent à des importations. Au plan strictement sanitaire peuvent donc être mis en balance l'intérêt d'une certaine diversification pour ne pas faire dépendre l'approvisionnement des patients d'un seul canal de ressource et de fractionnement d'un

côté et, d'un autre côté l'intérêt à limiter la probabilité d'exposition de la France à un agent pathogène à ce jour inconnu, probabilité qui va croissant avec la multiplication des origines du plasma¹⁶;

* plus large car pouvant porter non seulement sur la ressource plasmatisée, mais sur l'existence des capacités industrielles de transformation en médicaments elles-mêmes. En la matière, davantage que la notion d'autosuffisance qui peut renvoyer à une couverture stricte des besoins (ni plus ni moins) peu compatible avec la soutenabilité à long terme d'un outil industriel lourd dans un contexte concurrentiel¹⁷, c'est plutôt le **maintien d'une capacité d'indépendance nationale** qui doit constituer l'objectif approprié. Le service public que constitue l'approvisionnement prioritaire des hôpitaux français à partir de médicaments dérivés de plasma éthique collecté en France, à des prix maîtrisés et y compris sur des produits de niche, est de nature à être ainsi plus facilement garanti.

1.2. Les contraintes concurrentielles différentes ne confèrent pas la même portée à l'autosuffisance selon les types de produits

[78] Concernant les produits sanguins labiles, une situation de monopole s'applique de la collecte à la cession : l'EFS est seul à collecter la ressource¹⁸, à la préparer et à la commercialiser auprès des établissements de santé sur la base de prix administrés. L'autosuffisance consiste dès lors en la capacité de l'EFS à répondre à toute la demande des établissements de santé, en assurant une collecte suffisante.

[79] En revanche pour les médicaments dérivés du sang, la situation de monopole ne s'applique que sur une partie de la chaîne : le monopole de collecte du plasma par l'EFS est prolongé par un monopole de fractionnement de ce plasma par le laboratoire français de fractionnement et des biotechnologies (LFB). Mais, pour l'approvisionnement des établissements de santé en médicaments dérivés du sang, le LFB est en concurrence avec les autres laboratoires pharmaceutiques disposant en France d'une AMM. Les établissements de santé émettent des appels d'offre qui peuvent être remportés aussi bien par le LFB que par ses concurrents, sur la base notamment des remises¹⁹ que ces différents compétiteurs offrent par rapport au prix fixé par le Comité économique des produits de santé (CEPS). Or les laboratoires concurrents du LFB produisent leurs médicaments à partir de plasma collecté ailleurs qu'en France.

[80] Si l'on raisonne au-delà du cadre national, la recherche de l'autosuffisance au niveau européen, par exemple, supposerait que la France soit en mesure d'exporter du plasma pour fractionnement en contrepartie de celui importé à travers les médicaments concurrents de ceux du LFB. Cet objectif ne peut toutefois actuellement revêtir une portée forte, plusieurs Etats européens privilégiant le recours à du plasma collecté ailleurs qu'en France²⁰.

¹⁶ Marie-Angèle Hermitte (Le sang et le droit) montre que la circulation des produits sanguins stables a favorisé la propagation aux hémophiles du virus du sida dans les années 1980. La libre circulation qui est la règle européenne actuellement repose donc sur l'idée que les conditions de sécurité réunies aujourd'hui suffisent à prévenir ce risque.

¹⁷ Comme le montre l'extinction progressive des fractionneurs strictement nationaux les uns après les autres,

¹⁸ Si l'on excepte le Centre de transfusion sanguine des armées (CTSA) qui a pour vocation de répondre aux besoins militaires spécifiques.

¹⁹ Même si les tarifs de remboursement par la sécurité sociale aux hôpitaux sont déterminés par le comité économique de santé, les établissements de santé obtiennent à travers leurs appels d'offre des remises, dont ils partagent le bénéfice avec l'assurance maladie.

²⁰ La France est le deuxième pays en nombre de personnes ayant développé la variante de Creutzfeld-Jacob, loin derrière le Royaume-Uni. Les prévisions initiales de survenue de nouveaux cas en France ont été révisées à la baisse depuis 2000 passant de 300 à 100 cas cumulés attendus. Cette faible incidence constatée associée à l'efficacité des méthodes de réduction du risque lié aux agents pathogènes a conduit les autorités françaises à considérer qu'il n'y avait pas justification médicale à renoncer au fractionnement du plasma français, mais les autres Etats membres de l'Union européenne donnent priorité à l'importation du plasma d'autres provenances (cf. *Infra*).

2. L'EXIGENCE ETHIQUE, PARTICULIEREMENT AFFIRMEE EN FRANCE, A DES INTERACTIONS FORTES AVEC L'OBJECTIF D'AUTOSUFFISANCE

- [81] Au plan européen, la référence en matière de collecte éthique des produits sanguins est la définition formulée par le Conseil de l'Europe sur le don bénévole et non rémunéré, à l'article 2 de sa recommandation n° R(95) 14²¹ : « *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* ».
- [82] Au niveau de l'Union européenne, la recommandation du Conseil du 29 juin 1998²² incite les Etats membres à « prendre toutes les mesures pour encourager le don volontaire et non rémunéré de sang et de plasma » et à « appuyer les efforts du Conseil de l'Europe dans ce domaine ». Elle rappelle ensuite la définition ci-dessus (point 9.d).
- [83] La directive 2001/83/CE (directive « médicaments »)²³ rappelle le soutien de la Communauté elle-même à cet objectif (considérant 19) et son article 110 prévoit qu'afin de promouvoir l'autosuffisance 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. Ils notifient à la Commission les mesures prises* ».
- [84] La directive 2002/98/CE (directive « sang »)²⁴ rappelle à nouveau l'objectif de promouvoir la collecte éthique dans ses considérants (4), (20), (23) et dans son article 20. L'article 4 permet aux Etats membres d'introduire des exigences particulières sur cette base.
- [85] En France, 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 ».

²¹ Recommandation R (95) 14 du Comité des Ministres aux États membres sur la protection de la santé des donneurs et des receveurs dans le cadre de la transfusion sanguine (adoptée par le Comité des Ministres le 12 octobre 1995, lors de la 545^e réunion des Délégués des Ministres).

²² Recommandation 98/463/CE du Conseil du 29 juin 1998 concernant l'admissibilité des donneurs de sang et de plasma et le dépistage pratiqué sur les dons de sang dans la Communauté européenne.

²³ Directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

²⁴ Directive 2002/98/CE du Parlement européen et du Conseil du 27 janvier 2003 établissant des normes de qualité et de sécurité pour la collecte, le contrôle, la transformation, la conservation et la distribution du sang humain, et des composants sanguins, et modifiant la directive 2001/83/CE.

2.1. *L'exigence de gratuité du don est particulièrement affirmée en France*

- [86] En France, l'exigence de gratuité du don du sang, de ses composants et des produits sanguins labiles découle des articles L.1221-3²⁵ et D.1221-1 à D. 1221-4 du code de la santé publique, qui prohibent toute rémunération directe ou indirecte du don. Non seulement les paiements en espèces sont interdits, mais également l'octroi d'avantages en nature. Le remboursement des frais de transport est autorisé mais ne peut prendre la forme d'une somme forfaitaire. La rémunération de l'employeur peut être maintenue pendant la durée nécessaire au don effectué sur le temps de travail, mais en revanche il paraît clairement contraire aux textes d'accorder au-delà du temps de congés en contrepartie du don²⁶.
- [87] 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. L'Allemagne prévoit toutefois la possibilité d'une indemnisation²⁷. 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 en Allemagne et en Autriche. Outre les frais de transports, cette indemnisation est présentée comme une contrepartie à la contrainte plus forte que ce mode de collecte fait peser sur les donneurs par rapport au don de sang total : venue sur rendez-vous, durée du prélèvement²⁸. Elle permet en outre une fidélisation des donneurs par l'application de barèmes incitatifs à la répétition du prélèvement, la plasmaphérèse pouvant être réitérée fréquemment (jusqu'à 24 fois par an en France et 40 en Allemagne).
- [88] Confrontée à cette contradiction entre son cadre réglementaire et les pratiques d'indemnisation ayant cours dans d'autres pays, la France a logiquement souhaité articuler le droit concurrentiel s'appliquant au marché du médicament avec les exigences spécifiques qu'elle impose aux produits sanguins, en cohérence avec les objectifs d'autosuffisance et de promotion de la gratuité du don affirmés au niveau communautaire²⁹. Ainsi seuls les médicaments élaborés à partir de plasma collecté dans les conditions de gratuité du don exprimées à l'article L. 1221-3 du code de la santé publique peuvent obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, par procédure nationale. Des exceptions sont prévues pour les médicaments qui apportent « une amélioration en termes d'efficacité ou de sécurité thérapeutiques ou si des médicaments équivalents ne sont pas disponibles en quantité suffisante pour satisfaire les besoins sanitaires » (art. L.5121-11 du code de la santé publique). L'AMM est alors accordée pour deux ans et son renouvellement conditionné à la persistance des conditions ayant justifié l'exception. Les médicaments enregistrés par procédure centralisée européenne ne sont pas soumis à cette exigence.
- [89] Les différents interlocuteurs de la mission interrogés sur ce point n'ont pu mentionner d'autres Etats membres de l'Union européenne que la France ayant ainsi différencié ces durées d'AMM et conditionné l'octroi d'une AMM ordinaire à l'origine éthique du plasma.

²⁵ Article L1221-3 du CSP « Le prélèvement ne peut être fait qu'avec le consentement du donneur par un médecin ou sous sa direction et sa responsabilité. Aucune rémunération ne peut être allouée au donneur, sans préjudice du remboursement des frais exposés, dans des conditions fixées par décret. »

²⁶ De telles pratiques de congé existent officiellement dans le secteur public belge (Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma ?, KCE reports 120B, 2009, p.13) et ont également été mentionnées, sans que cela puisse être vérifié par la mission, par certains interlocuteurs de la mission pour l'Italie et en France dans certaines administrations, le rapport Pellet de septembre 2007 évoquant le cas de l'AP-HP.

²⁷ 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 ne peut excéder 25 euros pour ce type de don. Une recherche en allemand sur internet à propos du don de plasma permet de constater qu'il est simple de se renseigner sur cette possibilité d'appoint financier : http://www.nebenjob.de/njtipps/nebenjobtipp_104.html.

²⁸ Une heure trente à deux heures contre moins d'une heure pour le don de sang total.

²⁹ Directive 2002/98/CE.

- [90] La Commission a interrogé en 2007 la France sur ce régime d'AMM dérogatoire et une analyse juridique avait été sollicitée du Professeur Rémi Pellet. Celui-ci est arrivé à la conclusion que des arguments juridiques existent bien en faveur de la compatibilité de ce régime avec les textes européens³⁰. La France a répondu à la Commission et l'affaire n'a pas eu de suite depuis lors.

2.2. L'éthique milite en faveur de l'autosuffisance mais ne la facilite pas.

2.2.1. L'objectif d'autosuffisance apparaît comme un corollaire logique du principe éthique

- [91] Au-delà de considérations sanitaires et économiques qui fondent la recherche d'autosuffisance sur le souci de garantir l'approvisionnement du marché français et d'éviter que la dépendance à des fournisseurs extérieurs rende plus difficile la maîtrise des prix, cet objectif d'autosuffisance est renforcé par l'affirmation du principe éthique.

- [92] A partir du moment où la gratuité du don est un principe particulièrement fort du droit français et où la ressource éthique n'est pas excédentaire au plan international, il est logique de viser un tel objectif. Dans le cas contraire, cela voudrait dire soit que la France ponctionne du plasma éthique dans d'autres pays pour satisfaire ses besoins, rendant ces pays plus dépendants du plasma indemnisé, soit qu'elle-même suscite des prélèvements non éthiques pour satisfaire sa propre demande à travers la délivrance d'AMM dérogatoires. Dans tous les cas de figure, renoncer à l'objectif d'autosuffisance reviendrait à promouvoir le développement des prélèvements indemnisés à l'étranger, en contradiction avec les principes affirmés par le législateur français.

2.2.2. L'objectif d'autosuffisance pourrait entrer en tension avec l'exigence éthique en cas de demande fortement accrue.

- [93] La tendance actuelle à une consommation rapidement croissante de médicaments dérivés du sang se traduit par un besoin de développement important de la plasmaphérèse : ce procédé a fourni 90% de la croissance de la collecte mondiale de plasma au cours des dix dernières années. En effet, la demande en produits sanguins labiles ne suit pas le même rythme de croissance et il n'est pas souhaitable de promouvoir le don de sang total au-delà de cette demande : susciter un prélèvement excédentaire de globules rouges (ressource particulièrement rare et lentement renouvelable) simplement pour obtenir le plasma correspondant serait aberrant.

- [94] Les collecteurs qui pratiquent l'indemnisation des donneurs en plasmaphérèse n'ont pas de raison de rencontrer des difficultés particulières à élargir les quantités prélevées, au-delà des délais d'investissement nécessaires à la mise sur pied de nouveaux centres. Les informations recueillies par la mission montrent qu'ils ne rencontrent aucune difficulté à attirer des donneurs dans ces conditions. La récession économique en cours soutient l'offre indemnisée de plasma, aux Etats-Unis notamment.

- [95] Concernant une limite quantitative éventuelle de la collecte éthique en plasmaphérèse, l'exemple des Pays-Bas suggère qu'elle peut être repoussée nettement au-delà des niveaux actuels de collecte français. Dans un contexte éthique, les Pays-Bas collectent annuellement par aphérèse environ 13 litres pour 1000 habitants de plasma pour fractionnement là où la France n'en collecte que moins de 3 litres pour 1000 habitants.

³⁰ PELLET, Rémi, « Le régime juridique des autorisations de mise sur le marché des médicaments dérivés du sang et l'éthique du don », septembre 2007.

[96] En matière d'efficacité, il est parfois avancé que la possibilité d'indemnisation des donneurs en plasmaphérèse faciliterait l'efficacité de la collecte, malgré la dépense d'indemnisation : la programmation des prélèvements et la fidélisation des donneurs peuvent être atteintes à travers la promesse de l'indemnisation, permettant d'amortir, grâce à un niveau de collecte optimal, les coûts de recrutement des donneurs ainsi que les coûts des équipements et de personnel. La Croix-Rouge allemande, que la mission a rencontrée, revendique pourtant des niveaux de coûts compétitifs par rapport à ces collecteurs commerciaux privés avec lesquels elle est directement en concurrence, tout particulièrement dans la partie orientale du pays.

[97] Les exemples néerlandais et de la Croix-Rouge allemande, même s'ils ne sont peut-être pas intégralement transposables à la France, suggèrent qu'il existe pour l'EFS des marges d'augmentation quantitative de la plasmaphérèse et de recherche d'efficacité pour faire face à la concurrence des réseaux de collecte indemnisant les donneurs. Néanmoins, en cas d'accélération forte de la demande de plasma (liée par exemple à une extension des indications des immunoglobulines à la maladie d'Alzheimer), une incertitude demeure sur les limites quantitatives et de coûts de prélèvement auxquelles la collecte éthique pourrait être confrontée à moyen terme.

2.3. L'origine éthique des produits sanguins s'inscrit plus dans les principes et les autorisations accordées que dans leur contrôle

[98] Le dispositif de contrôle du plasma est structuré autour des questions de qualité des produits et de sécurité. La place accordée à la vérification de la gratuité du don dans les dispositifs de contrôle des lots par les laboratoires officiels de contrôle et des pratiques de collectes par les autorités compétentes des différents pays est réduite, à tout le moins très inégale.

[99] Les fractionneurs doivent recourir au plasma issu de sang non rémunéré pour approvisionner le marché français. Cette spécification figure dans l'AMM et dans le « dossier spécifique du plasma » ou « plasma master file » (PMF), de chaque produit. Lorsque le collecteur diffère du fractionneur comme en France, l'engagement est repris dans le cahier des charges liant les deux parties. L'origine éthique repose donc d'abord sur les engagements des collecteurs et fractionneurs et conditionne la nature de l'AMM accordé.

[100] Le respect de ces engagements fait l'objet de contrôle interne du fractionneur et de contrôles externes par les autorités publiques.

[101] Le contrôle du respect de ces dispositions sur l'origine éthique du don repose tout d'abord sur les audits qualité menés par les fractionneurs chez leurs collecteurs. En France, le LFB ne fait pas de ce sujet un point de contrôle dans son programme d'inspection des sites de collecte de l'EFS, puisque ce dernier est censé respecter la loi française. Les autres fournisseurs du LFB (pour son activité internationale) partagent les mêmes valeurs et pratiques éthiques que l'EFS. La loi allemande est plus souple que la loi française, considérant qu'une compensation forfaitaire d'une vingtaine d'euros, vaut indemnisation et non rémunération des donneurs ; aussi, les deux modalités de collecte non-rémunérée et indemnisée coexistent en Allemagne. Le LFB conduit des audits réguliers et approfondis sur ses fournisseurs allemands de plasma. Les rapports d'inspection des cinq sites de collecte que la mission a étudiés, sont centrés sur les éléments de sécurité des procédures et de qualité des produits, mais ne mentionnent le don non rémunéré que dans les éléments de contexte du contrôle, sans vérification formalisée de ce point. Il convient de noter que ce plasma n'est pas destiné au marché français et n'est utilisé jusqu'à présent que de manière exceptionnelle pour approvisionner ce marché, selon le LFB.

- [102] Deux contrôles externes interviennent à la suite du contrôle de ses fournisseurs par le LFB : le premier porte sur la libération des lots de plasma et/ou des produits finis et est réalisé par le laboratoire de contrôle membre du réseau européen des laboratoires officiels de contrôle (OMCLs en anglais) ; le second est réalisé par les services d'inspection de l'autorité compétente nationale. En France ces deux services dépendent de l'AFSSAPS, ils peuvent être dissociés dans d'autres pays comme les Pays Bas. Le service d'inspection allemand repose sur un organisme fédéral le Paul Ehrlich Institut (PEI) et des services d'inspection dans chaque Land qui mènent des inspections conjointes.
- [103] La procédure de libération de lots de médicaments dérivés du sang consiste en un contrôle de qualité systématique de chaque lot produit par un fabricant avant sa mise sur le marché et la relecture critique du dossier de production du lot. Cette disposition réglementaire est appliquée en France pour tous les plasmas entrant dans la composition des médicaments dérivés du sang. Elle aboutit à la délivrance d'un certificat de libération de lot permettant la circulation sur l'ensemble du territoire de l'Union Européenne.
- [104] L'AFSSAPS dans sa fonction de laboratoire officiel de contrôle vérifie que le produit libéré est bien conforme aux normes de libération européennes traduites dans le droit français. Sa direction des laboratoires et des contrôles (DLC) applique la procédure européenne de libération aux lots de médicaments dérivés du sang et aux pools de plasma associés conformément à l'article R 5121-40 du CSP. La certification de 75,6% en 2008 et 73% en 2009 des pools de plasma dits source, entrant dans la fabrication des médicaments commercialisés sur le marché français lui a ainsi été confiée³¹. Elle s'appuie pour ce faire sur les documents suivants : certificat de libération de lots de médicaments dérivés du sang par le fractionneur, le certificat d'information commerciale ou « marketing information form » et les certificats de libération de lots des pools de plasma qui ont servi à la fabrication du médicament. Le croisement de ces informations permet de connaître l'origine des donneurs (pays et centre de collecte) et la référence du plasma master file déposé pour le produit lors de la demande d'AMM.
- [105] La libération des autres pools de plasma et des médicaments dérivés du sang commercialisés en France est également assurée par les laboratoires officiels de contrôle des autres pays (le choix de l'OMCL repose sur le fractionneur ; il est souvent lié à la localisation de l'usine). La mission relève que, dans ce cas, la question de l'origine éthique ou non pour le plasma destinés à l'exportation n'est pas un sujet d'attention pour les autorités néerlandaises ou allemandes auditées par la mission, puisque non requis par la réglementation européenne.
- [106] L'AFSSAPS fait remarquer qu'aucun fractionneur n'aurait intérêt à masquer l'origine du don en faisant passer du sang rémunéré dans un centre pour du sang non rémunéré provenant d'un autre centre de collecte. Il est vrai que la mise au jour d'une fraude de cette nature, toujours possible à l'occasion d'une enquête de sécurité sanitaire remontant à l'origine des produits, comporterait plus de risques pour le fractionneur (image, suspension d'autorisations) que de bénéfices en fluidité de gestion.
- [107] Dans les pays comme la France et les Pays-Bas où la collecte éthique est requise par la loi et mise en œuvre par un opérateur monopolistique, les autorités compétentes n'en font pas un point de contrôle lors de leurs inspections des sites. L'autorité allemande n'a quant à elle pas de raison non plus d'en faire un point de contrôle, l'indemnisation étant autorisée de longue date dans le pays et jugée sans incidence en termes de qualité ou de sécurité (cf. *Infra*).

³¹ L'AFSSAPS est le 4^{ème} centre libérateur européen, les premiers étant par ordre décroissant l'Allemagne, l'Autriche et l'Italie.

[108] Au total, l'origine éthique des médicaments dérivés du sang figure dans les demandes des autorités françaises et se traduit dans les engagements des laboratoires. Ces chiffres ne font pas l'objet d'un suivi en routine et les autorités compétentes n'en font pas un point de contrôle, se reposant sur les lois en vigueur ou sur les engagements déclaratifs des laboratoires.

2.4. L'essentiel des médicaments dérivés du sang commercialisés en France est issu de la collecte éthique française ou européenne

[109] Le recours à du sang non rémunéré est un principe affiché par la plupart des pays membres du conseil de l'Europe et est également prôné par l'organisation mondiale de la santé. Ceci est globalement vérifié s'agissant de plasma issu du don de sang total. La pratique est inverse pour le plasma issu d'aphérèse : le plasma non rémunéré représente moins de 20% du plasma utilisé pour les médicaments dérivés du sang dans le monde.

[110] La part des médicaments dérivés du sang issu du don conforme aux recommandations du Conseil de l'Europe et consommés en Europe est mal connue, les institutions européennes ne publiant pas de données fiables et actualisées sur cet indicateur.

[111] La plupart des titulaires d'AMM pour des médicaments dérivés du sang se réfèrent à un « dossier spécifique du plasma » certifié par l'agence européenne des médicaments, suivant les dispositions issues de la Directive 2003/63/CE. En termes de rémunération des dons, trois situations validées par les autorisations de mise sur le marché/PMF coexistent en France et sont déclarées à l'AFSSAPS :

- dons non rémunérés exclusivement (selon la définition de la recommandation du Conseil 98/463),
- dons mixtes : non rémunérés et rémunérés, ou compensés par le versement d'une somme variable selon les modalités acceptées par les différents pays. Dans ce cas de figure, pour bénéficier en France d'une AMM de droit commun, le fractionneur doit prendre l'engagement de n'approvisionner le marché français qu'avec des médicaments fabriqués à partir de plasma issus de dons non rémunérés,
- dons rémunérés exclusivement. Actuellement, en pratique, il s'agit de plasma issu de plasmaphérèse.

[112] La réunion au sein de l'AFSSAPS des fonctions de gestion des autorisations de mise sur le marché, de suivi des stocks et de contrôle des libérations de lots, lui permet de disposer d'une bonne vue d'ensemble du marché et de mesurer la part du volume de médicaments dérivés du sang issu des dons rémunérés.

[113] Les médicaments dérivés de sang commercialisés en France sont issus majoritairement de la collecte de sang non rémunéré comme en témoigne le tableau suivant.

Tableau 4 : Part des médicaments dérivés du sang commercialisés en France à partir de plasmas non rémunérés en 2009

Produit	Origine éthique	Observations
IMMUNOGLOBULINES		
Immunoglobulines polyvalentes Intraveineuses	79,9% des immunoglobulines sont issues de plasmas non rémunérés.	Onze spécialités d'IgIV disposent d'une AMM en France, dont six sont actuellement commercialisées
Immunoglobulines polyvalentes sous-cutanées	64,94% des immunoglobulines sont issues de plasmas non rémunérés.	Trois spécialités d'IgSC disposent d'une AMM en France et sont actuellement commercialisées. Pas de production d'IGsc par les Laboratoires LFB-Biomédicaments
Immunoglobulines spécifiques	Données non disponibles pour 2009, sauf pour IG anti D : (Rhophylac®) 0% issu de plasmas non rémunérés.	Cinq spécialités d'Ig spécifiques disposent d'une AMM en France, dont quatre sont actuellement commercialisées : Rhophylac® (Ig anti-D), Ivhebex® (Ig anti-hépatite B), Gammatanos® (Ig anti-tétanique) des Laboratoires LFB-Biomédicaments et Imogam Rage® (Ig anti-rabique) des Laboratoires Sanofi-Pasteur.
Albumine	100 % . La totalité de l'Albumine est issue de plasmas non rémunérés	Huit spécialités d'albumines disposent d'une AMM en France, dont cinq sont actuellement commercialisées
Colles biologiques	Données non documentées	Six spécialités de colles biologiques disposent d'une AMM en France, dont cinq sont actuellement commercialisées Volumes commercialisés très faibles. Données d'approvisionnement non suivies par l'Affsaps (pas de tensions sur le marché).
FACTEURS DE LA COAGULATION		
Facteurs VIII de la coagulation d'origine plasmatique	92,4% du Facteur VIII plasmatique est issu de plasmas non rémunérés (LFB-Biomédicaments et Octapharma).	le marché est principalement couvert avec des produits recombinants. 19,9% de FVIII seulement sont d'origine plasmatique.
Facteurs IX de la coagulation d'origine plasmatique	86% du Facteur IX plasmatique est issu de plasmas non rémunérés (LFB-Biomédicaments et Octapharma).	le marché est principalement couvert avec des produits recombinants. 42,10% des Facteurs IX sont d'origine plasmatique.
Facteur Willebrand	100% du Facteur est issu de plasmas non rémunérés	
Facteur XI	100% du Facteur est issu de plasmas non rémunérés	une seule spécialité dispose d'une AMM en France et est actuellement commercialisée : Hemoleven® des Laboratoires LFB-Biomédicaments
Facteur XIII	Origine mixte. Part non documentée	une seule spécialité de Facteur XIII dispose d'une AMM en France et est actuellement commercialisée : Fibrogammin® des Laboratoires CSL Behring.
Fibrinogène	91,2% du fibrinogène est issu de plasmas non rémunérés (LFB-Biomédicaments).	une seule spécialité dispose d'une AMM en France et est actuellement commercialisée : Clottafact® des Laboratoires LFB-Biomédicaments.
Complexes Prothrombique (PPSB)	100% du PPSB est issu de plasmas non rémunérés	

Source : AFSSAPS

- [114] Il existe un lien évident entre le taux de couverture du marché français par des produits éthiques et l'existence d'une offre par le LFB. Son absence du segment des immunoglobulines sous-cutanées, par exemple, rend la France plus dépendante de produits ne respectant pas le critère éthique.
- [115] Au total, il est difficile de se prévaloir d'un système prônant le don non rémunéré et de ne pas en mesurer la réalisation. L'AFSSAPS dispose d'informations convergentes qui doivent lui permettre de produire cet indicateur.

Recommandation n°6 Le suivi de l'origine éthique des médicaments dérivés du sang commercialisés en France, avec la part couverte par la collecte nationale, doit être établi chaque année (AFSSAPS).

2.5. Une labellisation du plasma éthique au niveau européen pourrait, sous certaines conditions, contribuer à rééquilibrer la répartition entre les différents types de collecte

- [116] L'article 20 de la directive 2002/98/CE prévoit que les Etats membres font rapport tous les trois ans à la Commission sur les mesures prises pour encourager les dons volontaires et non rémunérés. Sur cette base, la Commission doit informer le Parlement européen et le Conseil des mesures qu'elle entend prendre. Le dernier rapport de la Commission au Conseil et au Parlement européen date de mai 2006 et prévoyait une étude sur le sujet qui n'a malheureusement pas été diffusée pour faiblesse dans sa méthodologie de recueil. La Direction européenne pour la qualité des médicaments (EDQM) du Conseil de l'Europe a été chargée par la Commission de réaliser une nouvelle enquête auprès des Etats membres dont les réponses serviront à son prochain rapport.
- [117] Si la France souhaitait souligner son attachement fort à une distinction entre origine éthique ou non du plasma, elle pourrait proposer de faciliter la mise en place d'un label indiquant la provenance éthique ou non du plasma incorporé dans les médicaments dérivés du sang. Ceci aurait pour seul objet d'accroître la liberté de choix des prescripteurs (voire des patients) dans le recours aux différentes sources de médicaments dérivés du plasma. Afin d'éviter tout débat sur la conformité au droit communautaire d'une telle possibilité de label, celle-ci devrait être prévue à l'article 57 de la directive 2001/83/CE, ce qui n'est actuellement pas le cas.
- [118] Sans politique forte de promotion d'une collecte éthique sûre et compétitive en France et d'approvisionnement prioritaire du marché par les médicaments dérivés de ce plasma (ce qui suppose des gains de parts de marché par le LFB), y instaurer un tel label risquerait de n'avoir qu'une valeur symbolique, dans la mesure où, pour couvrir les besoins français grâce à un tel plasma éthique, il serait nécessaire de détourner du plasma éthique étranger vers la France au détriment d'autres pays. Pour éviter que ceux-ci ne se rabattent alors sur le plasma de collecte indemnisée, une mobilisation forte des collecteurs éthiques européens pour répondre à la croissance de la demande dans des conditions de sécurité et de coûts satisfaisantes devrait accompagner l'instauration d'un tel label.

Recommandation n°7 Dans le cadre d'une révision de la directive 2001/83/CE, défendre auprès de la Commission européenne, au Conseil des ministres et au Parlement européen l'introduction d'une possibilité de label éthique à l'article 57 de cette directive (DGS).

3. LA SECURITE DES DONNEURS ET DES RECEVEURS DOIT PRIMER, EN ARBITRANT PARFOIS ENTRE PLUSIEURS DIMENSIONS DE CETTE MEME EXIGENCE.

3.1. *La maîtrise du risque receveur doit mettre en balance les risques connus et les incertitudes*

- [119] L'utilisation prudente de toute thérapeutique est au cœur du métier médical construite sur le « *primum non nocere* », d'abord ne pas nuire. S'agissant de produits sanguins ou médicaments dérivés du sang, cette injonction porte sur un risque supplémentaire, lié à l'origine biologique des produits : un agent pathogène transmis par le donneur.
- [120] La maîtrise de ce risque structure toute la réorganisation de la transfusion sanguine et du fractionnement. Il fait l'objet d'une surveillance resserrée via les dispositifs d'hémovigilance.
- [121] La première étape de réduction du risque a reposé sur une meilleure sélection clinique des donneurs au moment du don et une gestion performante des informations post-don, la seconde sur une qualification biologique du don renforcée depuis l'utilisation des tests génomiques, la troisième sur la mise en place de méthodes de réduction des charges infectieuses par la déleucocytation, puis d'inactivation des pathogènes³². Enfin, s'agissant des médicaments dérivés du sang, le processus industriel de fractionnement lui-même contribue puissamment à la réduction de la charge infectieuse, voire à son élimination (*cf. Annexe 2*).
- [122] L'Institut national de veille sanitaire (INVS) estime sur la période 2004-2006, les risques résiduels d'un don infectant à l'issue des deux premières étapes, après la mise en place du diagnostic génomique viral :
- 1 pour 1,45 million de dons pour l'hépatite B soit 2 dons infectés par an en moyenne,
 - 1 pour 2,35 millions de dons pour le virus du SIDA, soit un don infecté par an,
 - 1 pour 7,7 millions de dons pour l'hépatite C, soit environ un don infecté pour les trois ans,
 - 1 pour 8 millions de dons pour le virus HTLV; l'INVS souligne que ce dernier risque est très théorique dans la mesure où, depuis le 1er avril 1998, tous les produits sanguins labiles sont déleucocytés.
- [123] Depuis 1992, c'est pour le VHC que le risque résiduel a le plus diminué (d'un facteur 30) entre les périodes 1994-1996 et 1999-2001, pour se stabiliser entre 2001 et 2006. C'est ensuite pour le VHB que la diminution est la plus forte (divisé par 15 sur l'ensemble de la période). Pour le VIH, le risque a été divisé par 4 entre les périodes 1992-1994 et 1999-2001, et il est stable depuis. La réalisation du diagnostic viral génomique a réduit de 28% le risque résiduel global d'après l'INVS.
- [124] Les produits sanguins labiles sont issus de dons uniques, qui ne sont jamais mélangés sauf en de petites quantités (pool de 100 plasmas maximum). Un receveur ne reçoit en règle générale que peu de produits et n'est donc exposé qu'au seul risque résiduel. La phase de déleucocytation est réalisée pour tous les produits sanguins labiles. Ceci achève les opérations de réduction du risque pour les concentrés de globules rouges et pour les concentrés de plaquettes (hors traitement par l'Amotosalen mis en place dans les DOM et en Alsace pour une étude pilote). Le plasma thérapeutique bénéficie par surcroît d'une inactivation qui réduit encore le risque (étape 3).

³² Les techniques utilisées sont le Bleu de méthylène, l'Amotosalen et le solvant-détergent.

- [125] S'agissant des médicaments dérivés du sang, les poches de plasma sont mélangés par pool de plusieurs milliers de poches. Un receveur est donc davantage exposé à ce qu'un don infectant entre dans la composition finale de la matière première de son médicament. Mais ce risque est compensé par les premières étapes décrites ci-dessus et par les étapes du processus industriel qui contribuent à réduire fortement le risque final.
- [126] Cette sécurisation importante des produits ne doit pas cependant faire oublier la menace que font porter les agents pathogènes non identifiés ou émergents. L'émergence du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, détaillée au point suivant en témoigne. Elle explique également pourquoi les pays non touchés ont imposé d'importantes entorses au principe de libre circulation pour le plasma européen en général et français en particulier.
- [127] D'autres agents non identifiés à ce jour pourraient passer entre les mailles du filet sécuritaire et cette seule menace, suffit à elle seule à justifier les précautions d'usage que devrait respecter tout prescripteur de ces produits et médicaments d'origine biologique. C'est également un argument pour ne pas multiplier excessivement les origines du plasma utilisé en France, car cela accroîtrait la probabilité d'exposition à un tel agent pathogène à ce jour inconnu, même si les processus de sécurisation rendent en principe ce risque très faible.

3.1.1. Le traitement du risque prion illustre les diversités d'approche en Europe même.

- [128] La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une dégénérescence du système nerveux caractérisée par l'accumulation de la forme anormale d'une protéine, le prion, qui peut transmettre la maladie. La forme historique dite sporadique est de loin la plus fréquente : elle représente plus de 80% des 1900 cas déclarés en France de 1992 à avril 2010³³. Le taux de survenue de la forme sporadique, de 1 cas par million d'habitants, est resté stable depuis 50 ans et aucun patient atteint de MCJ dans la communauté mondiale n'était un hémophile. De ce fait, la forme sporadique n'est pas considérée comme potentiellement infectante (puisqu'elle ne l'a pas été dans le passé y compris à une époque où les procédés de sécurisation des médicaments étaient beaucoup plus sommaires qu'aujourd'hui).
- [129] Une forme nouvelle chez l'homme dite du nouveau variant est apparue en Angleterre en 1996 et a été reliée à l'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) observée depuis 1985. Les cas humains les plus nombreux sont apparus principalement au Royaume Uni (168 cas), suivi de la France (25 cas) et d'autres pays principalement européens (Espagne 5 cas, Irlande 4 cas, Pays-Bas 3 cas). Tous les cas français sont aujourd'hui décédés. Le nombre de cas observé en France baisse : après un pic de 12 cas en 2005 – 2006 on ne relève que 5 cas depuis 2007³⁴.
- [130] Le niveau d'exposition des différentes populations, par pays a été ré-estimé en 2009 par l'AFSSAPS : Royaume-Uni (2,68 cas / million d'habitant), puis Irlande (0,898), France (0,386), Portugal (0,187) Pays-Bas (0,182) et Espagne (0,111) et enfin les autres pays du monde (10^{-2}).
- [131] Il n'existe pas de test biologique fiable permettant de détecter le prion dans le sang des donneurs ; la réduction du risque repose sur la sélection clinique et sur les mesures de réductions du nombre de prions lors du processus de fabrication des médicaments dérivés du sang (*cf. Annexe 2*)
- [132] Un dispositif de veille et d'analyse a été mis en place sous l'égide de l'AFSSAPS depuis 2000 pour évaluer le risque le risque de transmission de la variante de la MCJ (vMCJ) par le sang et ses dérivés : aucun cas de transmission par les produits sanguins labiles n'a été documenté en France, contre 4 cas au Royaume-Uni.

³³ A noter que seuls 1900 cas ont été retenus comme avérés sur les 14 018 cas suspects signalés.

³⁴ INVS Surveillance des maladies à déclaration obligatoires, maladie de Creutzfeldt-Jakob et apparentées avril 2010

- [133] En revanche, aucun cas de transmission lié aux médicaments dérivés du sang n'a été documenté en France, mais un cas a été jugé suspect au Royaume-Uni. Dans ce pays, l'analyse de 9 cas de vMCJ déclarés chez des patients traités par des médicaments dérivés du sang, a conclu à l'absence d'imputabilité du traitement ; toutefois, un cas de contamination, sans survenue de la maladie, a été jugé probable en 2009 après la découverte de la protéine prion pathologique dans un échantillon de rate examiné chez un patient hémophile décédé au Royaume-Uni, sans signes cliniques évocateurs de maladie neuro-dégénérative.
- [134] Ce dernier cas a entraîné une actualisation des analyses du groupe de travail de l'AFSSAPS mi 2009³⁵. Il conclut que « l'implication du facteur VIII, si elle est la source la plus probable d'exposition au regard de l'analyse statistique de ce rapport sur les risques iatrogènes, ne peut pas être considérée comme certaine et ne constitue qu'un scénario possible ou probable de transmission secondaire de la vMCJ ».
- [135] Les prévisions épidémiologiques qui évaluent à 100 (au lieu des 300 prévus initialement) le nombre de cas attendus en France n'ont pas été modifiées à cette occasion, ce qui permet de calculer une fréquence de dons potentiellement contaminés à 1/360 000. Compte tenu des procédés de préparation industrielle (précipitation et filtration, chromatographie d'échange d'ions, nanofiltration) le risque résiduel est toujours considéré comme très faible.

Tableau 5 : Estimation du risque résiduel théorique de transmission d'une unité infectieuse de l'agent prion pathologique par année de traitement pour les différents types de médicaments dérivés du sang

Médicaments dérivés du sang	Risque résiduel théorique par année de traitement en log10
F VIII	-3,21
Albumine	-3,35
Immunoglobulines polyvalentes IV	-6,03

Source : AFSSAPS. 2005 Evaluation du risque vMCJ par les produits sanguins (extrait)

- [136] La notion de log réduction (abréviation pour logarithme en base 10) est centrale. Elle indique le degré auquel parviennent les différentes méthodes d'élimination ou réduction d'une charge infectieuse initiale. Ainsi, une réduction de 2 log10 signifie une réduction d'un facteur 99%, une réduction de 3 log10 signifie une réduction d'un facteur 99,9% et une réduction de 6 log10 signifie une réduction de 99.9999%, ce qui signifie que seulement un agent pathogène sur 1 million persistera après le processus de réduction.
- [137] L'analyse de risque a conduit l'AFSSAPS à proposer une attitude conservatrice « il n'apparaît pas opportun à ce jour de chercher une autre source de plasma en privilégiant des collectes à l'étranger du fait :
- *du niveau de risque calculé très faible ;*
 - *du volume insuffisant de plasma qui répondrait à nos critères de qualité (en particulier don non rémunéré) dans les pays déclarés à risque négligeable d'encéphalopathie spongiforme bovine ;*
 - *des incertitudes sur la survenue plausible de nouveaux cas dans les autres pays classés à risque maîtrisé et répondant à nos critères de qualité de collecte de plasma (Europe, USA et Canada) ».*

³⁵ AFSSAPS Analyse du risque de transmission de la variante de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) par les produits de santé d'origine humaine Septième actualisation des travaux du groupe d'experts pluridisciplinaire (rapport de juillet 2009, version corrigée du 03/05/2010)

[138] La survenue du signalement anglais en 2009 a conforté la position des autorités sanitaires de nombreux pays qui avaient jugé préférable de ne pas recourir au plasma européen, comme les Etats-Unis ou la Chine ; ils en avaient interdit l'utilisation pour les médicaments dérivés du sang commercialisés sur leur territoire et privilégiaient un approvisionnement issu de pays vierges de l'épidémie d'ESB.

[139] A l'intérieur de l'espace européen, les positions diffèrent s'agissant du plasma pour fractionnement :

- le Royaume-Uni a choisi de ne pas conserver son plasma, compte tenu de son niveau élevé d'exposition alimentaire entre 1980 et 1996 d'une part et de l'incidence des cas humains d'autre part. Il importe tout son plasma pour fractionnement, principalement de centres de collecte nord-américains qui rémunèrent les donateurs ; l'objectif d'autosuffisance et l'exigence éthique sont clairement abandonnés au profit des impératifs de sécurité sanitaire ;
- la France, moins exposée, a choisi de poursuivre l'utilisation de son plasma tout en développant les techniques de réduction du risque et la surveillance. A noter que la notion d'un séjour en Grande Bretagne de plus de 12 mois entre 1980 et 1996 est un critère d'exclusion définitive du don en France. La France a considéré que le niveau de risque infectieux actuel lui permettait de conserver un objectif d'autosuffisance et donc une collecte nationale de son plasma. Ce choix a été réévalué régulièrement et confirmé depuis 10 ans. L'évolution épidémiologique semble lui donner raison avec le recul. Les autres pays européens n'ont pas ou très peu déclarés de cas de variant MCJ ;
- la France a renforcé les mesures concernant la MCJ, y compris de type sporadique alors qu'une telle contamination n'a jamais été constatée (cf. Supra) après un don de sang, dès lors qu'un donneur développe un cas probable ou certain de la maladie. L'AFSSAPS demande le rappel des lots de médicaments dérivés du sang produits à partir de ce don. Compte tenu de la fréquence de la forme sporadique (1/10⁶), elle conduit à procéder à des rappels de lots qui accèdent l'idée d'un pays particulièrement exposé au risque de maladie de Creutzfeldt-Jakob. 29 notifications ont été faites entre 2003 et 2009 entraînant 7 retraits de lots. Parmi ceux-ci, les retraits majeurs de 2007 (2) et 2009 (1) ont coûté au total 4 millions d'euros au LFB. Cette procédure touche spécifiquement le fractionneur national. Aucun des lots importés par ses concurrents n'a été concerné par cette mesure. L'AFSSAPS pourrait imposer un retrait de lots également aux concurrents du LFB, mais cela suppose que ceux-ci soient en mesure de signaler les cas incidents. Or, ils ne sont pas nécessairement au courant de ces cas car les politiques de signalement diffèrent selon les pays européens. Ainsi, les autres pays ne procèdent pas à des rappels de lots pour leur propre marché, alors que la prévalence de la forme sporadique y est similaire à celle observée en France. La plupart privilégient un approvisionnement à partir de leur plasma ou de plasma non français.

[140] De ce fait, le LFB qui possède le monopole d'approvisionnement du plasma collecté en France, ne peut pas, ou marginalement, vendre ses excédents de produits dérivés à l'exportation. Pour commercialiser ses produits en Europe, le LFB doit conduire une double procédure de reconnaissance mutuelle d'AMM, l'une à partir de plasma français pour les pays qui l'acceptent, l'autre à partir de plasma étranger en soumettant le dossier aux autorités d'un « Etat de référence »³⁶ autre que la France.

³⁶ Quatre procédures d'AMM sont possibles en Europe : la procédure nationale par laquelle le laboratoire sollicite l'autorisation aux autorités compétentes d'un Etat membre pour commercialisation dans ce seul Etat membre, la procédure de reconnaissance mutuelle par laquelle un laboratoire demande aux autorités compétentes d'un Etat (« Etat membre concerné ») de reconnaître l'AMM déjà délivrée dans un autre Etat (« l'Etat membre de référence »), la procédure décentralisée, proche de la procédure de reconnaissance mutuelle mais ne nécessitant pas un premier enregistrement national, et enfin la procédure centralisée par laquelle l'AMM est délivrée par l'Agence européenne des médicaments et est automatiquement valide dans l'ensemble de l'Union européenne.

- [141] S'agissant de produits sanguins labiles, tous les pays, y compris le Royaume-Uni, ont choisi de servir les besoins à partir de leurs produits : la faible durée de vie des plaquettes et des globules rouges, la difficulté à s'approvisionner chez d'autres fournisseurs conduisent peu ou prou tous les régulateurs nationaux à s'inscrire dans un schéma de plus grande indépendance nationale possible, quand bien même les produits sanguins labiles et notamment les concentrés de globules rouges ne bénéficient pas ou peu de technique de réduction du risque viral (hormis la déleucocytation) aussi poussées que pour les médicaments dérivés du sang.
- [142] L'articulation entre autosuffisance et sécurité paraît donc complexe puisque le recours aux ressources nationales de produits sanguins labiles pourtant moins sécurisés reste incontournable alors que des médicaments plus sécurisés peuvent dans le même temps être écartés. Il est paradoxal que dans un marché unifié de libre circulation des médicaments dérivés du sang, les autorités compétentes puissent appliquer une politique divergente de rappel de lots pour un risque identique. A tout le moins, même si l'on admettait ces divergences de politique de rappel de lots, encore faudrait-il que les politiques de signalement soient néanmoins homogènes pour permettre aux autorités qui le souhaitent, comme l'AFSSAPS, de procéder à des rappels quelle que soit l'origine des plasmas et quels que soient les opérateurs impliqués sur leur marché.

Recommandation n°8 Réexaminer le bien fondé de maintien d'une politique de rappels de lots pour cas de Creutzfeldt-Jakob sporadique (AFSSAPS, DGS).

3.1.2. L'origine non rémunérée du sang n'est pas actuellement considérée par les autorités sanitaires, comme un facteur déterminant de sécurité pour le don de plasma

- [143] Parmi les arguments retenus en France pour conserver le *statu quo* s'agissant du vMCJ, l'EFS a rappelé l'obligation légale du don non rémunéré. Et le groupe de travail de l'AFSSAPS a considéré que « *la modification de l'origine du plasma exposerait à avoir recours à des donneurs rémunérés, ce qui va à l'encontre de l'éthique du don national. Par ailleurs, il relève que la politique de gratuité du don peut être considérée comme une mesure de sécurité pour les receveurs de PSL puisque l'absence d'enjeu financier concourt à la fiabilité des informations recueillies au cours de l'entretien pré-don* ». Toutefois il ajoutait que « *pour autant, la gratuité ne dispense aucunement d'une approche globale de la sécurité qui exige de faire intervenir toute une série de mesures* ». Cet avis considère que la gratuité du don contribue à la sécurité des receveurs de produits sanguins labiles.
- [144] La thèse est fortement mise en avant par les collecteurs et fractionneurs « non profit », ainsi par les associations de donneurs de sang bénévoles. Elle est reprise pour partie par l'Organisation mondiale de la santé³⁷. Les principaux éléments étayant ces affirmations, ont été présentés lors d'un congrès organisé par l'OMS en 2009³⁸ :
- les donneurs réguliers sont parfaitement informés des critères d'exclusion. Les donneurs rémunérés peuvent être tentés de dissimuler leurs facteurs de risque afin de ne pas être écartés du don ;
 - ce mécanisme sera d'autant plus fort que la collecte fait appel à des populations démunies, pour lesquelles un don de plasma hebdomadaire constitue un complément de revenu important ;
 - la fidélisation des donneurs par les centres de collecte privés est d'autant meilleure qu'elle repose sur des populations défavorisées ; les implantations des centres de collecte privés dessinent les cartes de l'exclusion ;

³⁷ EB126/19 Add.1 Disponibilité, innocuité et qualité des produits sanguins. Point 4.16 de l'ordre du jour provisoire du conseil exécutif. 126^{ème} session 26 novembre 2009.

³⁸ 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

- les zones plus défavorisées sont volontairement ciblées par les collecteurs privés, or elles concentrent aussi les facteurs de risque épidémiologiques notamment en ce qui concerne les usagers de drogues ;
- les plasmaphères répétées exposent la santé des donneurs, à l'état sanitaire déjà plus précaire, d'autant qu'ils peuvent être prélevés à des fréquences supérieures aux fréquences réglementaires ;
- les taux des marqueurs infectieux sont plus élevés chez les donneurs rémunérés. Ceci est surtout vrai chez les nouveaux donneurs³⁹.

[145] L'agence européenne du médicament impose aux fractionneurs de faire figurer les principaux marqueurs viraux dans les « dossiers spécifiques plasma » qu'elle certifie. Elle dispose donc des données les plus récentes pour comparer les taux et leurs évolutions selon le caractère rémunéré ou pas de la collecte.

[146] Aucun des arguments ci-dessus n'a emporté la conviction des autorités sanitaires françaises ou européennes : ni l'Agence européenne des médicaments, ni le Conseil de l'Europe ni l'Union Européenne, ni enfin les autorités compétentes à l'image de l'AFSSAPS n'ont aujourd'hui retenu l'origine rémunérée comme un facteur d'insécurité pour le plasma, la bonne connaissance des donneurs qui naît de la régularité de leur don, indemnisé ou pas, étant considéré comme le facteur le plus important pour la sécurité.

3.1.3. Une part du coût du plasma est liée à des exigences de sécurité spécifiquement françaises

[147] Confrontée à deux épidémies dramatiques en France liés à l'utilisation de produits biologiques chez les patients transfusés et chez les patients contaminés par l'hormone de croissance, les autorités sanitaires françaises ont été conduites à prendre ces vingt dernières années de très nombreuses décisions visant toutes à réduire les risques et ce faisant la probabilité d'une nouvelle crise sanitaire. En matière de produits sanguins et de médicaments dérivés du sang, ses experts ont été associés aux groupes internationaux, notamment du conseil de l'Europe, dont les recommandations fondent les directives européennes en la matière et notamment les directives 2002/98/CE et 2004/33/CE.

[148] A l'application stricte de ces directives, traduites en droit français, s'ajoutent des critères spécifiquement français. La question est parfois soulevée d'une « sur-sécurité » qui se traduirait en coûts supplémentaires pour les opérateurs chargés de les appliquer.

[149] Compte tenu des coûts de production élevés du plasma français, la mission a comparé les exigences spécifiquement françaises et demandé parallèlement à l'EFS de les chiffrer. L'annexe 2 détaille les principales étapes contribuant à sécuriser le plasma et celles qui comportent une exigence spécifique d'origine réglementaire. Le coût des tests de laboratoire est d'environ 33 €L pour un coût total du plasma d'aphérèse de 256 €L. L'EFS évalue les coûts directs liés à des exigences de sécurité spécifiquement françaises à 10 € soit le tiers environ des coûts totaux des tests. Il convient d'y ajouter le coût des filtres spécifiques sur certaines machines et les coûts de la biothèque.

[150] L'ensemble de ces points n'épuise pas complètement le sujet. La position française en matière de rappel de lots des formes sporadiques de MCJ, développée plus haut en est un exemple.

³⁹ Kalibitas, V « Payment for whole blood donations in Lithuania : the risk for infectious disease markers » Vox Sanguinis (2008) 94, 209-215.

[151] **Au total**, il existe des facteurs de coûts spécifiquement liés à une réglementation française allant au-delà des directives européennes pour le plasma destiné au fractionnement. Certains de ces éléments pourraient probablement être réexaminés. Le coût spécifique lié aux exigences françaises de sécurité serait alors assumé en toute connaissance de cause par les acteurs de la transfusion.

Recommandation n°9 Examiner les facteurs de coûts liés aux règlements ou pratiques spécifiquement français en matière de sécurité du plasma destiné au fractionnement (DGS, AFSSAPS, EFS et LFB).

3.2. Le plan d'action de réduction des risques donneurs est engagé sans réduction de la croissance des plasmaphèreses

3.2.1. Le plan d'action destiné à réduire le risque d'accidents graves pour les donneurs de plasmaphèrese est très largement engagé

[152] Un plan d'action d'une trentaine de mesures à court et moyen terme fait l'objet d'un suivi spécifique de la DGS depuis novembre 2009. Deux réunions de suivi ont été réalisées en janvier et avril 2010. Une troisième sera programmée en novembre 2010. La plupart des mesures devront avoir été réalisées d'ici fin 2010 - début 2011.

[153] Toutes les mesures de court terme proposées ont été réalisées par l'EFS afin de prévenir la survenue de nouveaux accidents graves comme ceux observés en 2009 en raison d'une inversion accidentelle des poches de soluté de sérum physiologique et d'anticoagulant :

- toutes les procédures d'aphérèse ont été revues et les bonnes pratiques de collecte ont été rappelées dans l'ensemble du réseau ;
- six établissements régionaux, concernés par l'utilisation de conditionnements trop similaires des deux types de solutés, ont attesté avoir pris les mesures de différenciation de leurs solutés. Les audits menés par l'EFS depuis 2010 n'ont pas constaté d'écart sur ce point ;
- le système d'information sur les incidents donneurs s'est renforcé : sensibilisation et formation des agents à l'intérêt de déclarer et mise à disposition rapide d'une version provisoire du système d'information partagé (e.fit). Ce système est actif comme en témoignent les remontées d'incidents ;
- la mesure la plus importante a consisté dans le reparamétrage des 356 machines de plasmaphèrese de la marque impliquée dans les accidents de 2009, visant à réduire le volume de réhydratation en fin d'aphérèse à moins de 50 ml. Fin juin 2010, il ne devrait plus y avoir de recours systématique à la compensation volémique en fin d'aphérèse. Ces deux mesures limitent les effets potentiels d'une inversion de solutés si elle devait survenir encore.

[154] Les mesures de moyen terme sont engagées par l'EFS et l'AFSSAPS et devraient se déployer au second semestre 2010 :

- un dispositif de détournement physique interdisant toute possibilité d'inversion sera mis à disposition par industriels en septembre et mis en œuvre à compter de janvier 2011 ;
- le plan de formation sur aphaérèse et gestes d'urgence sera poursuivi pour tous les agents ;
- la gestion des stocks sera renforcée ;
- enfin, la requalification « sécurité » de l'ensemble des sites d'aphérèse sera réalisée. Celle-ci est mise en œuvre sous la forme d'une habilitation formalisée de l'ensemble des sites de prélèvements et devrait contribuer à une réorganisation sensible du format du réseau de collecte.

3.2.2. Mais le nombre de prélèvements et les volumes collectés par aphérèse se sont accrus encore durant cette période

- [155] Ces mesures de court et moyen terme devaient être accompagnées par une stabilisation des objectifs de croissance 2010-2011 du plasma pour le fractionnement. Les objectifs de livraison de plasma assignés à l'EFS pour 2009 ont été atteints à 98%. Depuis octobre 2009 la progression demandée d'environ 120 000 L pour 2010 soit 15% de croissance, a été réduite de moitié à 7,2% à 60 000 L supplémentaires par rapport à 2009. La croissance rejoindrait ainsi le rythme observé en 2009.
- [156] Mais cette modération de la croissance est obtenue principalement sur les volumes de plasma issu de sang total alors que les volumes collectés par aphérèse pour le LFB continueraient à croître en 2010, comme en 2009, de l'ordre de 18%. Mesurée en nombre de prélèvements d'aphérèse plasmatique, cette croissance est encore plus marquée entre 2008 et 2009 : avec 87 107 prélèvements supplémentaires la croissance est de 27,9%.
- [157] Les collectes du 1^{er} trimestre 2010 confirment ces orientations : la production de plasma issu de sang total est de 0,8% supérieure en volume par rapport au même trimestre 2009 tandis que le volume de plasma par aphérèse est supérieur de 21,2 % par rapport au 1^{er} trimestre 2009. Mesurée en nombre de prélèvements d'aphérèse plasmatique, cette croissance est de 11,1%, entre ces deux premiers trimestres 2009 et 2010.
- [158] L'EFS a considéré qu'il pouvait renforcer la sécurité à travers son réseau de collecte tout en maintenant des objectifs élevés de croissance des prélèvements d'aphérèse. Dans les faits, aucun incident majeur n'a été signalé. Tant que le processus de sécurisation n'est pas totalement mené à son terme, la mission considère que le maintien d'une pression forte sur les volumes globaux de plasma d'aphérèse à collecter ne doit pas primer sur les impératifs de sécurité. Plus la requalification des sites sera avancée, plus l'augmentation des prélèvements sera compatible avec l'exigence de sécurité

Recommandation n°10 Suivre à travers un tableau de bord mensuel l'état d'avancement de la requalification des sites, le rythme d'augmentation du nombre de prélèvements par plasmaphérèse et du volume prélevé par poche, au niveau national et par région (EFS, AFSSAPS, DGS), jusqu'à l'achèvement du processus.

Partie III : l'économie de la filière des médicaments dérivés du sang

[159] La filière française des médicaments dérivés du sang, de la collecte du plasma jusqu'à la commercialisation des médicaments qui en sont dérivés auprès des hôpitaux, doit répondre à une multiplicité d'objectifs : sécurité des receveurs et des donneurs, respect d'exigences éthiques, atteinte d'un certain niveau d'autosuffisance, compétitivité dans un contexte de libre circulation des médicaments et de respect des règles de concurrence européenne. Elle dispose pour cela d'importants atouts consolidés depuis la crise du sang contaminé et que l'on peut résumer par la clarification du rôle de chacun des acteurs et la satisfaction d'un haut degré d'exigence en termes de sécurité des receveurs.

[160] En termes de compétitivité, au regard des développements internationaux récents de la collecte et du fractionnement, la filière française présente d'importants retards sur les acteurs privés commerciaux, de plus en plus dominants à l'échelle européenne et mondiale. Le LFB a longtemps été privé des moyens financiers et institutionnels nécessaires à son développement et a dû privilégier, en matière de recherche, la sécurisation des procédés (nanofiltration) au détriment de la galénique, en particulier concernant les immunoglobulines. L'EFS souffre d'un important manque d'efficacité qui ne pourra être réduit que progressivement, à condition de s'y engager résolument et durablement.

[161] Ces défis doivent être relevés dans un contexte où la dégradation du degré d'autosuffisance de la France contribue sensiblement à la fragilisation de l'autosuffisance au niveau européen (cf. Annexe 3A)⁴⁰ et où le modèle éthique est fortement concurrencé, au plan international et en Europe même, par une collecte commerciale privée indemnisant les donneurs, qui a assuré l'essentiel de la croissance de la demande mondiale des dix dernières années.

1. LES OBJECTIFS ET LES CONTRAINTES DE LA FILIERE DOIVENT ETRE MIS EN PERSPECTIVE D'UN FORT CONTEXTE CONCURRENTIEL INTERNATIONAL

1.1. Sur un marché en croissance rapide, la filière éthique française est en concurrence avec un modèle commercial de plus en plus intégré et concentré

[162] L'annexe 3A fournit des éclairages internationaux sur les évolutions récentes de la filière des médicaments dérivés du sang. Malgré un marché mondial très dynamique (doublement en dix ans, tiré par la croissance de la consommation et la hausse du prix des immunoglobulines) dont on pourrait supposer qu'il impose de ce fait une moindre contrainte de consolidation du secteur, un double mouvement de concentration horizontale (diminution du nombre d'acteurs) et d'intégration verticale (contrôle de centres de collecte par les fractionneurs) a été observé. En termes de collecte plasmatique, cette demande croissante s'est traduite par un fort développement de la plasmaphèrese, qui a couvert 90% des besoins nouveaux des dix dernières années.

⁴⁰ Si l'on met à part les cas britanniques et irlandais totalement tributaires de l'étranger à cause des mesures de précaution prises du fait de la prévalence attendue initialement dans ces pays des cas de variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

- [163] Les mouvements capitalistiques paraissent quasiment avoir atteint leur terme aux Etats-Unis où cinq laboratoires (Baxter, CSL, Talecris, Grifols et Octapharma) contrôlent 98% du marché et où 94% de la collecte plasmatisée américaine en aphérèse est contrôlée ou réalisée directement par des fractionneurs. Les autorités fédérales anti-trust ont bloqué la fusion de CSL et Talecris en 2009 (Grifols a annoncé le rachat de Talecris en juin 2010). La plasmaphérèse représente près de 90% de la collecte plasmatisée sur le territoire américain.
- [164] Ces évolutions sont également entamées en Europe : la collecte demeure encore majoritairement entre les mains d'opérateurs publics ou d'organismes privés à but non lucratif de type Croix-Rouge ; la plasmaphérèse est moins développée, puisque 60% du plasma pour fractionnement continue de provenir de sang total, mais des collecteurs commerciaux privés sont apparus en Allemagne et en Autriche. Les fractionneurs Baxter, CSL, Octapharma, Biotest et Kedrion possèdent également plusieurs centres de collecte plasmatisée, concentrés en Allemagne, Autriche, République tchèque et Hongrie. La plasmaphérèse est ainsi devenue largement majoritaire en Allemagne (environ 60% du plasma pour fractionnement) et en Autriche (81%), en grande partie sur la base d'une indemnisation des donneurs. Les Pays-Bas sont le seul pays à avoir développé massivement la plasmaphérèse (72% du plasma pour fractionnement) dans un cadre non lucratif. Concernant le fractionnement, quelques acteurs nationaux (LFB, Kedrion, Biotest, Sanquin, BPL) subsistent à côté des multinationales.
- [165] Cette consolidation à la fois horizontale et verticale a en effet eu pour corollaire en Europe une disparition des petits fractionneurs nationaux indépendants (suisse, écossais, finlandais, danois) fonctionnant sur 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.

1.2. *Quelle portée conférer à l'objectif « d'autosuffisance » dans ce contexte ?*

- [166] La partie II rappelle les enjeux relatifs à l'autosuffisance. Comme la mission a pu le constater lors de la conférence annuelle organisée par l'industrie plasmatisée privée⁴¹, cet objectif est parfois contesté par les industriels, voire par les associations de patients : les règles de marché et la libre circulation seraient de bien meilleurs moteurs de satisfaction de la demande que la recherche, apparemment vaine pour d'importants pays, d'une quelconque autosuffisance.
- [167] Pourquoi ne pas laisser les pays qui ont un avantage compétitif en la matière (grâce à leur possibilité juridique, géographique ou sociologique de capter une population répondant à une incitation financière au don) développer une plasmaphérèse efficiente et fournir les autres pays ? Pourquoi distinguer les fractionneurs du reste de l'industrie pharmaceutique et chercher à tout prix à maintenir un opérateur national à la main des autorités publiques ? *De facto*, les évolutions récentes montrent que ce sont les opérateurs commerciaux privés de collecte ou de fractionnement qui ont en général été les mieux à même de répondre, au moins quantitativement⁴², à l'accroissement de la demande.
- [168] Les réponses à apporter à ces questions dépendent à la fois de considérations économiques, politiques et sanitaires, qu'il convient de distinguer :
- au plan sanitaire, toutes les étapes de la collecte au fractionnement sont soumises à une réglementation stricte qui vise à réduire le risque au maximum. Néanmoins, les médicaments dérivés du plasma demeurent, par leur origine biologique, distincts des autres médicaments : le risque lié à un agent pathogène aujourd'hui inconnu et résistant aux différentes étapes de sécurisation paraît très improbable, mais pas totalement impossible.

⁴¹ International Plasma Protein Conference, IPPC 2010, 16-17 mars 2010, Berlin

⁴² Au plan qualitatif seul CSL, parmi les opérateurs commerciaux privés, commercialise une gamme plus étendue que celle du LFB.

Plus on diversifie les origines d'approvisionnement, plus la probabilité d'être atteint en cas de réalisation d'un tel risque est forte ;

- au plan politique, s'il est vrai que l'indemnisation des donneurs offre la possibilité d'atténuer voire de supprimer la rareté de la ressource plasmatisée (avec toutefois des répercussions néfastes possibles sur la collecte de sang total, qu'il faudrait alors aussi au moins en partie indemniser), remettre en cause l'exigence éthique est un choix de société. Ne pas renoncer à cette exigence oblige à viser une certaine autosuffisance en ressource plasmatisée ;
- au plan économique, la question de la rareté demeure à deux niveaux. Considérer qu'elle serait résolue au niveau de la ressource plasmatisée, par l'indemnisation des donneurs, ne va pas totalement de soi si cette collecte est contrôlée par un petit nombre de fractionneurs qui induisent des arbitrages prix/volumes. Cela reste à démontrer dans la durée après les alertes de 2006 et de 2008. Par ailleurs, la rareté peut également exister au niveau des capacités globales de fractionnement, induisant des arbitrages entre les différents pays et donc des tensions sur les prix.

[169] Au vu de ces éléments, la filière plasmatisée française doit contribuer à l'objectif européen d'autosuffisance communautaire éthique (article 110 de la directive 2001/83/CE), à travers :

- le maintien d'une capacité d'indépendance en matière de fractionnement, concrétisée par l'existence d'un opérateur national, le LFB, disposant d'un accès stable à la ressource éthique nationale fournie par l'EFS ;
- la recherche, dans le respect des règles concurrentielles européennes, de la part de marché la plus élevée possible pour le LFB en France ;
- la couverture par l'EFS des besoins d'approvisionnement du LFB, déterminés par cette part de marché du LFB ;
- des capacités d'exportation en Europe de médicaments fabriqués par le LFB à partir de plasma collecté en France, en contrepartie des importations françaises (ce dernier principe étant tributaire de l'acceptation du plasma collecté en France par les autres pays européens, actuellement très limitée mais susceptible d'évoluer à long terme).

2. UN OBJECTIF D'AUTOSUFFISANCE MEME RELATIVE SUPPOSE UN FRACTIONNEMENT COMPETITIF, UNE COLLECTE EFFICIENTE ET UNE FORTE ATTENTION AU DON

2.1. *Le prix de cession du plasma de l'EFS au LFB ne doit ni pénaliser ni avantager ce dernier par rapport à ses concurrents*

[170] Peser sur la rentabilité du LFB à travers des prix de cession du plasma supérieurs à ceux dont peuvent bénéficier ses concurrents ne ferait que le fragiliser à long terme alors qu'il a des besoins de financement pour maintenir sa compétitivité dans le domaine plasmatisé tant en termes qualitatifs (gamme de produits, efficacité de l'outil industriel) que quantitatifs (capacité à suivre la croissance du marché, à fractionner pour des marchés extérieurs de manière à mieux amortir les coûts de R&D).

Recommandation n°11 Poursuivre la politique de fixation des prix de cession de l'EFS au LFB visant la proximité des prix internationaux, tant pour le plasma d'aphérèse que pour le plasma de sang total, en veillant à ce que le LFB ne soit ni pénalisé par des tarifs trop élevés, ni avantagé par des tarifs trop bas (DGS).

2.2. L'EFS doit réorganiser la plasmaphérèse pour la rendre nettement plus efficiente qu'actuellement

- [171] A partir de 2006, l'Etat a fortement revu à la baisse le tarif de cession du plasma d'aphérèse de l'EFS au LFB : il est passé de 158,76€/litre à 105€/litre en 2009, avant d'être relevé à 110€/litre par l'arrêté du 9 mars 2010. Cette politique visait à envoyer un signal fort à l'EFS sur la nécessité d'améliorer son efficacité en matière de collecte de plasma par aphérèse, en réduisant rapidement l'écart entre ce tarif de cession et le niveau de prix international du plasma d'aphérèse auquel peuvent s'approvisionner les concurrents du LFB.
- [172] La mise au point d'une comptabilité analytique au sein de l'EFS produisant des données à partir de l'exercice 2007 a permis de mesurer l'ampleur de l'effort qui lui était ainsi demandé : pour la dernière année disponible au moment de la rédaction du présent rapport, 2008, le coût unitaire du plasma d'aphérèse s'établissait à 256,8€/litre.
- [173] Face à un tel écart, qui pèse lourdement sur ces marges (pour 24,5 M€ en 2008, soit 3% du chiffre d'affaires global), l'EFS a identifié des mesures susceptibles de ramener le coût unitaire du plasma d'aphérèse autour de 190-200 €/litre à l'horizon 2011-2012 : augmentation du volume collecté par poche, gains de productivité, mutualisation de plateaux de qualification.
- [174] Sans sous-estimer l'importance des efforts à engager pour atteindre ce résultat, la mission estime qu'il est nécessaire de s'interroger d'ores et déjà sur les facteurs d'un tel écart de coût résiduel avec les collecteurs les plus efficaces et sur les moyens d'aller plus loin dans la réduction de cet écart, sur un horizon plus lointain. En effet, à long terme, l'accroissement des besoins de plasma d'aphérèse aggraverait ce déséquilibre économique de l'EFS.
- [175] L'existence d'un surcoût de la collecte éthique par rapport aux collecteurs commerciaux privés est fréquemment invoquée pour justifier un niveau de coût plus élevé. Les collecteurs non éthiques pourraient plus facilement maximiser l'occupation des lits. Ceci doit donc se traduire par des coûts de collecte moins élevés que pour les collecteurs éthiques. La mission n'a pu trouver d'estimation objective de cet écart. Pour toutefois essayer d'illustrer ce point, la mission a simulé que sous l'hypothèse d'un écart incompressible de 25% du taux d'occupation des lits entre l'EFS et les collecteurs qui indemnisent les donneurs, cela représenterait un surcoût de 25€/litre pour l'EFS⁴³, sans tenir compte du coût de l'indemnisation pour les collecteurs qui la pratiquent ni d'un coût de promotion du don à l'inverse probablement plus élevé pour un collecteur éthique comme l'EFS.
- [176] On ne peut donc se retrancher derrière le seul « surcoût éthique » (dont l'existence même et l'ampleur resteraient à établir) pour justifier un coût représentant près du double de celui atteint par les collecteurs commerciaux privés.
- [177] Par ailleurs, la mission recommande de réévaluer les facteurs de coût liés aux règlements ou pratiques spécifiquement françaises en matière de sécurité du plasma destiné au fractionnement. Il se peut que cette réévaluation ne conduise pas à supprimer tous ces coûts, certaines exigences se voyant réaffirmées à cette occasion.

Recommandation n°12 En admettant pour l'instant l'existence d'un éventuel « surcoût éthique », le coût unitaire cible pour le plasma d'aphérèse pour fractionnement de l'EFS peut être fixé à 125€/litre hors exigences de sécurité spécifiquement françaises. Identifier les mesures qui permettraient d'atteindre cette cible à l'horizon 2015 d'ici fin 2010 (EFS).

⁴³ Le coût du poste « prélèvement », hors consommables, étant d'environ 100€/litre en 2008 à l'EFS

- [178] Ainsi, à titre illustratif, si le coût des exigences spécifiquement françaises de sécurité réaffirmées s'élevait à un montant de 10 à 15€litre, le coût unitaire cible pour 2015 du plasma d'aphérèse pourrait s'établir ainsi entre 135 et 140€litre. Selon les hypothèses de croissance des volumes retenues, un tel coût unitaire cible de 140€litre⁴⁴ permettrait d'éviter un accroissement de la marge négative globale de l'EFS sur le plasma d'aphérèse pour fractionnement, voire conduirait à la réduire progressivement.
- [179] En complément des pistes déjà engagées ou à approfondir (augmentation du volume prélevé par poche, mutualisation des plateaux de qualification biologique, rationalisation des achats de machines et de consommables), des facteurs d'efficience doivent être explorés en priorité selon deux axes : l'organisation de la collecte autour du lit du donneur d'une part, l'organisation de la collecte dans sa capacité de remplir ses lits d'autre part.

2.2.1. Réviser l'organisation de la collecte autour du lit du donneur

- [180] Plusieurs pistes doivent être explorées pour combiner le maintien d'un haut niveau de sécurité avec l'efficience de la collecte.
- [181] Par rapport à ses homologues d'autres pays européens, l'EFS paraît subir des contraintes fortes dans l'utilisation des différents professionnels de santé. L'annexe 1B montre que, à l'étranger, si les médecins conduisent généralement l'entretien préalable au premier don, les entretiens préalables aux dons suivants sont souvent délégués à d'autres professionnels. De même, l'acte de prélèvement lui-même peut être effectué par d'autres professionnels que des infirmières, spécifiquement formés pour cela. Enfin, il conviendrait également de s'interroger sur la possibilité de confier certaines tâches purement logistiques (approvisionnement en matériel, prise des rendez-vous ultérieurs avec les donneurs...) à des professionnels administratifs. L'EFS a d'ailleurs entamé une réflexion sur ces sujets en proposant des adaptations légales et réglementaires⁴⁵.

Recommandation n°13 Proposer au plus tard pour avril 2011, les adaptations nécessaires à un recentrage des différents professionnels sur les interventions pour lesquelles ils ont une valeur ajoutée en matière de collecte, ainsi qu'un calendrier de mise en œuvre (groupe de travail piloté par la DGS et associant EFS, DGOS et HAS).

2.2.2. Adapter le réseau de collecte lui-même

- [182] Les interlocuteurs de la mission en Allemagne et aux Pays-Bas ont souligné que la plasmaphérèse y est développée exclusivement en site fixe et est jugée optimale en zone urbaine, sauf grandes métropoles⁴⁶. Cela diffère des pratiques traditionnelles de la collecte en France et, sans vouloir exactement reproduire les pratiques d'autres pays qui se font dans d'autres contextes, de densité de population notamment, une réflexion approfondie sur les conditions d'efficience de la plasmaphérèse en France est donc nécessaire.
- [183] Il ne s'agit en effet plus seulement d'améliorer l'efficience du réseau de collecte existant, mais de réorienter structurellement ce réseau dans sa nature (répartition collecte mobile / sur sites permanents) dans son implantation géographique (répartition zones rurales / zones urbaines), dans sa relation aux donneurs (une plasmaphérèse efficiente requiert une très forte fidélisation et le profil des donneurs est différent de celui de la collecte de sang total), éventuellement dans ses horaires (soirée, week-ends).

⁴⁴ Et donc une marge négative unitaire de l'EFS sur le plasma d'aphérèse de 30€litre, sur la base d'un tarif de cession supposé stable à 110€litre.

⁴⁵ Note EFS du 15 octobre 2008 adressé au Cabinet de la Ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports et à la DGS.

⁴⁶ Cf. annexe 1C, éclairages allemands et néerlandais sur l'organisation de la collecte de plasma.

- [184] Une première condition pour le succès de ce chantier est de remédier à la faiblesse des outils de pilotage partagés entre l'EFS et ses établissements régionaux. Ainsi, l'estimation du taux de productivité des infirmières à l'EFS ne repose aujourd'hui que sur une enquête de 2005 et quelques compléments ultérieurs. Il n'y a pas d'outil de gestion permettant un partage en routine de cette donnée de base entre le siège et les établissements régionaux, alors qu'un suivi mensuel devrait représenter un objectif minimum (ce suivi est hebdomadaire chez Sanquin). L'EFS devrait se doter d'outils de gestion partagés entre le siège et les établissements sur le rapport entre les capacités mesurées en temps-lits ouverts à la collecte et l'occupation effective de ces capacités, permettant un suivi régulier.

Recommandation n°14 Renforcer les outils de pilotage partagés entre le siège et les établissements régionaux sur l'efficacité des processus de collecte (EFS).

- [185] Sans pouvoir attendre le déploiement de tels outils, il est d'ores et déjà nécessaire de s'engager dans une politique de redéploiement progressif des sites de collecte en faisant en sorte que les nouveaux sites se rapprochent le plus possible des standards internationaux d'efficacité. Tous les leviers nécessaires (politique immobilière, organisation du travail, externalisation de certaines fonctions le cas échéant...) doivent pouvoir être mobilisés à cette fin.

- [186] Cette politique de redéploiement doit venir compléter le processus de requalification des sites engagé en matière de sécurité.

Recommandation n°15 Etablir d'ici le milieu de l'année 2011 un plan pluriannuel de redéploiement des sites de collecte compatible avec l'objectif d'efficacité fixé ci-dessus pour 2015 et avec le processus de requalification en matière de sécurité (EFS).

- [187] Cette exigence d'adaptation de l'EFS pour se mettre en mesure de relever durablement le défi d'une bonne couverture des besoins nationaux en médicaments dérivés du plasma par un approvisionnement éthique national est ambitieuse. Il est possible qu'à certaines étapes de ce processus, un arbitrage soit nécessaire entre la bonne conduite de cette adaptation et les quantités de plasma exigées de l'EFS. Tant que le plan d'action de l'EFS n'est pas élaboré, il est délicat de porter un jugement sur sa compatibilité avec tel ou tel rythme de croissance de la collecte, tout en préservant par ailleurs la sécurité. Néanmoins la mission préconise de prioriser le processus d'adaptation de l'EFS en allégeant au besoin la pression exercée sur l'établissement en termes de croissance des quantités de plasma fournies.

Recommandation n°16 Privilégier, si nécessaire, l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité sur l'accroissement des volumes collectés (EFS, LFB, DGS).

- [188] La conséquence d'une telle priorité accordée à l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité sur les quantités collectées risque d'être une moindre couverture des besoins du LFB. Cet inconvénient temporaire doit être mis en balance d'une meilleure capacité ultérieure à répondre à ces besoins dans de bonnes conditions.

- [189] Dans un tel cas de figure, il importera de donner le plus rapidement possible de la visibilité sur ce point au LFB de manière à ce qu'il puisse anticiper le recours à des sources étrangères alternatives et solliciter en temps utiles les variations éventuellement nécessaires de ses AMM françaises.

2.3. *L'autosuffisance ne pourra être efficacement poursuivie que si des donneurs se mobilisent régulièrement pour de la plasmaphérèse*

[190] Les donneurs et leurs représentants ont par le passé montré leur capacité d'accompagnement des évolutions vitales pour la filière éthique française, qu'il s'agisse de sa restructuration après 1993 ou plus récemment de la transformation du LFB en société anonyme pour mieux lui permettre de demeurer un acteur viable face à la concurrence.

[191] Les donneurs devront donc encore accompagner des évolutions majeures de la filière au cours des prochaines années : diversification, ouverture du capital et internationalisation du LFB, réorganisation profonde de la collecte par l'EFS.

2.3.1. Le canal unique de collecte est un atout que l'EFS et les associations de donneurs doivent réussir à faire évoluer

[192] Au plan quantitatif, les représentants des donneurs que la mission a rencontrés en France ou aux Pays-Bas ont constamment souligné qu'il existait d'importantes marges de mobilisation et que même en cas d'accroissement importants des besoins, ils estimaient possible d'y répondre sans passer par une remise en cause du principe de non rémunération du prélèvement. L'ampleur du développement même de la plasmaphérèse aux Pays-Bas sur une base éthique tend à corroborer cette affirmation.

[193] Concernant la collecte, l'enjeu pour l'avenir résidera donc plutôt à orienter cette capacité de mobilisation vers les nouveaux besoins (plasmaphérèse, sites fixes, urbains...). Cela suppose un travail étroit de l'EFS avec les associations de donneurs pour leur expliquer les raisons de ces réorientations qui peuvent avoir un impact important sur leurs activités locales, et pour obtenir leur soutien. C'est pourquoi des données objectives, fines et régulières sur les taux d'occupations des lits sont indispensables pour pouvoir tenir ce dialogue.

[194] Face aux difficultés économiques que pose le développement de la plasmaphérèse à l'EFS, une solution parfois évoquée ⁴⁷ réside dans la mise en place en France d'un circuit parallèle spécialisé dans la plasmaphérèse, hors de l'EFS. L'avantage attendu de ce circuit parallèle serait, tout en respectant le cadre éthique, de pouvoir y appliquer d'emblée des modes d'organisation le rendant compétitif par rapport aux collecteurs commerciaux privés auprès desquels s'approvisionnent les concurrents du LFB.

[195] L'inconvénient majeur d'une telle solution, souligné par divers interlocuteurs de la mission, réside dans le risque de confusion du paysage de la collecte dans l'esprit des donneurs et de déstabilisation globale de la collecte. Les interlocuteurs de la Croix-Rouge allemande, elle-même confrontée à l'existence de plusieurs canaux de collecte sur son territoire, considèrent que le monopole de l'EFS est un grand avantage pour la communication auprès des donneurs et pour éviter la confusion de messages émanant de plusieurs collecteurs aux objectifs différents. Instaurer une concurrence, dans l'esprit des donneurs, entre deux réseaux de collecte serait par ailleurs contre-productif. Les interlocuteurs de Sanquin ont en effet souligné la forte complémentarité entre don de sang total et plasmaphérèse : les donneurs en plasmaphérèse sont souvent d'abord des donneurs réguliers de sang total qui, témoins des procédures d'aphérèse sur les sites de collecte, s'y intéressent et sont invités à basculer vers ce mode de prélèvement, perçu du fait de la fréquence du don comme une sorte de « promotion » dans les représentations mentales des donneurs. Il est intéressant de noter que Haema AG, le plus important collecteur commercial privé en Allemagne, pratique également dans son réseau la double collecte, sang total et plasmaphérèse.

⁴⁷ En particulier par le rapport du Professeur Rémi Pellet du 3 septembre 2007 sur le régime juridique des autorisations de mise sur le marché des médicaments dérivés du sang et l'éthique du don.

- [196] Au total, l'instauration d'un canal parallèle de collecte constituerait un signal négatif quant à la capacité de l'EFS à accroître significativement son efficacité, puisqu'elle reviendrait à se résigner à une solution probablement sous-optimale. Une option à envisager en cas du constat d'une impasse économique durable pour l'EFS, consisterait à expérimenter une sous-traitance, pilotée par l'EFS, dans le respect du cadre éthique.

Recommandation n°17 Faire un point d'étape à l'échéance du contrat de performance Etat-EFS sur l'état d'avancement des gains d'efficacité de l'EFS et sur les perspectives d'ici 2015 (DGS).

Recommandation n°18 En l'absence de résultats suffisants, prendre les mesures nécessaires à la mise en œuvre d'expérimentations de sous-traitance de la collecte par l'EFS à d'autres opérateurs, dans le respect des exigences éthiques françaises, et organiser ces expérimentations en 2014-2015 (DGS).

2.3.2. L'articulation de l'évolution nécessaire du LFB avec les attentes des donneurs français doit être gérée avec attention

- [197] L'exigence d'une absence de profit de la part des acteurs de la transfusion sanguine est logique compte tenu du caractère bénévole et non rémunéré du don : même si la gratuité du don trouve sa justification en elle-même à travers l'exigence de dignité attachée au principe de non commercialisation du corps humain, il paraîtrait difficile de mobiliser les donneurs à titre gratuit si ce don devait devenir en lui-même une source de profit pour d'autres individus.
- [198] Qu'il s'agisse des opérateurs de la collecte ou du fractionnement, cette exigence d'absence de profit ne peut être interprétée comme l'impossibilité de dégager des bénéfices. De tels bénéfices sont en effet indispensables pour financer les investissements. La sophistication et le coût croissant des procédés de sécurisation et de qualification des produits ont été et demeureront probablement un moteur important des investissements pour les deux opérateurs.
- [199] La pression concurrentielle renforce le besoin de dégager une capacité d'investissements. Ceci est particulièrement évident pour le fractionnement, qui doit assurer la mise à niveau continue de son outil à la fois pour en renforcer la sécurité et l'efficacité mais aussi pour lui permettre d'élaborer de nouveaux produits et de gagner ou de conserver des parts de marché par rapport à ses concurrents. La poursuite constante d'une taille et d'une qualité critiques sont des conditions de sa compétitivité.
- [200] La mission a pu constater la bonne image « éthique » du LFB auprès des associations de donneurs, y compris au plan international. L'existence de bénéfices destinés à être réinvestis dans l'activité des opérateurs n'est aujourd'hui pas contestée par les associations de donneurs. La transformation du LFB en société anonyme a en revanche pu susciter la question de la distribution de dividendes. La position des représentants des donneurs sur ce point a été que les bénéfices dégagés ne devaient pas donner lieu à distribution de dividendes (en l'occurrence à l'Etat actionnaire), mais être réinvestis dans l'activité du LFB.
- [201] Ce principe est aujourd'hui vérifié au niveau du groupe LFB, ce qui est en outre économiquement cohérent dans la mesure où, hormis un apport en capital de l'Etat limité à 25 M€ en 2006, le reste des capitaux propres du LFB est intégralement issu des ressources dégagées par la filiale plasmatisque. La filiale spécialisée dans l'activité plasmatisque créée en 2007, LFB Biomédicaments, distribue bien sous forme de dividendes la majeure partie de ses bénéfices en les faisant remonter à la société mère LFB S.A.

- [202] Pour l'avenir, une ouverture minoritaire du capital du LFB, conformément à la décision du Conseil stratégique des industries de santé du 26 octobre 2009, ne sera pas compatible avec l'impossibilité de distribuer des dividendes. Par ailleurs, dans une perspective d'internationalisation de l'activité plasmatisée du LFB et compte tenu du recul constant de la part éthique dans les ressources de plasma mondialement disponibles, imposer au LFB de ne recourir qu'à des sources éthiques au sens du Conseil de l'Europe, constituerait pour lui un handicap important, dans la compétition mondiale.
- [203] Le fait est que la recherche simultanée de l'autosuffisance, du caractère exclusivement éthique de la collecte et d'un fractionneur national visant un développement international et diversifié paraît un défi rarement relevé :
- l'exemple le plus abouti semble être CSL, qui à partir d'une base éthique australienne, est devenu le deuxième fractionneur mondial. Néanmoins la mission n'a pu disposer de données sur le degré d'autosuffisance atteint par l'Australie ;
 - aux Pays-Bas, Sanquin a réussi à développer une importante plasmaphèrese éthique, et demeure une fondation privée sans but lucratif désormais alliée au LFB à travers notamment leur participation commune dans le fractionneur belge.
- [204] En Italie et en Espagne, où la collecte est exclusivement éthique, les fractionneurs privés nationaux Grifols et Kedrion poursuivent une politique d'internationalisation (et Grifols est diversifié), mais la plasmaphèrese pour fractionnement est localement peu développée.
- [205] Face à ce défi que constitue pour le LFB et pour l'EFS le développement de la plasmaphèrese éthique pour les besoins français, simultanément à la diversification et à l'internationalisation de l'opérateur du fractionnement, dans un pays où l'exigence éthique revêt une dimension particulièrement forte, il convient donc d'être vigilant sur les garanties apportées aux donateurs sur l'utilisation du plasma collecté en France.
- [206] Des pistes en la matière peuvent consister en les garanties que le plasma éthique collecté en France continuera à ne pas être mélangé avec du plasma non éthique, que l'activité plasmatisée France ne donnera pas lieu à distribution de dividendes à un opérateur autre que l'entité LFB elle-même et que le recyclage des bénéfices de l'activité plasmatisée France bénéficiera prioritairement aux investissements nécessaires à l'alimentation du marché français. Au-delà, les bénéfices de l'activité plasmatisée France doivent continuer à pouvoir être réinvestis également dans les autres dimensions du développement du LFB, mais l'organisation en filiales, la structure du capital et la gouvernance du LFB et des entités qui le composent devraient demeurer compatibles avec de tels principes.
- [207] Ainsi, s'il est logique que les apporteurs de capitaux puissent bénéficier d'une rémunération, au prorata de leurs apports, sur les bénéfices que le LFB aura pu réaliser en partie grâce à ces apports, cela ne paraît pas par nature incompatible avec le maintien ni de l'exigence éthique de la collecte nationale ni du caractère de service public qui s'attache au fractionnement du plasma français pour répondre aux besoins du système de santé français.

Recommandation n°19 Veiller à accompagner l'évolution du LFB de garanties suffisantes quant à l'utilisation du plasma éthique collecté en France (DGS, LFB, APE).

3. LE SUIVI ECONOMIQUE DE LA FILIERE DOIT ETRE RENFORCE

3.1. *En France, la DGS doit organiser un suivi partagé des données économiques de la filière*

- [208] Même si la tendance actuelle au plan international est à l'intégration de réseaux de collecte au sein des fractionneurs, la mission estime qu'il serait inopportun de revenir sur la séparation opérée en 1993 en France. Il convient en effet d'observer que les organismes de collecte de sang total restent généralement indépendants des fractionneurs : il s'agit généralement soit des systèmes de santé eux-mêmes, soit d'organismes de type Croix-Rouge. C'est donc essentiellement la collecte complémentaire de plasma par aphérèse que les fractionneurs contrôlent de plus en plus directement. Dans le cas français, le maintien d'un canal unique de collecte via l'EFS est à privilégier comme indiqué plus haut.
- [209] Néanmoins, cette séparation des opérateurs de la collecte et du fractionnement ne doit pas masquer le fait que la filière dans son ensemble partage l'objectif commun d'assurer une certaine autosuffisance en plasma éthique à des conditions économiques soutenables à long terme. Il importe donc que la filière dans son ensemble dispose d'outils partagés de pilotage et de suivi au regard de cet objectif commun.
- [210] Le projet de contrat de performance entre l'Etat et l'EFS prévoit un accord pluriannuel entre l'EFS et le LFB, supervisé par l'Etat, sur les prix et les volumes. Ceci va dans le bon sens. Il est en effet dommageable que le LFB et l'EFS ne disposent pas de davantage de visibilité sur l'évolution de ces tarifs de cession. Une telle convention pourrait également régler d'autres sujets d'intérêt économique commun entre le LFB et l'EFS (prise en charge du coût des tests, financement de nouveaux outils de traçabilité, prise en charge du coût des rappels de lots...).
- [211] Sur ces sujets économiques sensibles, la mission constate que l'Etat est amené à arbitrer et a pris au fil du temps des décisions dont la logique semble varier : baisse très brutale des tarifs d'aphérèse entre 2006 et 2008, remontée en 2010 sur la borne haute de la fourchette des prix de marché, stagnation des prix du plasma de sang total...
- [212] La DGS, qui est présente au Conseil d'administration des deux entités, est la direction qui doit animer ce suivi de la filière et préparer les éventuels arbitrages gouvernementaux en cas de désaccord entre les opérateurs ou entre différentes directions ministérielles. De façon à ce que les différentes parties prenantes disposent de davantage de visibilité sur les enjeux de la filière, il semble nécessaire de formaliser le travail collectif en amont des arbitrages gouvernementaux.
- [213] Un premier outil pourrait consister en la mise en place d'un tableau de bord partagé qui retracerait un certain nombre d'informations de base pour le pilotage de la filière : niveau consommation français de la protéine directrice (en l'occurrence les immunoglobulines normales) et comparaisons internationales, ventes en volume de cette protéine directrice en France par le LFB, part de marché en volume du LFB correspondante, appel de plasma non spécifique correspondant, volumes fournis par l'EFS, répartition de ces volumes entre origines (sang total ou aphérèse), volumes de plasma d'aphérèse réservé à un usage transfusionnel thérapeutique, coûts unitaires complets issus de la comptabilité analytique de l'EFS, prix de cession français, estimation des prix de cession au plan international... Ces données ne devraient pas seulement être fournies pour la dernière année disponible, mais également en dynamique : évolution rétrospective sur quelques années, prévisions pour les trois années suivantes.
- [214] Ce tableau de bord consolidé par la DGS sur la base des éléments fournis par l'EFS, le LFB et l'AFSSAPS serait examiné au moins une fois par an par un comité de suivi de la filière plasmatisque piloté par la DGS et associant, outre l'EFS, le LFB et l'AFSSAPS, les différentes directions ministérielles concernées par les enjeux économiques de la filière : APE, DSS, DHOS, Direction du Budget. La possibilité d'associer les représentants des donneurs à une partie de la discussion pourrait être étudiée.

- [215] Ce comité de suivi servirait à préparer les propositions de décisions ou de positions gouvernementales, en particulier en amont des avenants ou des renouvellements de la convention pluriannuelle EFS-LFB.

Recommandation n°12 : Etablir une convention EFS-LFB sur les enjeux d'intérêt économique communs aux deux opérateurs (EFS, LFB, DGS)

- [216] Concernant les prix de cession, l'instrument contractuel est le mieux à même de faire face aux évolutions du marché et du contenu même du produit cédé, qui évolue notamment avec les procédés de sécurisation ou de traçabilité. Il serait donc souhaitable d'explorer la faisabilité juridique d'un renvoi au contrat EFS-LFB de la compétence de détermination des tarifs de cession, l'Etat n'intervenant que subsidiairement en cas de désaccord constaté par l'une ou l'autre partie.

Recommandation n°13 : Explorer la faisabilité juridique de renvoyer à une base contractuelle EFS-LFB la détermination des tarifs de cession du plasma pour fractionnement et de conférer à l'Etat un rôle subsidiaire en cas de désaccord (DGS, EFS, LFB)

Recommandation n°14 : Mettre en place un tableau de bord des données économiques de la filière plasmatisée française (DGS)

Recommandation n°15 : Sur cette base, réunir au moins une fois par an un comité de suivi économique de la filière plasmatisée française, piloté par la DGS et associant les différentes parties prenantes (DGS).

3.2. Une mobilisation des collecteurs éthiques en Europe est souhaitable pour mieux faire face à la concurrence

- [217] Alors même que l'objectif d'autosuffisance à partir de dons bénévoles et non rémunérés est affirmé dans les textes européens, la mission a constaté l'absence de données consolidées au niveau européen sur la répartition des dons entre les collecteurs qui respectent la référence que constitue la définition du Conseil de l'Europe et les autres. Il semblerait donc très souhaitable que le Conseil de l'Europe centralise et publie les données relative à la ventilation entre collecte éthique et collecte non éthique par pays. Au-delà, il serait également souhaitable de disposer de données sur les importations et les exportations de plasma ainsi que sur la répartition au niveau des médicaments commercialisés in fine sur le territoire de l'Union européenne.

Recommandation n°20 Solliciter du Conseil de l'Europe la mise en place d'un observatoire de la répartition de la collecte et du recours au plasma selon le respect ou non de la définition de ce Conseil du don bénévole et non rémunéré (DGS).

- [218] Face à l'accroissement rapide de la demande en plasma et à la capacité des collecteurs commerciaux privés de répondre efficacement à cette demande, il n'est pas certain que tous les collecteurs éthiques souhaitent continuer à viser un objectif d'autosuffisance nationale. Ils n'y ont pas forcément intérêt au plan économique si leurs coûts de plasmaphérèse sont supérieurs au tarif qu'ils pourraient obtenir des fractionneurs.

- [219] En France, le maintien d'une forte exigence éthique suppose la recherche d'une couverture maximale des besoins nationaux par la collecte de l'EFS, ce qui à son tour implique des gains d'efficacité importants par l'EFS pour ne pas entraîner un déséquilibre économique non soutenable.

[220] Dans ce contexte, des échanges entre collecteurs éthiques sur les pratiques les plus efficaces et sur les facteurs potentiels de surcoût par rapport aux collecteurs commerciaux privés seraient utiles. Ils pourraient viser à identifier les gains potentiels d'efficacité qui relèvent de la responsabilité opérationnelle des collecteurs eux-mêmes d'une part, les handicaps liés à des contraintes externes (exigences réglementaires spécifiques n'existant pas dans les pays où sont implantés les collecteurs commerciaux privés par exemple) d'autre part. L'EFS pourrait donc utiliser le cadre que représente l'EBA (European blood association, regroupant les collecteurs éthiques) pour engager de tels travaux avec les partenaires volontaires.

Recommandation n°21 Réunir un groupe de travail composé de collecteurs éthiques volontaires européens, en s'appuyant sur l'EBA, pour identifier les facteurs internes et externes de gains d'efficacité (EFS).

Dr. Pierre ABALLEA

Jean-Luc VIEILLERIBIERE

Lettre de mission



Ministère de la Santé et des Sports

La Ministre

CAB 3 – FA/FO – Me. D.460

Paris, le 19 JAN. 2010

La ministre de la santé et des sports

à

Monsieur le chef de l'inspection
générale des affaires sociales

Objet : Mission IGAS sur les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français.

L'établissement français du sang (EFS) et le laboratoire français de biotechnologie et du fractionnement (LFB) portent la politique d'autosuffisance de l'approvisionnement en produits sanguins. L'autosuffisance doit être réalisée à partir de sang non rémunéré, collecté en France par l'EFS. Cette autosuffisance ne serait assurée qu'à hauteur de 70% de la demande des médicaments dérivés du sang faute de plasma disponible. Des pénuries ont été observées ces dernières années, et les acteurs français recourent régulièrement à l'achat de médicaments dérivés du sang issus de dons réalisés à l'étranger, notamment pour les immunoglobulines. Le marché français suivrait les tendances du marché mondial, en croissance de 8% par an.

L'EFS s'est engagé par contrat avec le LFB à doubler, d'ici 2011, le nombre de prélèvements par plasmaphérèse réalisés en 2008. Ce développement doit être conduit dans un contexte où plusieurs dysfonctionnements et accidents sont survenus en 2009 chez des donneurs d'aphérèse, qui témoignent d'une sécurité insuffisamment maîtrisée lors de la phase de collecte. Un plan de mesures correctrices a débuté fin 2009. Il existe enfin un différent historique entre l'EFS et le LFB sur le prix de cession du plasma qui, en l'absence d'une correction adaptée, compromet l'équilibre financier du premier et les capacités de développement industriel du second.

Nous vous demandons de diligenter une évaluation sur l'approvisionnement en produits dérivés du sang en France afin de d'éclairer l'état de la demande actuelle et future et le rythme de son évolution. L'évolution du bien fondé des besoins français devra être mise en regard de ces tendances autant que faire se peut.

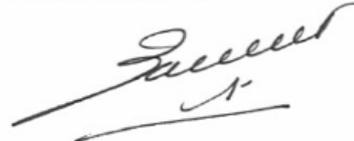
Vous évaluerez les conditions de mise en œuvre du plan de croissance de l'activité plasma EFS-LFB au regard de la sécurité de la chaîne de prélèvements sanguins, qui est la priorité.

Vous contrôlerez la traçabilité des produits issus des collectes nationales et internationales approvisionnant le marché français, au regard des garanties d'utilisation du sang issu de collecte éthique. L'objectif est de déterminer les règles de transparence permettant de garantir pour les pouvoirs publics la compatibilité des objectifs de collecte sur le marché français avec les enjeux de sécurité et la traçabilité des produits sanguins.

Vous proposerez enfin les principaux éléments d'organisation et de financement de nature à garantir le maintien d'une autosuffisance assise sur le don éthique et garantissant tant la sécurité que l'équilibre économique des opérateurs français.

Vous vous appuyerez utilement pour conduire cette mission sur les compétences, notamment en matière de contrôle, de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et sur l'expertise de la caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés. En accord avec la ministre de l'économie, de l'industrie et de l'emploi et le ministre du budget, des comptes publics, de la fonction publique et de la réforme de l'Etat, vous pourrez vous appuyer sur les équipes ayant travaillé sur l'EFS en 2009 dans le cadre de la révision générale des politiques publiques.

Les conclusions de la mission devront être disponibles pour la fin mars 2010.



Roselyne BACHELOT-NARQUIN

Liste des personnes rencontrées

Acteurs de la filière des produits sanguins en France

Etablissement Français du sang (EFS)

- Pr Gérard TOBELEM, Président Directeur Général
- Mme Laurence MARION, Directrice générale adjointe
- Dr Gilles FOLLEA, Directeur ETS Pays de Loire
- Dr Thierry SCHNEIDER, Directeur de l'ETS Lorraine- Champagne, responsable du Plan plasma
- Pr Pierre TIBERGHIEU, Directeur de l'ETS Bourgogne Franche-Comté
- M. Jacques BERTOLINO, Directeur des Affaires Financières
- M. Samuel VALCKE, Directeur des Affaires Juridiques
- M. Jean-Marc OUAZAN, Directeur de la Communication
- Dr Eric HERGON, Directeur des Affaires Règlementaires et de la Qualité
- Dr Dominique LEGRAND, Directrice adjointe de l'EFS Alpes-Méditerranée
- Dr Bernadette BOVAL, Chef de projet cellule Plasma
- M. Christophe VINZIA, Chef de projet cellule Plasma
- Mme Catherine PHILIPPE, Chef de cabinet Présidence

Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB)

- M. Christian BECHON, Président Directeur Général
- M. Marc GROSDÉMOUGE, Directeur International de LFB S.A., Président du Conseil d'Administration de LFB Biomédicaments, président de l'IPFA (International Plasma Fractionation Association)
- M. Patrick BERGEAT, Directeur Général Adjoint des Opérations de LFB Biomédicaments
- M. Jean-Noël COLIN, Direction des Affaires Juridiques
- Mme Evelyne NGUYEN, Directeur des Affaires Financières
- M. Fabrice BILLORET, Direction des Affaires Financières
- M. Philippe PERRIN, Directeur de l'usine des Ulis
- M. François AUVIGNE, Inspecteur Général des Finances, membre du Conseil d'Administration du LFB

Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)

- M. Jean MARIMBERT, Directeur
- Mme Fabienne BARTOLI, Adjointe au directeur général
- Mme Dominique LABBE, Adjointe au Chef du département d'évaluation de la qualité des produits biologiques
- Mme Laurence MOUILLOT, Directrice scientifique du site de Saint Denis, Direction des laboratoires et des contrôles (DLC), en charge du contrôle des produits biologiques
- Mme Valérie Lièvre, Responsable médicaments dérivés du sang unité de contrôle des produits sanguin et de thérapie cellulaire à la Direction des laboratoires et des contrôles (DLC)
- M. Marc MARTIN, Evaluator unité sécurité virale à la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)
- Mme Christelle RATIGNIER, Chef de l'unité pharmaco-toxico-clinique (PTC5) à la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)
- Mme Peggy CHOCARNE, Evaluator à l'unité pharmaco-toxico-clinique, Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB)

- M. Xavier CORNIL, Inspecteur et adjoint au directeur à la Direction de l'inspection et des établissements (DIE), chargé des affaires pharmaceutiques et de la biothérapie

Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS)

- Pr Philippe ROUGER, Directeur Général de l'INTS

Représentants de l'Etat

Direction Générale de la Santé (DGS)

- Pr Didier HOUSSIN, Directeur Général de la Santé
- M. Martial METTENDORFF, Chef de Service
- Mme Catherine LEFRANC, Sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé
- Mme Danielle GOLINELLI, Adjointe à la sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé
- M. Jean-Laurent LASTELLE, Chef de bureau des éléments et produits du corps humain
- M. Sacha LEMATTRE, Bureau des éléments et produits du corps humain

Agence des Participations de l'Etat (APE)

- Mme Astrid MILSAN, Chargée de la sous-direction énergie
- M. Charles CLEMENT-FROMENTEL, Bureau EDF et autres participations
- Mme Solenne LE PAGE, Chef de bureau à l'APE

Comité Economique des Produits de Santé (CEPS)

- M. Noël RENAUDIN, Président

Direction Générale de la Compétitivité, de l'Industrie et des Services (DGCIS)

- Mme Catherine TRENQUE, Sous-direction industrie

Direction de la Sécurité Sociale (DSS)

- M. Hedi BEN BRAHIM, Chef du bureau des produits de santé
- Mme Isabelle CHEINEY, Adjointe au chef de bureau des produits de santé

Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)

- M. Yannick LE GUEN, Sous-directeur du pilotage et de la performance à la Direction Générale de l'Offre de Soins
- Mme Paule KUJAS, Adjointe au chef de bureau de la qualité
- Mme Julie AZARD, Interne en pharmacie, stagiaire

Prescripteurs et Acheteurs

- Pr. Loïc GUILLEVIN, PU-PH, Interniste chef de service à Cochin, président du comité d'experts IGIV de l'AP-HP, Président du Comité de validation des recommandations des bonnes pratiques de l'HAS

Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé (AGEPS)

- Mme Elisabeth AOUN, Directrice des achats
- Mme Nicole POISSON, Pharmacienne

Donneurs**Fédération Française des Donneurs de Sang Bénévoles (FFDSB)**

- M. Jacques PELLISSARD, Président fédéral
- Mme Geneviève MEJEAN, Secrétaire
- M. Michel MONSELLIER, Vice-président chargé des relations transfusionnelles

Fédération Internationale des Organisations de Donneurs de Sang (FIODS)

- M. Niels MIKKELSEN, Président (*entretien téléphonique*)

Personnalités qualifiées

- Pr Rémi PELLET, Professeur de droit
- M. Didier EYSSARTIER, Conseiller général des établissements de santé, ancien chef de Service à la DGS
- Dr Elisabeth FERY-LEMONNIER, Conseillère générale des établissements de santé, ancienne Chef du Département des Activités Médicales CEDIT, Direction de la Politique Médicale de l'AP-HP

Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH)

- M. Holla HOUSSEYNI, Directeur
- Mme Diane PAILLET-TESTART, Service Classifications et Information Médicale

Ministère de l'Économie, des finances et de l'industrie (Direction des Affaires Juridiques)

- M. François SCHOEFLER, Sous-directeur droit européen et international
- M. Arnaud MARCHAND, Chef adjoint du bureau « conseil aux acheteurs publics »
- Mme Catherine HOUDANT, Adjointe au chef du bureau du droit européen et international

Membres de la mission RGPP sur l'EFS

- M. Etienne MARIE, Inspecteur général des affaires sociales, Coordinateur de la mission RGPP sur l'EFS
- M. Romain DUBOIS, Inspecteur des Finances, Membre de la mission RGPP sur l'EFS
- M. Raphaël DESI, Principal, Boston Consulting Group (BCG)
- Mme Alice AUBERT, Consultante, Boston Consulting Group (BCG)

Institutions européennes**Direction Européenne pour la Qualité des Médicaments (EDQM)**

- M. Jean-Marc SPIESER, Chef de département, Responsable du réseau des OMCL et de la standardisation biologique

Interlocuteurs ALLEMANDS

Croix Rouge de Bade-Wurtemberg-Hesse

- Dr Reinhard HENSCHLER, Directeur de la production, de la recherche et du développement, DRK Baden-Württemberg-Hessen
- Dr Walid SIREIS, Directeur de la Gestion et du Contrôle de la Qualité

Paul-Ehrlich Institut

- Dr Johannes DODT, Chef de la section « produits de coagulation II »
- Dr Margarete HEIDN, Adjointe du département

Interlocuteurs NEERLANDAIS

Sanquin

- Dr Theo BUUNEN, Chairman Executive Board
- Dr H.J.C. DE WIT, Vice Chairman Executive Board
- Pr Dr Ernest BRIËT, Member of the Executive board
- Dr G.H.M. JANSEN, Directeur de la banque de sang de la région Nord-Ouest
- Dr Cees L. VAN DER POEL, Secrétaire, Affaires médicales

Représentants des Associations de Donneurs

- M. Jan van LEEUWEN, Représentant du Conseil National des Donneurs
- M. Joe PEETERS, Président du Donorvereiniging – Nederland

Ministère de la Santé

- Mme Marie Claire DE VRIES, Chef de département des Affaires Pharmaceutiques et de la Technologie Médicale
- Mme Inge DAEMEN, Senior Policy officer, département des Affaires Pharmaceutiques et de la Technologie Médicale
- Drs Marjolein HÖFKENS, Conseillère financière, département des Affaires Pharmaceutiques et de la Technologie Médicale

Interlocuteurs belges

Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE)

- Mme Germaine HANQUET, Médecin expert, co-auteur du rapport « Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma ? »

Commission Européenne

Direction générale pour la santé et les consommateurs (DG SANCO) (entretien téléphonique)

- M. Stefaan VAN DER SPIEGEL, DDG1 C6 Chef d'équipe - substances d'origine humaine
- M. Thomas BREGEON, Policy Officer, DDG1 C6 Législation en matière de santé et questions internationales
- Mme Brita KALTENBRUUNER – BERNITZ, DDG1 C2 Information en santé
- Mme Agnès MATTHIEU

Sigles utilisés

ACBU	Accord de Bon Usage
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AGEPS	Agence Générale des Equipements et des Produits de Santé
AMO	Assurance Maladie Obligatoire
ARS	Agence Régionale de Santé
ARH	Agence Régionale de l'Hospitalisation
ATIH	Agence Technique de l'Information sur les Hospitalisations
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AntiD	Immunoglobuline anti rhésus D
APE	Agence des Participations de l'Etat
AP-HP	Assistance Publique Hôpitaux de Paris
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BFR	Besoin en Fonds de Roulement
CA	Chiffre d'Affaires
CA	Conseil d'Administration
CAF	Capacité d'AutoFinancement
CBU	Contrats de Bon Usage
CEDIT	Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CGR	Concentré de Globules Rouges
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMV	Cytomégalovirus
COMEDIM	Commission du Médicament des Dispositifs Médicaux
CP	Concentrés Plaquettaire
CQ	Contrôle Qualité
CSP	Code de la Santé Publique
CTSA	Centre de Transfusion Sanguine des Armées
DGOS	Direction Générale de l'Offre de Soins
DGS	Direction Générale de la Santé
DLC	Direction des Laboratoires et des Contrôles de l'AFSSAPS
DMI	Dispositifs Médicaux Implantables
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
EBITDA	Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation, and Amortization
EBV	Ebstein Barr Virus
EDQM	Direction Européenne pour la Qualité des Médicaments
EFS	Etablissement Français du sang

ESB	Encéphalopathie Spongiforme Bovine
ETS	Etablissement de Transfusion Sanguine
FDA	Food and Drug Administration
FFDSB	Fédération Française des Donneurs de Sang Bénévoles
GIP	Groupement d'Intérêt Public
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHMV11b	Groupe Homogène de Malades Version 11B
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
HBS	Antigène S du virus de l'hépatite B
HCV	Virus de l'Hépatite C
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTLV 1	Human T-cell Leukemia Virus de type 1
HTLV 2	Human T-cell Leukemia Virus de type 2
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
IGF	Inspection Générale des Finances
IGIV	Immunoglobuline Intraveineuse
IGSC	Immunoglobuline Sous-Cutanée
IHR	Immuno-Hématologie Receveur
INTS	Institut National de la Transfusion Sanguine
INVS	Institut National de Veille Sanitaire
IPFA	International Plasma Fractionation Association
LFB	Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies
LFSS	Loi de Financement de la Sécurité Sociale
NFS	Numération Formule Sanguine
M€	Millions d'Euros
MDS	Médicaments Dérivés du sang
MCJ	Maladie de Creutzfeldt-Jakob
MRB	Marketing Research Bureau
OMCLs	Official Medicines Control Laboratories / Laboratoires officiels de contrôle des médicaments (Europe)
OMEDIT	Observatoires des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et des Innovations Thérapeutiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OQN	Objectif Quantifié National
PFC	Plasma Frais Congelé
PHRC	Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PMF	Plasma Master File
PPF	Plasma Pour Fractionnement
PPSB	Complexe Prothrombique Humain
PSL	Produit Sanguin Labile

PSS	Produits Sanguins Stables
R&D	Recherche et Développement
RGPP	Révision Générale des Politiques Publiques
SA	Société Anonyme
SIDA	Syndrome d'Immuno Déficience Acquise
SFTS	Société Française de Transfusion Sanguine
T2A	Tarifcation A l'Activité
VHA	Virus de l'Hépatite A
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
vMCJ	Variant de la Maladie de Creutzfeldt-Jakob
VZV	Varicelle Zona Virus



Inspection générale
des affaires sociales
RM2010-089P

Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français

**RAPPORT DEFINITIF
TOME II ANNEXES**

Établi par

Dr. Pierre ABALLEA

Jean-Luc VIEILLERIBIERE

Membres de l'Inspection générale des affaires sociales

Avec la participation de
Marguerite COSTA de BEAUREGARD
(stagiaire)

- Novembre 2010 -

Le présent rapport porte sur les acteurs de la filière française des produits sanguins, principalement : Etablissement français du sang (EFS), Laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies (LFB), Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) et Direction générale de la santé (DGS). Sa rédaction finale tient compte de leurs remarques formulées au vu du rapport provisoire qui leur avait été adressé.

Cet exemplaire contient ce rapport final dans sa version intégrale, exceptés certains paragraphes et annexes touchant au secret industriel et commercial protégé par la loi, qui ne sont pas communicables: il s'agit de données économiques, financières, industrielles et commerciales du Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB).

Sommaire

ANNEXE 1A : LE DON DU SANG ET DE SES COMPOSANTS.....	9
1. NOMBRE DE DONNEURS.....	9
1.1. <i>En France</i>	9
1.2. <i>Comparaisons internationales</i>	10
2. NOMBRE DE DONS.....	10
2.1. <i>Don de sang total</i>	10
2.2. <i>Plasmaphérèse</i>	11
3. EVOLUTION DE LA STRUCTURE DES DONS.....	12
3.1. <i>En France</i>	12
3.2. <i>Comparaisons internationales</i>	13
4. VOLUMES COLLECTES	14
4.1. <i>Plasma pour transfusion (ou plasma thérapeutique)</i>	14
4.2. <i>Plasma pour fractionnement</i>	15
4.3. <i>Comparaisons internationales</i>	16
ANNEXE 1B : ECLAIRAGES ALLEMAND ET NEERLANDAIS SUR L'ORGANISATION DE LA COLLECTE DE PLASMA	19
1. ORGANISATION TERRITORIALE ET GESTION DE LA COLLECTE	19
1.1. <i>Répartition entre collecte urbaine et rurale, fixe et mobile</i>	19
1.2. <i>Horaires d'ouverture</i>	19
2. RECRUTEMENT DES DONNEURS	20
2.1. <i>Recrutement, communication et fidélisation</i>	20
2.2. <i>Gratification des donneurs</i>	20
3. ENCADREMENT ET DEROULEMENT DU DON	21
3.1. <i>L'interrogatoire pré-don</i>	21
3.2. <i>Encadrement du prélèvement</i>	21
3.3. <i>Réhydratation post-don</i>	21
ANNEXE 1C : EVOLUTION DU RECOURS AUX PRODUITS SANGUINS LABILES ET MEDICAMENTS DERIVES DU SANG EN FRANCE	23
1. LA CONSOMMATION DE PRODUITS SANGUINS LABILES, HISTORIQUEMENT FAIBLE EN FRANCE DEPUIS LA CRISE DU SANG CONTAMINE, EST REPARTIE A LA HAUSSE	23
1.1. <i>Une consommation historiquement faible en France et en hausse depuis 2004</i>	23
1.2. <i>Le rapport des consommations entre les pays européens et la France se situe encore entre 1 et 5 selon les produits</i>	24
1.3. <i>L'hétérogénéité des prescriptions s'observe également en France, mais dans des proportions bien moindres</i>	25

2. LES MOTEURS DE LA CROISSANCE DES PRESCRIPTIONS DE PRODUITS SANGUINS LABILES DEVRAIENT RESTER ACTIFS NOTAMMENT SUR LES PLASMAS THERAPEUTIQUES	26
2.1. <i>Les principales raisons invoquées pour expliquer les consommations plus faibles en France</i>	26
2.1.1. Les prescripteurs des PSL bénéficient de référentiels de bonnes pratiques et d'un accompagnement organisé	26
2.1.2. Portées par les sociétés professionnelles, ces recommandations ont été fortement relayées chez les prescripteurs	27
2.1.3. Les prescriptions médicales ont été fortement impactées par la crise du sang contaminé révélée en 1988	27
2.1.4. La mise à disposition de produits et techniques permettant de pallier partiellement les besoins de sang	27
2.2. <i>Les principaux moteurs de la croissance de la prescription de produits sanguins labiles vont se maintenir ces prochaines années</i>	28
2.2.1. Ce scénario d'accroissement de la consommation devrait se poursuivre sur un rythme plus modéré pour les concentrés de globules rouges	29
2.2.2. La croissance forte de la consommation des plasmas thérapeutiques depuis 2007 devrait se poursuivre	30
3. LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG, PLUTOT ELEVEE EN FRANCE, SUIT UNE CROISSANCE COMPRISE ENTRE 5 ET 12% SELON LES PRODUITS	32
3.1. <i>Le marché mondial des médicaments dérivés du sang est en forte croissance.</i>	32
3.1.1. La croissance des médicaments dérivés du sang est majeure pour les immunoglobulines	32
3.1.2. Cette croissance est plus modérée pour ce qui concerne les autres produits d'origine plasmatique	33
3.2. <i>Le marché français s'inscrit dans les évolutions du marché mondial</i>	35
3.2.1. La consommation française d'immunoglobulines déjà élevée, croît à un rythme annuel de 12% depuis 2005	35
3.2.2. La prescription des immunoglobulines réalisée majoritairement pas les établissements de santé publics, se concentre en valeur sur un nombre réduit de GHM d'hospitalisation complète	37
3.2.3. La croissance de la consommation des autres médicaments dérivés du sang est également forte en France	39
3.3. <i>Les moteurs d'une croissance soutenue vont se maintenir notamment pour les immunoglobulines</i>	41
3.4. <i>La gamme des produits disponibles en France est large</i>	41
3.5. <i>Les évolutions technologiques ont rendu disponibles des produits plus sûrs et d'usage plus aisé</i>	42
3.6. <i>Les indications et la population traitée se sont élargies, notamment pour les immunoglobulines</i>	42
3.7. <i>Les prescriptions sont principalement déclarées dans l'AMM ou dans les recommandations en cours de validation</i>	44
3.8. <i>Les prévisions mondiales et françaises : ralentissement de la croissance sauf si les indications sont étendues à la maladie d'Alzheimer</i>	47
4. PIECE JOINTE N°1 LISTE DES IMMUNOGLOBULINES COMMERCIALISEES EN FRANCE EN 2009 HORS UTILISATION TEMPORAIRE	49
5. PIECE JOINTE N°2 COMPARAISON DES PRINCIPALES INDICATIONS DES IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES DANS SIX PAYS EN 2009	53

6. PIECE JOINTE N°3 LISTE DES INDICATIONS DES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES A L'AP-HP EN 2007-2008 SELON LE GROUPE (CLASSIFICATION V2 AP-HP).....	55
---	----

ANNEXE 1D: COMPARAISON DES PORTEFEUILLES DE MEDICAMENTS COMMERCIALISES PAR LES FRACTIONNEURS..... 59

ANNEXE 1 E : LES OUTILS DE REGULATION..... 63

1. LES DISPOSITIFS D'EXPERTISE SONT ACTIFS ET LE CORPUS DE REGLES DE BONNES PRATIQUES EST ETOFFE ET ACTUALISE.....	64
1.1. <i>Il existe plusieurs centres d'expertise en matière de produits sanguins labiles qui contribuent activement à l'animation de la thématique transfusion</i>	64
1.2. <i>Les référentiels de bon usage sont disponibles et nécessitent des mises à jours régulières</i> 64	
1.2.1. Pour les produits sanguins labiles.....	64
1.2.2. Pour les médicaments dérivés du sang	66
2. LES EVALUATIONS DE RESPECT DES INDICATIONS EN SITUATION REELLE NECESSITENT D'ETRE DEVELOPPEES.....	68
2.1. <i>Les évaluations sont rares en France pour les produits sanguins labiles</i>	68
2.2. <i>Les évaluations sont plus dynamiques s'agissant des médicaments dérivés du sang mais restent trop régionalisées</i>	69
3. LES DISPOSITIFS D'ANTICIPATION DE RUPTURE DE STOCKS ET DE GESTION DE PENURIES SONT EN PLACE.....	70
3.1. <i>Il n'y a pas de pénurie de produits sanguins labiles grâce à un dispositif de gestion des stocks très réactif</i>	70
3.2. <i>La gestion du risque de pénurie est plus complexe s'agissant des médicaments dérivés du sang</i>	71
4. DES DISPOSITIFS D'ACCOMPAGNEMENTS DE PROXIMITE DES PRESCRIPTEURS SONT INEGALEMENT DEVELOPPES	72
4.1. <i>La mission de conseil transfusionnel, activité historique de l'EFS, est disponible pour l'ensemble des établissements de santé</i>	72
4.2. <i>Les réseaux des commissions du médicament des établissements de santé sont appuyés par les OMEDITs pour les médicaments dérivés du sang</i>	72
5. L'ENCADREMENT FINANCIER DES DEPENSES DIFFERE SELON LES PRODUITS.....	73
5.1. <i>Les produits sanguins labiles sont intégrés aux tarifs des GHS</i>	73
5.2. <i>Les médicaments dérivés du sang, sauf albumine, figurent sur la liste en sus, hors T2A et font l'objet d'un contrôle externe depuis 2007</i>	73

ANNEXE 2 : PRINCIPALES ETAPES CONTRIBUANT A SECURISER LE PLASMA 77

1. LA SECURISATION DU PLASMA THERAPEUTIQUE	77
2. LES DIFFERENTES ETAPES DE SECURISATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET LES EXIGENCES FRANCAISES	78
3. LES COUTS SPECIFIQUES FRANÇAIS DE SECURISATION DU PLASMA.....	91
3.1. <i>Coûts pour l'EFS</i>	91
3.2. <i>Coûts pour le LFB</i>	93

ANNEXE 3A : MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ECLAIRAGES INTERNATIONAUX SUR LA FILIERE COLLECTE-FRACTIONNEMENT-DISTRIBUTION 95

1. UNE RESSOURCE PLASMATIQUE OBTENUE DANS DES CONTEXTES NATIONAUX TRES DIFFERENTS.....	95
1.1. Au cours des dix dernières années, 90% de l'augmentation des volumes collectés de plasma pour fractionnement est provenue d'aphérèse.....	95
1.2. La plasmaphérèse américaine, très dominante, répond à la fois à la fois à la forte demande locale et à celle des pays non auto-suffisants, en particulier en Europe	96
1.3. En Europe même, les situations sont très contrastées	96
1.4. Au regard de l'autosuffisance, les situations nationales sont très variables et la situation globale de l'Europe paraît fragile.....	97
1.5. Une « matière première » stratégique pour les fractionneurs.....	98
2. UN FRACTIONNEMENT DE PLUS EN PLUS CONCENTRE AUTOUR DE QUELQUES MULTINATIONALES DISPOSANT DE COLLECTE INTEGREE.....	99
2.1. Une industrie du fractionnement fortement restructurée au cours des quinze dernières années.....	99
2.2. Une intégration croissante en amont par l'acquisition de centres de collecte.	101
3. ACCES A LA COLLECTE PLASMATIQUE « PUBLIQUE » ET CONCURRENCE ENTRE FRACTIONNEURS	101
3.1. La plupart des grands pays européens disposent d'un fractionneur historique entretenant une relation forte avec la collecte nationale	102
3.2. Les conditions d'approvisionnement des hôpitaux nationaux en contrepartie de cet accès au plasma local varient selon les pays	103

ANNEXE 3B : ECLAIRAGES SUR LE POIDS DE LA PLASMAPHERESE DANS LA SITUATION ECONOMIQUE ET FINANCIERE DE L'EFS

1. LA PLASMAPHERESE PESE LOURDEMENT SUR LE RESULTAT D'EXPLOITATION DE L'EFS	105
2. L'AMBITION ET LES MOYENS D'UNE STRATEGIE DE REDUCTION DES COUTS DE LA PLASMAPHERESE A LONG TERME RESTENT A PRECISER.....	108
3. LE SURCOUT POTENTIEL DE LA COLLECTE ETHIQUE NE PEUT EXPLIQUER L'ESSENTIEL DE L'ECART AVEC LE PRIX INTERNATIONAL DU PLASMA D'APHERESE.....	111
3.1. Le coût du caractère éthique de la collecte ne peut servir de justification générale au surcoût constaté à l'EFS	112
3.2. L'organisation du réseau de collecte EFS paraît en décalage avec les besoins d'une plasmaphérèse efficiente	113
3.3. Les autres facteurs de surcoût	114

Annexe 1A : Le don du sang et de ses composants

- [1] En France, hors la couverture des besoins militaires par le Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA), le don du sang se fait auprès d'un collecteur unique, l'Etablissement Français du Sang (EFS).
- [2] Il existe deux types de don : le don de sang total et le don par aphérèse. Le don de sang total est un prélèvement de 400 à 500 ml de sang veineux. Après le prélèvement, les différents constituants du sang sont séparés, ce qui permet d'obtenir un concentré de globules rouges (CGR), une unité de plasma destinée au fractionnement et éventuellement un concentré de plaquettes standard (CPS). L'aphérèse permet de prélever séparément chaque composant sanguin : plasma, globules rouges, globules blancs (granulocytes) ou plaquettes. En France, le plasma qui est destiné non au fractionnement mais à la transfusion est uniquement prélevé par aphérèse. En cas de prélèvement par aphérèse, le volume obtenu est sensiblement plus important, entre 600 et 800 ml.

1. NOMBRE DE DONNEURS

1.1. *En France*

- [3] La France compte 26,08 donateurs pour 1000 habitants en 2008¹ soit un taux parmi les plus faibles d'Europe (cf. *Graphique 1*). Ce faible nombre de donateurs a peu augmenté depuis 2001 : ainsi, la France comptait 1,36 millions de donateurs en 2001² et 1,65 millions en 2008³.
- [4] Une étude révèle pourtant que 34% des Français seraient prêts à donner leur sang dans les six prochains mois⁴. Une autre étude intitulée *Mode de vie et don du sang*, réalisée par l'EFS et parue en mai 2008, qui examine la sociologie du don, constate que 98% des Français pensent que le don du sang peut sauver des vies, 88% que c'est un acte facile à faire, et 90% qu'il est bien de donner. On voit donc qu'il existe une déperdition importante entre la déclaration de principe et le passage à l'acte du don.

¹ EFS, *Données Europe*, rapport 2009

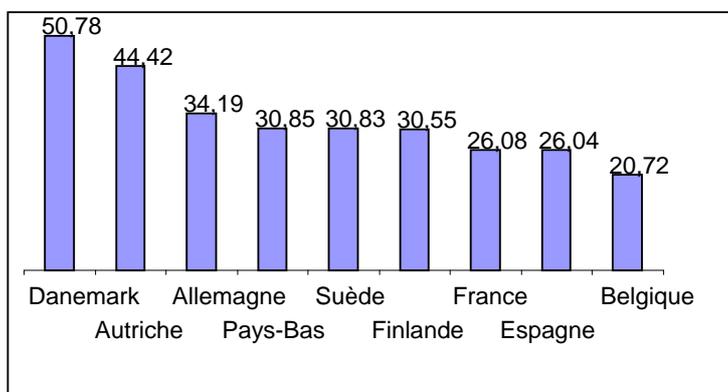
² ROUGER, P. et HOSSENLOPP, C., *Blood transfusion in Europe : The White Book*, Elsevier SAS, Paris 2005

³ EFS, Rapport d'activité 2008

⁴ BIGOT, Régis, Crédoc, *Les Français et le don du sang*, Paris, 2007

1.2. Comparaisons internationales

Graphique 1 : Nombre de donneurs de sang pour 1000 habitants en Europe



Source : EFS, *Données Europe*, 2009 (France : chiffre 2008)

- [5] On observe un taux important de donneurs pour 1000 habitants dans les pays où le don fait l'objet d'une indemnisation forfaitaire (Autriche, Allemagne, Suède). Cependant, les donneurs sont également nombreux dans des pays comme le Danemark, les Pays-Bas ou la Finlande, où le don bénévole est valorisé comme acte de civisme.
- [6] La capacité à fidéliser les donneurs varie selon les pays. D'après les *Données Europe* de l'EFS, le pourcentage de nouveaux donneurs sur le nombre de donneurs en 2008 est élevé en France (24,69%), comme en Autriche (26%) et en Espagne (30,4%), ce qui montre que ces pays ont des progrès à faire en matière de fidélisation. En revanche, il est plus faible au Luxembourg (6,02%), aux Pays-Bas (6,8%) ou dans les pays nordiques (Danemark, 9,6%, Finlande 10,6%, Suède 11,9%), qui ont un meilleur taux de fidélisation.

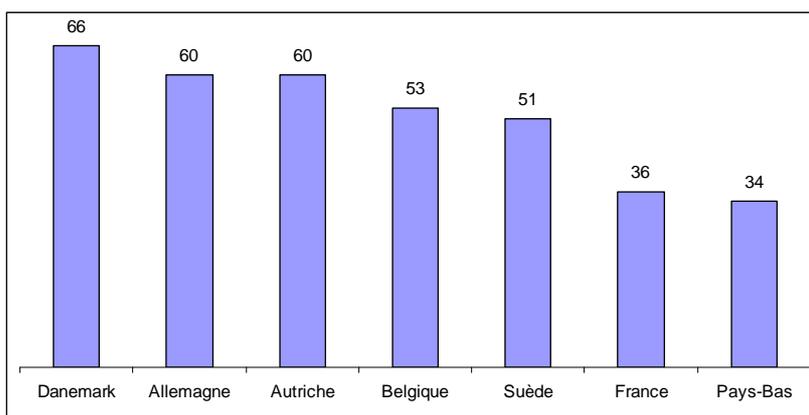
2. NOMBRE DE DONS

2.1. Don de sang total

- [7] En France, on compte 36 dons de sang total pour 1000 habitants en 2008, contre 41 dons pour 1000 habitants en 2002⁵. Elle compte parmi les pays d'Europe où le nombre de dons par habitants est le plus faible, comme l'illustre le graphique ci-dessous.

⁵ Soit 2,5 millions de dons de sang par an sur une population de 60,4 millions d'habitants, Livre Blanc sur la transfusion sanguine

Graphique 2 : Nombre de dons de sang pour 1000 habitants en Europe en 2008

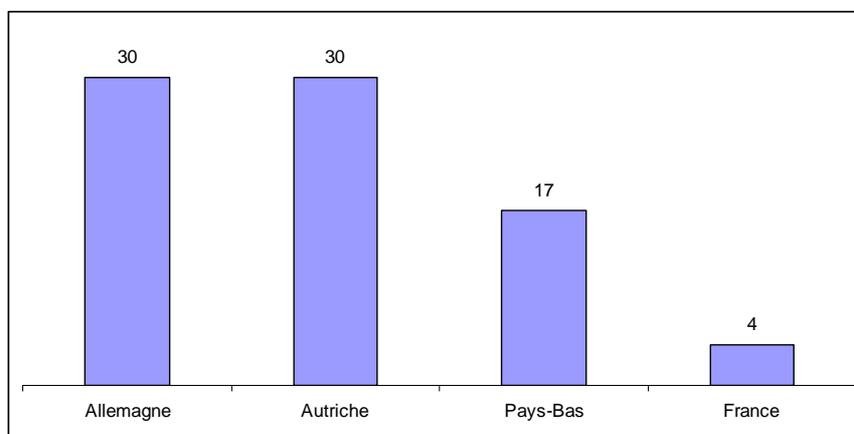


Source : MRB

- [8] L'Allemagne présente au total un niveau de collecte relativement élevé : près de 60 dons de sang total pour 1000 habitants. Il existe dans ce pays 162 centres de collecte de produits sanguins, qui se répartissent entre trois grands canaux: les centres de la Croix-Rouge (36 centres), les centres gérés par les municipalités ou les hôpitaux universitaires (75 centres), les centres gérés par des sociétés privées ou appartenant aux multinationales du fractionnement (respectivement 27 et 23 centres). Les dons de sang total peuvent parfois faire l'objet d'une indemnisation forfaitaire.
- [9] La Suède, où les donneurs ont droit à une modeste indemnisation forfaitaire, atteint également un niveau élevé de collecte de sang total (plus de 51 dons pour 1000 habitants).
- [10] Le Danemark a le nombre de dons de sang le plus élevé d'Europe (66 pour 1000). Dans ce pays, comme en Belgique (53 dons pour 1000 habitants), ces taux élevés s'accompagnent d'un moindre développement de la plasmaphérèse. A l'inverse, c'est pour pallier leur taux faible de collecte de sang total que les Pays-Bas ont fortement développé la plasmaphérèse.

2.2. Plasmaphérèse

Graphique 3 : Nombre de plasmaphérèses pour 1000 habitants en Europe en 2008



Source : MRB

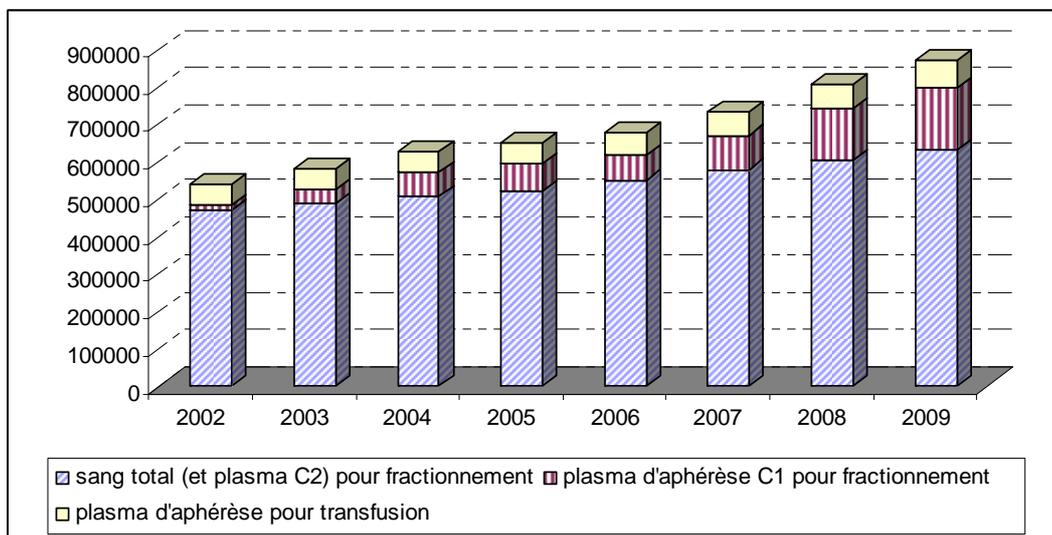
- [11] En France, le nombre de plasmaphèreses est en 2008 au niveau de 1993, avec seulement 3,7 plasmaphèreses pour 1000 habitants.
- [12] En Allemagne et Autriche, le fort développement de la plasmaphèreses est essentiellement assuré par des centres gérés par des sociétés privées ou appartenant aux multinationales du fractionnement (respectivement 27 et 23 centres), qui appliquent un tarif de 20€ environ par prélèvement en faveur des donateurs. En outre, dans ces pays, plusieurs centres de plasmaphèreses sont situés près des frontières des nouveaux Etats membres de l'Union européenne. Au total, le plasma collecté pour fractionnement dépasse les 30 litres pour 1000 habitants dans ces deux pays.
- [13] Aux Pays-Bas, où l'intégralité de la collecte est réalisée par la fondation Sanquin à but non lucratif, le nombre de plasmaphèreses pour 1000 habitants est relativement élevé sachant que le don ne fait l'objet d'aucune indemnisation forfaitaire. Il est plus de quatre fois supérieur au niveau français. Ceci s'explique par un développement précoce de la plasmaphèreses dans ce pays.

3. EVOLUTION DE LA STRUCTURE DES DONS

3.1. En France

- [14] La pratique de l'aphèreses, et notamment l'aphèreses plasmatique, se développe en France. Ainsi, de 2007 à 2008, l'EFS a enregistré une augmentation globale de 3% des prélèvements toutes catégories confondues, de 13% pour l'aphèreses et de 19% pour l'aphèreses plasmatique⁶.

Graphique 4 : Origine et destination du plasma collecté (en litres)



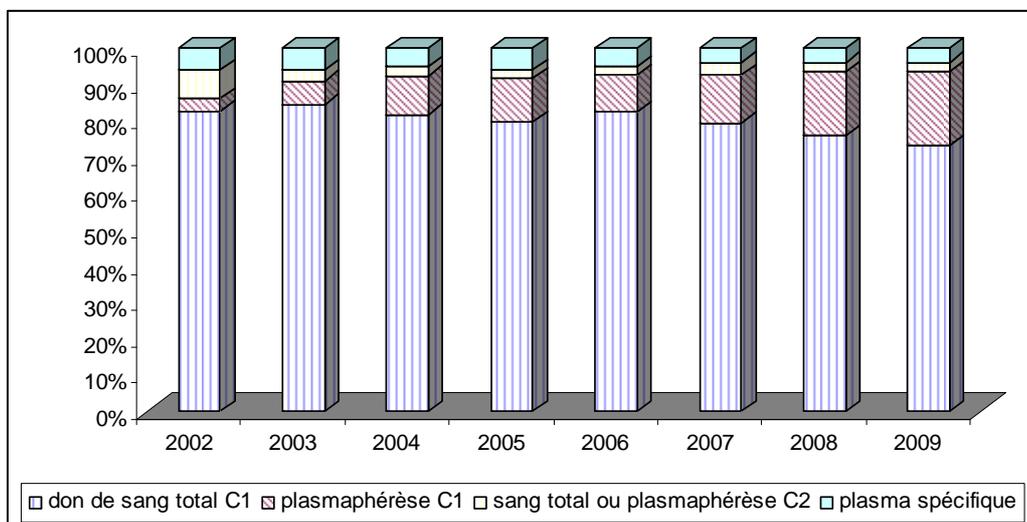
Source : EFS et LFB, traitement IGAS

- [15] La part des dons par aphèreses, que le plasma soit destiné au fractionnement ou à la transfusion, augmente considérablement : de 13% en 2002, elle passe à 20% des dons en 2005 et atteint 27,9% des dons en 2009. La part du plasma thérapeutique est stable à environ 9% des volumes de collecte depuis 2002. Si jusqu'en 2003 inclus, la plasmaphèreses servait majoritairement la transfusion, depuis 2004 la situation s'est renversée au profit de la la plasmaphèreses pour fractionnement, les deux augmentant fortement à partir de 2007.

⁶ Source : rapport d'activité 2008 de l'EFS

[16] Ces évolutions se retrouvent dans l'origine des volumes collectés pour le LFB.

Graphique 5 : Répartition par origine des volumes collectés pour le LFB depuis 2002



Source : Documentation LFB, traitement IGAS

[17] Le plasma de catégorie 1⁷ représente l'essentiel de la collecte, et le plasma de catégorie 2 seulement une part mineure et qui va décroissante (10% en 2002, 8% en 2003 puis stagne entre 3 et 2% de la collecte depuis 2004). Si la majorité de la collecte vient de dons de sang total, la part du plasma issu d'aphérèse (C1) augmente de façon continue, passant de 3% des volumes collectés pour le LFB en 2002, à 12% en 2005 et enfin 20% en 2009⁸. La part du plasma spécifique dans le total des volumes collectés est stable à environ 5% de la collecte. Ce dernier sert principalement à la production d'immunoglobulines spécifiques (anti-hépatite B, antitétaniques..).

3.2. Comparaisons internationales

[18] En Europe comme en France, le don de sang total constitue l'écrasante majorité des dons. On observe cependant des variantes nationales importantes, avec une part du don sang total allant de 66 à 100% des dons et une part de la plasmaphérèse pouvant aller de 0 à 12,4%.

⁷ L'EFS collecte deux catégories de plasma :

- Plasma de catégorie 1 : La congélation du plasma est effectuée dès que possible et au maximum dans les six heures qui suivent la fin du prélèvement. Après décongélation, le plasma catégorie 1 renferme au minimum 0,8 U.I. par millilitre de facteur VIII. La vérification de la teneur limite en facteur VIII doit être faite sur un mélange d'au moins 10 unités de plasma. Après décongélation, il se présente comme un liquide limpide à légèrement trouble sans signe visible d'hémolyse. Le contenu maximal en plaquettes de chaque unité de plasma avant congélation est de 45 x 10⁹ par litre.
- Plasma de catégorie 2 : La congélation du plasma est effectuée dès que possible et au maximum dans les vingt-quatre heures qui suivent la fin du prélèvement. Après décongélation, le plasma catégorie 2 renferme au minimum 0,7 U.I. par millilitre de facteur VIII. La vérification de la teneur limite en facteur VIII doit être faite sur un mélange d'au moins 10 unités de plasma. Après décongélation, il se présente comme un liquide limpide à légèrement trouble sans signe visible d'hémolyse. Le contenu maximal en plaquettes de chaque unité de plasma avant congélation est de 45 x 10⁹ par litre.

(source : Annexe sur le plasma de l'Arrêté du 23 septembre 1994 portant homologation du règlement de l'Agence française du sang relatif aux caractéristiques de certains produits sanguins labiles pris en application de l'article L. 666-8 du code de la santé publique et modifiant les arrêtés du 27 septembre 1993, du 15 novembre 1993, du 5 avril 1994 et du 4 août 1994 portant homologation de règlements de l'Agence française du sang).

⁸ Source : LFB

Tableau 1 : Donneurs enregistrés par type de don en % (classés selon le dernier type de don)

Type de don	France	Moyenne	Mini-Maxi
Sang	90,3	96,3	66-100
Plasma	2,2	2,2	0-12,4
Plaquettes	2,1	1,1	0,1-6,5
Autres	5,4	1,1	0-33,5

Source : Donor Management in Europe (DOMAINE), G. Follea et al., source EFS, Congrès SFTS, Strasbourg juin 2009

- [19] On retrouve ces variations dans la part du plasma pour fractionnement issue d'aphérèse, qui varie de 4 à 81% selon les pays. En France, environ 20% du plasma pour fractionnement provient d'aphérèse en 2008.

Tableau 2 : Part du plasma pour fractionnement issue d'aphérèse, en 2008

Autriche	81%
Pays-Bas	72%
Allemagne	60%
Suède	27%
Espagne	4%

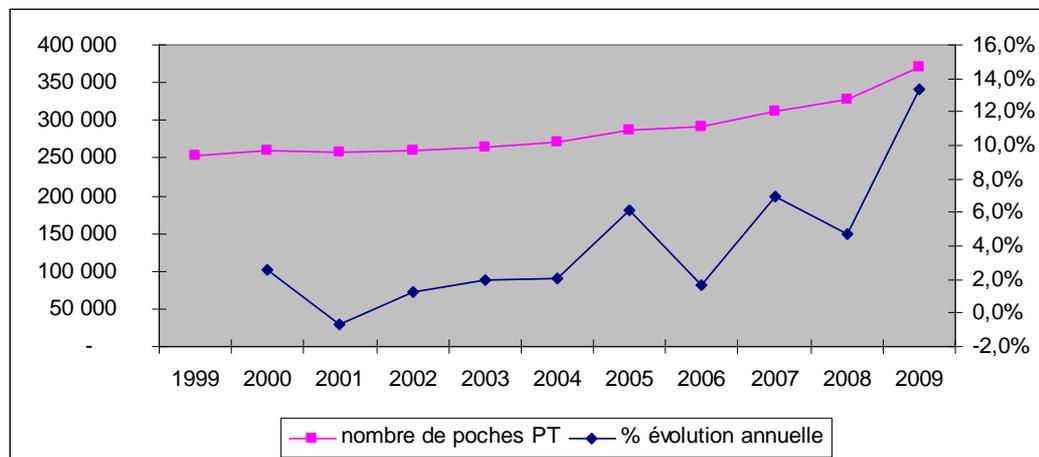
Source : MRB

4. VOLUMES COLLECTES

4.1. Plasma pour transfusion (ou plasma thérapeutique)

- [20] Les volumes destinés à la transfusion augmentent régulièrement chaque année depuis 2002, avec notamment une augmentation de plus de 12% entre 2008 et 2009.

Graphique 6 : Cessions de plasma thérapeutique aux établissements de santé ; accroissement annuel



Source : EFS, traitement IGAS

4.2. Plasma pour fractionnement

- [21] Avertissement : les chiffres des volumes collectés par l'EFS pour fractionnement par le LFB diffèrent selon les sources, comme le montre le tableau suivant.

Tableau 3 : Volumes collectés par l'EFS pour fractionnement, selon les sources

Source	2004	2005	2006	2007	2008	2009
EFS rapport d'activité 2008	599 473	631 626	649 164	694 052	769 931	ND
EFS, direction des affaires financières	599 473	628 935	646 339	692 598	763 536	825 274
LFB	600 383	631 127	648 951	695 196	767 470	827 049

Source : Rapport d'activité de l'EFS, direction des affaires financières EFS, document LFB, traitement IGAS

- [22] Le volume de plasma prélevé par l'EFS pour fractionnement par le LFB n'a cessé d'augmenter entre 2004 et 2008, à hauteur de 27 ou 28% en quatre ans, selon les sources.
- [23] La filière française a en outre eu une bonne capacité globale à tenir ses objectifs.
- [24] Le LFB, depuis sa création en 1994, fixe ses volumes pour l'EFS. Les besoins prévisionnels du LFB ont été revus à la baisse entre 1995 et 1997, puis le LFB a fortement augmenté ses demandes de plasma à l'EFS depuis le début des années 2000 : la croissance a été de 22% entre 2005 et 2008 et la tendance devrait se poursuivre.

Tableau 4 : Evolution des cessions de plasma pour fractionnement au LFB 2006-2009 selon l'origine du plasma : sang total ou aphérèse

	année 2006	année 2007	année 2008	année 2009
Livraison plasma non spécifique				
aphérèse (en litres)	87 655	109 319	156 310	184 825
Croissance annuelle plasma d'aphérèse %		24,7%	43,0%	18,2%
sang total (en litres)	524 585	556 860	578 215	608 842
Croissance annuelle plasma issu de sang total %		6,2%	3,8%	5,3%
Total plasma non spécifique	612 240	666 179	734 525	793 667
Livraison spécifique	34 098	26 418	29 012	31 607
Total plasma livré	646 338	692 597	763 537	825 274

Source : EFS, direction des affaires financières et cellule plasma (mel. du 5 mai 2010) retraitement IGAS

- [25] L'augmentation des livraisons s'est faite pour moitié avec l'augmentation de la collecte de sang total et pour moitié avec celle de plasma d'aphérèse. Compte tenu du rapport entre l'un et l'autre (80% pour le plasma de sang total), l'augmentation n'a été que de 4 à 6% sur le sang total, mais de plus de 20% sur le plasma d'aphérèse (43% entre 2008 et 2007).

Tableau 5 : Part de l'aphérèse dans la croissance des volumes de plasma pour fractionnement non spécifique livré au LFB entre 2006 et 2009

Croissance Livraison plasma non spécifique (en litres)	année 2007	année 2008	année 2009
aphérèse	21 664	46 991	28 515
sang total	32 275	21 355	30 627
croissance totale	53 939	68 346	59 142
Part aphérèse sur croissance totale	40%	69%	48%

Source : EFS, direction des affaires financières et cellule plasma (mel du 5 mai 2010) retraitement IGAS

- [26] La tendance récente au fléchissement des besoins de sang total ne peut qu'accroître la pression à l'augmentation des prélèvements par aphérèse (cf. Annexe IC). La part de l'aphérèse a encore crû début 2010, la collecte de sang total étant quasiment stable.

Tableau 6 : Evolution comparée de la collecte de plasma issu de sang total et d'aphérèse entre les 1^{ers} trimestres 2009 et 2010

	Réalisé 1er trimestre 2009	Réalisé 1er trimestre 2010	Evolution 2010/2009	
			Ecart en litres	Ecart en %
Plasma issu sang total (litres)	147 734	148 964	1 230	0,8
Plasma issu aphérèse (litres)	38 930	47 184	8 254	21,2
Total (litres)	186 664	196 148	9 484	5,1
			Ecart en nombre	Ecart en %
Nombre de prélèvements Sang total	645 510	614 657	-30 853	-4,8
Nombre de prélèvements aphéreses simples	93 564	103 919	10 355	11,1

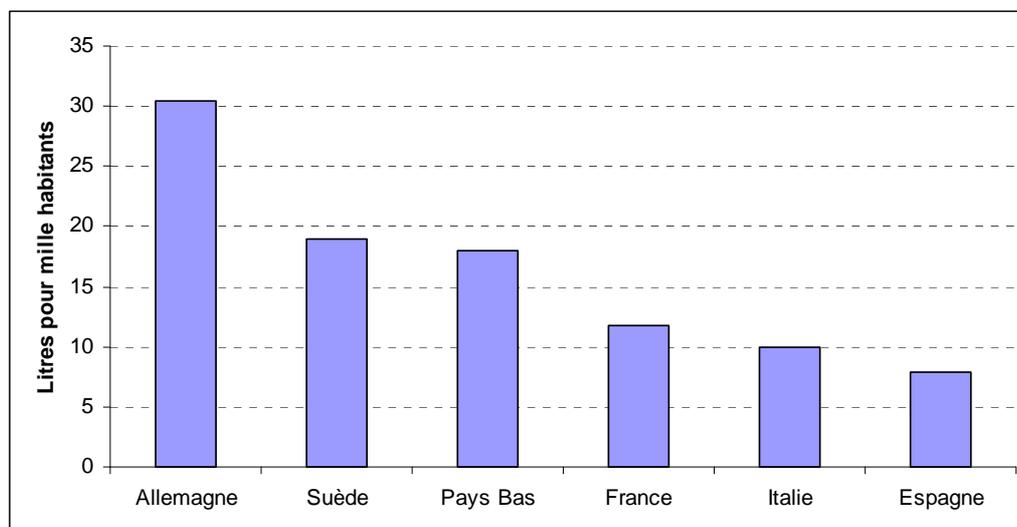
Source : EFS, direction des affaires financières donnée du suivi mensuel, cellule plasma (mel du 5 mai 2010)

4.3. Comparaisons internationales

- [27] Avec une quantité de plasma pour fractionnement d'environ 767 000 Litres en 2008 (moyenne des sources) pour 64,3 millions d'habitants⁹, la France dispose d'environ 11,8 Litres de plasma pour fractionnement pour 1000 habitants, taux plutôt faible comparé à d'autres pays européens.

⁹ Source : INSEE

Tableau 7 : Quantité de plasma collectée pour fractionnement pour 1000 habitants en 2008



Source : MRB

- [28] L'Allemagne a collecté 2,5 millions de litres de plasma pour fractionnement en 2008, ce qui rapporté à sa population de 82 millions d'habitants en 2008, équivaut à 30,5 litres pour mille habitants.
- [29] En Espagne, où l'organisation de la collecte est du ressort des régions et communautés autonomes et où de nombreux centres de collecte sont rattachés à des hôpitaux, la quantité de plasma envoyée à Grifols pour fractionnement est estimée à 320 000 L en 2007, soit, rapporté à la population 2007 de 40 millions d'habitants, 8 litres pour 1000 habitants.
- [30] En Italie, on estime à 607 000 kilos de plasma la collecte en 2008, ce qui rapporté à la population de représente environ 10 litres pour mille habitants. L'organisation de la collecte italienne est traditionnellement très décentralisée, gérée directement par les dépôts de sang hospitaliers et en grande partie (pour 45%) sous-traitée à des associations de donneurs agréés qui perçoivent un forfait par prélèvement. Une loi de 2005 a institué une supervision nationale et une coordination régionale des centres de collectes hospitaliers.
- [31] On peut noter enfin le cas particulier du Royaume-Uni qui, depuis 1998, est totalement dépendant de plasma d'aphérèse importé pour produire des médicaments dérivés du sang. Le fractionneur national (BPL) est approvisionné par les centres de plasmaphérèse américains acquis par les autorités britanniques mais cette ressource n'a pas suffi à couvrir ses besoins en 2008 et 2009, et du plasma a dû être acheté auprès de fournisseurs privés.

- [32] A la source de la filière des médicaments dérivés du plasma, se trouve inmanquablement le donneur de sang, dont les motivations ne peuvent pas être déconnectées des évolutions de la société. Par exemple, trois évolutions importantes de la société ont été notées dans l'étude de mai 2008 *Mode de vie et don du sang*, réalisée par l'EFS : l'individualisation des rapports sociaux, l'émergence de la vie privée comme terrain privilégié de l'épanouissement de soi, préférablement au lieu de travail, enfin une moindre influence du cercle familial.

Annexe 1B : Eclairages allemand et néerlandais sur l'organisation de la collecte de plasma

[33] La mission a rencontré aux Pays-Bas la fondation Sanquin et en Allemagne la Croix-Rouge du Bade-Wurtemberg-Hesse, ce qui permet de disposer de certains éclairages sur les pratiques de collecte dans ces deux pays.

1. ORGANISATION TERRITORIALE ET GESTION DE LA COLLECTE

1.1. Répartition entre collecte urbaine et rurale, fixe et mobile

[34] En Allemagne comme en France, la collecte de sang total est mobile et fortement ancrée dans le milieu rural. Ainsi, la Croix-Rouge allemande organise trois fois par an (janvier, mai, septembre) des collectes en zone rurale, toujours aux mêmes dates. La collecte est annoncée à l'avance par des affiches et des courriers. La communication passe beaucoup par la dynamique locale car la collecte est perçue comme un événement social à ne pas manquer. Les Pays-Bas se caractérisent par un développement précoce de la plasmaphérèse, encouragée dès le milieu des années 1980.

[35] Cependant, pour faire face aux exigences spécifiques de la plasmaphérèse, il nous a été dit en Allemagne comme aux Pays-Bas, qu'une collecte optimale devait être effectuée en site fixe et dans les villes de taille moyenne. Ceci entraîne une tension entre les méthodes de collecte traditionnelles et les injonctions d'efficacité spécifiques à la plasmaphérèse. Pour faire face à ces évolutions, la Croix-Rouge a misé sur un développement de la plasmaphérèse presque exclusivement dans la partie orientale du pays. Sanquin a choisi de fermer plusieurs centres dans des zones rurales dans la région du Nord-Est du pays. Ces changements ont été accompagnés de l'envoi de courriers explicatifs à tous les donateurs concernés. En outre, la réorganisation du réseau de collecte néerlandais s'appuie sur un suivi extrêmement rapproché du taux de remplissage des lits, sur la base de systèmes d'information partagés entre les sièges et les services régionaux.

1.2. Horaires d'ouverture

[36] Les centres de collecte Sanquin en ville sont adaptés aux horaires des travailleurs. Ils ouvrent tôt le matin, ferment l'après-midi, puis rouvrent en fin de journée. Par exemple, le centre de collecte situé au siège de Sanquin a les horaires d'ouverture suivant, avec une ouverture de 40 heures par semaine pour le don de sang total et de 34 heures trente par semaine pour la plasmaphérèse.

Tableau 8 : Horaires d'un centre de collecte Sanquin à Amsterdam¹⁰

Jours de la semaine	Horaires d'ouverture don de sang total	Horaires d'ouverture plasmaphérèse
Lundi	8h-11h30 et 17h-20h45	8h-11h et 17h-20h
Mardi	8h-11h30 et 17h-20h45	8h-11h et 17h-20h
Mercredi	8h-20h45	8h-20h
Jeudi	8h-11h30 et 17h-20h45	8h-11h et 17h-20h
Vendredi	8h-13h30	8h-13h30

Source : www.sanquin.nl

- [37] Le centre de collecte est fermé le week-end, ainsi que quelques jours fériés par an : le 1er janvier, deux jours à Pâques, deux jours à la Pentecôte et pour trois autres jours fériés spécifiques aux Pays-Bas.

2. RECRUTEMENT DES DONNEURS

2.1. Recrutement, communication et fidélisation

- [38] Pour le recrutement des donneurs, Sanquin mène une forte politique d'accompagnement. Premièrement, ils considèrent que le moyen le plus efficace de recruter des donneurs est de s'appuyer sur les donneurs eux-mêmes, encouragés à sensibiliser au don dans leur cercle de proximité. Pour ensuite recruter des donneurs en plasmaphérèse, Sanquin mise sur l'intérêt que celle-ci peut susciter chez un donneur de sang total, la plasmaphérèse étant valorisée comme un stade plus gratifiant du don. Pour faciliter l'organisation de la plasmaphérèse, il est proposé un prochain rendez-vous à l'issue de chaque don. Les donneurs reçoivent également des cartes postales ou SMS de rappel. Ils peuvent alors se présenter au centre de collecte dans la plage horaire qui leur convient, dans une période de quinze jours. Compte tenu de l'engagement régulier attendu des donneurs, Sanquin considère que le public le plus fiable est constitué de la population des jeunes âgés de plus de 25 ans, dont la situation sociale est plus stabilisée que celle des étudiants. Enfin, le lien avec les donneurs est entretenu par un magazine envoyé trois fois par an aux donneurs, qui vise à conférer à ceux-ci un sentiment d'appartenance à un groupe.

- [39] Sanquin a observé qu'un critère important d'élimination des donneurs avant le don était celui des voyages. Il a donc développé une base de données précise des pays à risque ce qui permet de ne pas rejeter systématiquement les personnes ayant voyagé.

- [40] La Croix-Rouge de Bade-Wurtemberg-Hesse pratiquant peu de plasmaphérèse, la mission a recueilli peu d'informations sur la manière dont celle-ci est pratiquée en Allemagne. Plus globalement, en termes de recrutement des donneurs, la Croix-Rouge allemande bénéficie d'une gratuité sur la publicité sur les chaînes de télévision et de radio publiques ainsi que d'affichage dans certains réseaux ferrés et aériens lorsque des espaces sont disponibles.

2.2. Gratification des donneurs

- [41] La Croix-Rouge allemande comme Sanquin se réfèrent à la définition du Conseil de l'Europe du don bénévole et non rémunéré.

¹⁰ Plesmanlaan 125, 1066CX Amsterdam

- [42] A la Croix-Rouge allemande, un système de points permet aux donneurs réguliers d'obtenir certains objets à partir de certains seuils de dons. A l'extérieur de la salle de collecte de Francfort, les objets en question sont exposés dans une vitrine (sèche cheveux, machine à café). En outre, à l'occasion d'opérations ponctuelles, liées à des sponsors, les donneurs reçoivent parfois des bons cadeaux, des T-shirts ou gadgets, mais ceci n'est jamais systématique. Il a été indiqué à la mission que l'armée allemande était à l'heure actuelle le seul et dernier endroit où la pratique du jour de congé accordé aux donneurs de sang existait encore.
- [43] Sanquin pense qu'il est aisé de recruter des donneurs dans un organisme bien géré, à la seule condition qu'il n'y ait pas de concurrence entre don rémunéré et bénévole. Si Sanquin perd 40 000 donneurs chaque année, il en retrouve chaque année 40 000. Ils ne jugent pas nécessaire de rémunérer leurs donneurs. Les représentants des donneurs, que nous avons rencontrés, ont insisté sur la fierté d'être donneur, gratifiante en soi.
- [44] A l'inverse, la Croix-Rouge allemande n'estime pas que la coexistence de deux systèmes nuise au recrutement des donneurs, d'autant que celle-ci est ancienne en Allemagne. Cependant il a été rappelé que la multiplicité des réseaux de collecte et des pratiques d'indemnisation pouvait être source de confusion dans l'esprit des donneurs.

3. ENCADREMENT ET DEROULEMENT DU DON

3.1. L'interrogatoire pré-don

- [45] Contrairement à la France, ce n'est pas un médecin qui effectue systématiquement l'interrogatoire pré-don tant chez Sanquin qu'à la Croix-Rouge allemande : 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.

3.2. Encadrement du prélèvement

- [46] A la Croix-Rouge de Bade-Wurtemberg-Hesse comme dans les centres de collecte Sanquin, on compte un membre du personnel paramédical pour trois lits. Une dégradation de ce ratio ne paraît pas à l'ordre du jour chez ces deux collecteurs.
- [47] En revanche, ce poste n'est pas systématiquement occupé par une infirmière comme en France. La Croix-Rouge allemande embauche des *Ärztshelferinnen* plutôt que des infirmières. Celles-ci ont reçu une formation universitaire de 3 ans, comme des infirmières, mais moins académique et comportant un grand nombre de stages. Les *Ärztshelferinnen*, considérées comme moins qualifiées que des infirmières, ont des salaires légèrement plus faibles.
- [48] Les centres de collecte Sanquin s'appuient sur trois types de personnel médical : des laborantines, des infirmières et des secrétaires médicales. Sanquin propose à ses personnels une formation continue, en interne, et les trois groupes sont rémunérés de la même manière.

3.3. Réhydratation post-don

- [49] Sanquin ne pratique jamais la réhydratation automatique, ses machines n'ayant même pas cette fonction. Cependant, la réhydratation orale post-don est encouragée.
- [50] A la Croix-Rouge allemande, la réhydratation automatique n'est pas non plus pratiquée.

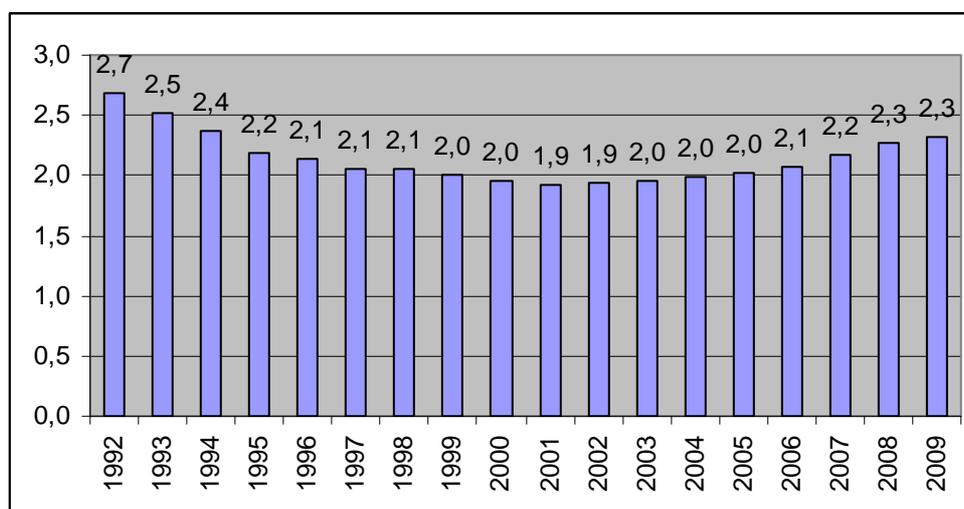
Annexe 1C : Evolution du recours aux produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang en France

1. LA CONSOMMATION DE PRODUITS SANGUINS LABILES, HISTORIQUEMENT FAIBLE EN FRANCE DEPUIS LA CRISE DU SANG CONTAMINE, EST REPARTIE A LA HAUSSE

1.1. Une consommation historiquement faible en France et en hausse depuis 2004

[51] La consommation française en produits sanguins labiles, historiquement une des plus faibles en Europe, était en baisse jusqu'en 2003. Cette évolution s'est alors inversée, notamment pour les concentrés de globules rouges : +0,65% en 2003, +2% en 2004, +1% en 2005, +3% en 2006, +4,3% en 2007, +4,5% en 2008.

Graphique 7 : Cession de concentrés de globules rouges homologues (1992-2009) en millions de CGR



Source : EFS

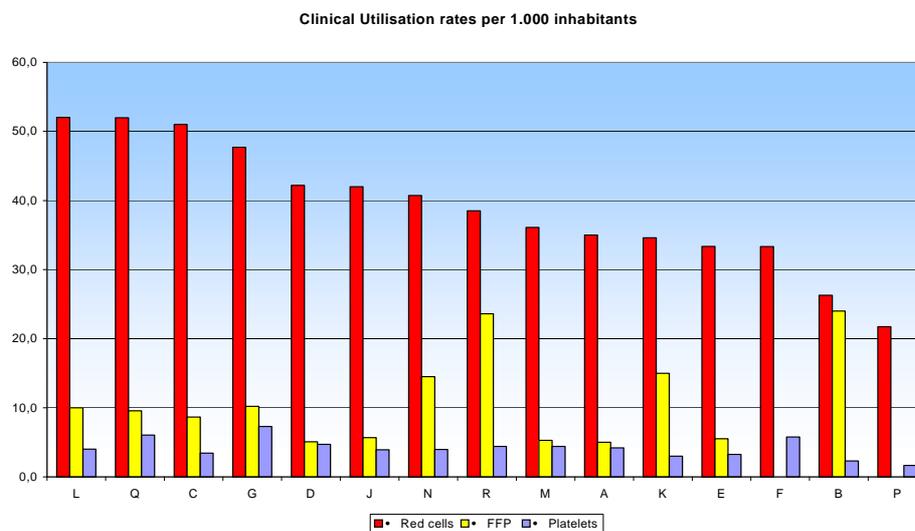
[52] Une partie de la baisse observée est liée au recours à l'autotransfusion (sang autologue¹¹) qui a connu un mouvement de hausse jusqu'au début des années 2000 puis une décline pour redevenir marginal aujourd'hui. L'observation sur la période 1992-2009 compare ici une même structure de consommation de concentrés de globules rouges, centrée sur les produits homologues. Malgré une remontée récente de 20% des cessions entre 2002 et 2009, le nombre de cessions reste toujours inférieur à celui du début des années 1990.

¹¹ Sang autologue i.e. prélevé chez le receveur lui-même, le plus souvent dans les semaines qui précèdent un acte opératoire, par opposition à sang homologue issu d'un donneur anonyme.

1.2. *Le rapport des consommations entre les pays européens et la France se situe encore entre 1 et 5 selon les produits*

- [53] Cette reprise conduit à un rattrapage de la consommation annuelle française de concentrés de globules rouge qui reste toutefois dans la moyenne inférieure des consommations européennes : 33,9 CGR pour 1000 habitants, contre 50 CGR pour les pays les plus prescripteurs et 20 pour les plus faibles prescripteurs, d'après les données recueillies par l'European Blood Alliance (EBA)¹².
- [54] Les plus faibles prescripteurs correspondent à des pays dont le développement du système de santé n'est pas équivalent à celui du système français. Les consommations des pays de développement comparable sont comprises entre 35 et 55. Le Royaume Uni consomme 37,2 CGR pour mille habitants ; le Danemark est le plus fort consommateur avec 60 CGR pour mille habitants¹³.
- [55] Ces niveaux de consommation de concentrés de globules rouges plutôt bas en France sont également observés pour les autres produits sanguins labiles : la consommation des plaquettes et du plasma thérapeutique reste basse au regard des autres pays de l'échantillon de l'EBA¹⁴ :
- 4,9 unités de plasma thérapeutique pour 1000 habitants vs 24 pour les pays les plus prescripteurs et 5 pour les plus faibles prescripteurs ;
 - 3,8 unités plaquettaires pour 1000 habitants vs 6 pour les pays les plus prescripteurs et 2 pour les plus faibles prescripteurs

Graphique 8 : taux d'utilisation des produits sanguins labiles pour 1000 habitants dans les différents pays européens



Source : *European Blood Alliance, Benchmarking Work Group, European Scorecard over 2008, Présentation EBA Board 2 octobre 2009. Données pays anonymisées.*

¹² Données 2007 pour la France et 2008 pour les autres pays European Blood Alliance Scorecard ; les données. L'EBA réunit en 2009 les établissements nationaux ou association de collecte et distribution de produits sanguins dans 24 pays européens. Créée en 2000, elle conduit depuis 2005 des études comparatives régulières sur les performances de ses membres en matière de bonnes pratiques et de coût de production des produits sanguins labiles. Les données présentées sont anonymisées.

¹³ EFS Données Europe Rapport direction des affaires internationales septembre 2009.

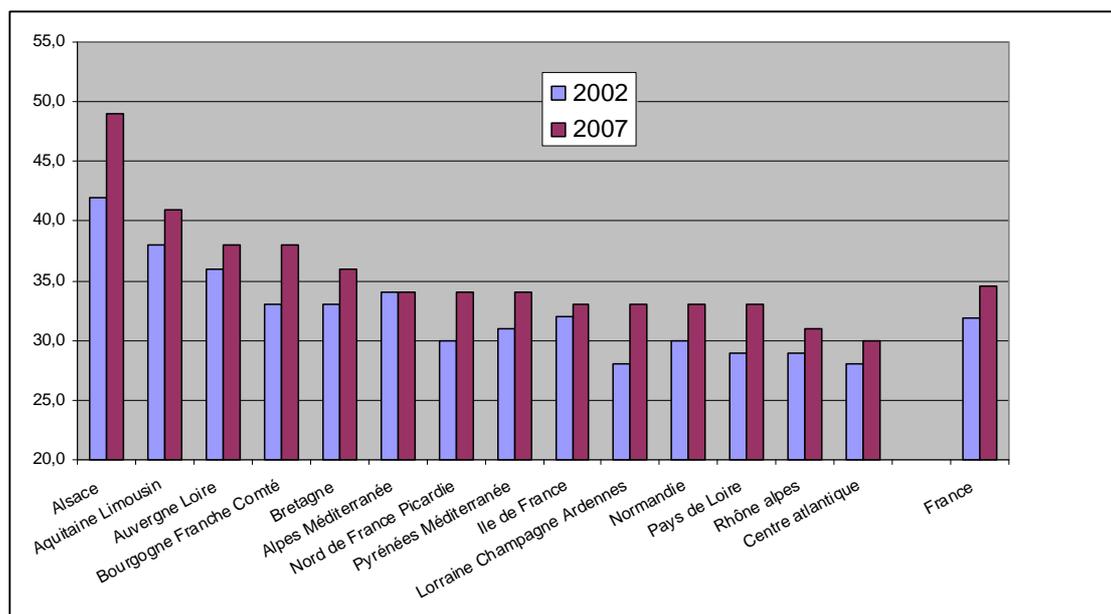
¹⁴ Données EBA 2007-2008.

- [56] Pour des pays européens de développement comparable, les rapports des niveaux de consommation sont de l'ordre de 1 à 2 pour les concentrés de globules rouges, 4 - 5 pour les plaquettes et 3 pour les plasmas thérapeutiques.

1.3. L'hétérogénéité des prescriptions s'observe également en France, mais dans des proportions bien moindres

- [57] L'hétérogénéité des consommations de produits sanguins labiles constatée entre pays européens existe également entre régions françaises.

Graphique 9 : Evolution du nombre de cession de concentrés de globules rouges/ 1000 Habitants entre 2002 et 2007 selon les établissements régionaux de l'EFS



Source : EFS comptabilité analytique par produits 2008, Traitement : IGAS

- [58] L'EFS a conduit une étude descriptive en 2008 avec l'INSERM (CIC 202 de Tours) qui compare les consommations de concentrés de globules rouges par receveur (CGR) dans quatre régions françaises¹⁵.

Tableau 9 : Nombre moyen de CGR transfusés par région et par millier d'habitants

Régions	Nombre de CGR transfusés par millier d'habitants				
	0 à 14 ans	15 à 59 ans	60 à 74 ans	75 à 84 ans	85 ans et plus
Alpes Méditerranée	4	15	64	133	189
Ile de France	8	18	82	163	234
Bourgogne Franche Comté	3	14	74	149	233
Lorraine Champagne Ardennes	4	13	71	146	211
Ensemble	6	16	74	149	218

Source : EFS, période 2002-2008

¹⁵ LEGER, J et GIRAudeau, *Evolution de la consommation de concentrés de globules rouges en France*. Rapport d'analyse statistique, Centre d'investigation clinique INSERM CIC 202, janvier 2010, 21 p.

- On y retrouve une distribution régionale hétérogène du nombre de receveurs. Ces différences sont surtout marquées pour les receveurs de plus de 60 ans.
- On transfuse également plus par receveur dans certaines régions : en Ile de France 5,06 concentrés de globules rouges ont été transfusés par receveur en 2008 contre 4,65 en région Alpes Méditerranée.

Tableau 10 : Comparaison et évolution de la moyenne du nombre de CGR transfusés par receveur et par région 2002 - 2008

Région	Moyenne du nombre de CGR transfusés par receveur	
	Moyenne 2002 - 2003	Moyenne 2007 - 2008
Alpes Méditerranée	4,77	4,65
Ile de France	5,11	5,06
Bourgogne Franche Comté	5,09	4,90
Lorraine Champagne Ardennes	5,18	4,93
Ensemble	5,03	4,92

Source : Source : EFS 2002-2008

[59] On note la baisse du nombre de CGR transfusés par patient pour l'ensemble des régions, toutes tranches d'âge confondues, plus faible en Ile de France. Les auteurs relèvent que pour toutes les régions, la seule tranche d'âge pour laquelle la moyenne des CGR transfusés par patient est restée stable est la tranche d'âge 85 ans et plus.

[60] Au total, l'hétérogénéité des niveaux de prescription entre régions françaises est de moindre ampleur que celle constatée au niveau européen. Les rapports entre les taux de consommation maximum et minimum des concentrés de globules rouges des régions de l'étude sont de l'ordre de 25%, versus 1 à 100% entre pays européens.

2. LES MOTEURS DE LA CROISSANCE DES PRESCRIPTIONS DE PRODUITS SANGUINS LABILES DEVRAIENT RESTER ACTIFS NOTAMMENT SUR LES PLASMAS THERAPEUTIQUES

2.1. Les principales raisons invoquées pour expliquer les consommations plus faibles en France

2.1.1. Les prescripteurs des PSL bénéficient de référentiels de bonnes pratiques et d'un accompagnement organisé

[61] La fonction conseil s'appuie en France sur un corpus de recommandations professionnelles et de bonnes pratiques de prescription régulièrement actualisées (cf. Annexe IE), voire sur une base réglementaire comme pour les plasmas frais^{16,17}.

¹⁶ Arrêté du 3 décembre 1991 relatif à l'utilisation du plasma congelé, J.O. DU 12/12/91 Page : 16217

¹⁷ Circulaire n° 92-54 du 23 septembre 1992 relative au plasma frais congelé Bulletin officiel du ministère chargé de la santé n° 92/42 p. 43-52

2.1.2. Portées par les sociétés professionnelles, ces recommandations ont été fortement relayées chez les prescripteurs

- [62] Il existe également une pratique ancienne associant à la délivrance des produits un conseil transfusionnel par les médecins des centres de transfusion sanguine ; cette activité s'est poursuivie avec l'EFS qui assure toujours la délivrance dans la majorité des établissements de santé prescripteurs ; l'impact de la fonction conseil transfusionnel n'a cependant pas été démontré, mais pourrait faire l'objet d'une étude comparant les établissements de santé selon que ce conseil y est ou pas assuré par l'EFS.

2.1.3. Les prescriptions médicales ont été fortement impactées par la crise du sang contaminé révélée en 1988¹⁸

- [63] La crise du sang contaminé a profondément bouleversé les prescripteurs, qui ont été d'autant plus enclins à suivre les recommandations de bon usage, visant à réduire le risque infectieux pour leurs malades. Cette crise s'est accompagnée d'une réduction importante des produits disponibles avec une baisse de 40% des prélèvements entre les années 1987 et 2000 : 4,2 millions de prélèvements en 1986 et 2,2 millions en 2002. Cette baisse a été la plus forte et la plus longue constatée en Europe¹⁹. Les niveaux de consommation sont restés sur cet étiage bas jusqu'au début des années 2000.

2.1.4. La mise à disposition de produits et techniques permettant de pallier partiellement les besoins de sang

- [64] Plusieurs techniques de récupération per-opératoire de sang ont été mises en œuvre. Surtout, des progrès importants ont été réalisés en chirurgie et anesthésie assurant un meilleur contrôle du risque hémorragique et limitant les besoins.
- [65] Le recours à l'autotransfusion a été développé, notamment pour toute la chirurgie programmée en orthopédie (transfusion de sang autologue i.e. prélevée avant l'intervention chez le patient, par opposition à transfusion homologue issue d'un donneur).
- [66] La mise sur le marché de produits stimulant la croissance des lignées cellulaires hématopoïétiques, comme l'érythropoïétine (EPO) a contribué également à limiter les besoins de sang homologue. Une première AMM a été obtenue en France dès 1988 dans le traitement des anémies des insuffisants rénaux chroniques hémodialysés. En 1994, deux nouvelles indications ont été ajoutées : l'une en cancérologie dans le traitement des anémies induites par les chimiothérapies contenant des dérivés du platine, l'autre dans l'aide aux prélèvements autologues différés chez les patients modérément anémiques.

¹⁸ Les premiers dépôts de plainte remontent à mars 1988, mais le scandale éclate véritablement après la révélation par le journal « l'évènement du Jeudi » en 1991, que le centre national de la transfusion sanguine a écoulé entre 1984 et 1985 des produits sanguins qu'il savait contaminés.

¹⁹ « Rapport d'enquête sur la situation des établissements de transfusion sanguine et de l'agence française du sang en vue de la mise en œuvre de la loi du 1^{er} juillet 1998 », IGAS ; Rapport n°98092, novembre 1998.

2.2. *Les principaux moteurs de la croissance de la prescription de produits sanguins labiles vont se maintenir ces prochaines années*

[67] Les principales raisons avancées par les différents interlocuteurs de la mission pour expliquer le retournement de tendance en matière de consommation des produits sanguins labiles en France sont convergentes :

- la confiance des prescripteurs dans les produits fournis est revenue. La crainte d'une nouvelle crise du sang contaminé s'éloigne chez les nouvelles générations de prescripteurs, confortées par l'encadrement des règles de sécurité en matière de production et dispensation et le développement de l'hémovigilance chez les receveurs mis en place sous l'égide de l'AFSSAPS ;
- si les indications de transfusion en matière de chirurgie sont en baisse, le développement des indications médicales, notamment chez les plus de 65 ans, tire la croissance²⁰. Ces constats sont superposables à ceux de la littérature internationale²¹ ;
- à noter que les techniques d'autotransfusion ont été progressivement délaissées en raison de la contrainte d'organisation qu'elles imposaient chez des patients âgés et de leur coût. L'amélioration des techniques opératoires et d'anesthésie a permis cependant d'en limiter l'impact : dans une étude menée par l'AP-HP, la moitié des cliniques privées ayant arrêté leur recours à la prescription autologue n'ont pas augmenté leur consommation de produits homologues.
- le vieillissement démographique contribue à la croissance. Dans une étude menée en 2008, l'EFS considère que la croissance sera portée dans les 10 ans à venir par le vieillissement de la population et estime que cela devrait entraîner une augmentation du nombre de receveurs de +20% et du nombre de CGR transfusés de +15%.

Tableau 11 : Projection de l'évolution du nombre des CGR transfusés en ne tenant compte que de l'évolution démographique 2009 - 2020

	Global	0-14	15-59	60-74	75-84	>85
2009	798	26	225	228	199	120
2015	869	26	222	268	200	153
2020	916	26	222	299	197	171
2015 vs 2009	72	0	-2	40	0	33
En %	9,0%	1,6%	-0,9%	17,6%	0,2%	27,3%
2020 vs 2009	118	0	-2	72	-2	51
En %	14,8%	0,6%	-1,0%	31,6%	-1,2%	42,3%

Source : EFS, 2008

[68] La croissance française de 4 à 5% observée depuis 2004 de la consommation des produits sanguins labiles se situerait au total entre 1,5 et 2% sur les dix prochaines années d'après l'EFS. L'augmentation concernerait essentiellement les plus de 65 ans.

²⁰ Y. Py et al. de la distribution des produits sanguins labiles en France – analyse détaillée au sein d'un établissement français du sang interrégional, Transfusion Clinique et Biologique, Volume 15, Issue 5, November 2008, Pages 259-265

²¹ Wallis, JP et al « Change in indications for transfusions between 1999/2000 and 2004 by broad speciality in the north of England, 2006 Transfusion Medicine, Volume 16 Issue 6, Pages 411 - 417

[69] Il convient de relever que cette imputation principale de la croissance au changement de la structure démographique ne peut être dissociée de celle attribuable aux changements de pratiques : les professionnels sont beaucoup plus facilement enclins aujourd'hui à prescrire des produits sanguins labiles aux personnes âgées ou très âgées (effet de diffusion). Il est vraisemblable qu'en la matière, les produits sanguins labiles répondent aux mêmes déterminants généraux que les autres thérapeutiques. Les changements imputables aux pratiques médicales sont soulignés dans les travaux en économie de la santé menés sur la dépense nationale de santé²². Leurs auteurs relèvent que, plus que le vieillissement, c'est la translation vers le haut du profil des dépenses par âge qui explique la croissance des dépenses et que l'essentiel des évolutions observées peut être imputé à l'évolution des pratiques médicales et à leur diffusion²³.

2.2.1. Ce scénario d'accroissement de la consommation devrait se poursuivre sur un rythme plus modéré pour les concentrés de globules rouges

[70] Ce scénario de croissance français est le même que celui observé par les pays dont les niveaux de consommations étaient bas au début des années 2000 (<40 concentrés de globules rouges pour 1000 Habitants) comme l'Australie et le Canada. A l'inverse ceux ayant des niveaux supérieurs comme la Finlande, les Pays Bas et le Pays de Galles ont vu une décroissance de leur consommation²⁴. Ces auteurs concluaient qu'il n'était pas possible de déterminer un niveau optimal de consommation pour chaque pays en ne se basant que sur une approche uniquement comparative.

[71] Il est peu probable qu'un scénario de rupture se produise, avec la mise sur le marché de substituts du sang qui annulerait la nécessité de collecte en population. Ce scénario, logiquement évoqué lors de chaque programme de prévision, n'est pas envisageable pour les dix prochaines années, d'après les experts consultés.

[72] De même, sauf crise sanitaire majeure, liée au sang ou à un autre phénomène épidémique impactant le don (pandémie grippale ou crise sanitaire environnementale majeure), l'accroissement du recours aux produits sanguins labiles devrait se poursuivre, bien qu'à un rythme plus modéré.

[73] Il n'existe pas de difficulté majeure à faire face à cette évolution pour l'EFS. Si l'élargissement non maîtrisé des indications médicales s'ajoutait au facteur lié au vieillissement ceci pourrait devenir problématique tant en matière d'approvisionnement que de contraintes budgétaires et opérationnelles pour les établissements de santé. Dans une étude nord-américaine portant sur 1 173 hôpitaux en 2001, l'accroissement de près de 10% en 3 ans de la consommation de concentrés de globules rouges²⁵ a conduit 12,7% de ces établissements à différer des activités de chirurgie programmée (Délai médian 2 jours ; intervalle 1 à 63 jours).

²² Dormont, B « les dépenses de santé. Une augmentation salutaire ? », opuscule du CEPREMAP, éditions rue d'Ulm, février 2009

²³ Ils observent ainsi entre 1992 et 2000 une augmentation de 54 % des dépenses qui se détaille comme suit :

+ 58 % sur les changements de pratiques ;

- 10 % aux changements de morbidité ;

+ 3 % attribuables à l'augmentation de la taille de la population ;

3 % au vieillissement proprement dit (c'est-à-dire à l'augmentation de la proportion de personnes âgées).

« L'impact du vieillissement est donc faible (+ 3 %), d'un ordre de grandeur sans commune mesure avec l'influence des changements de pratiques (+ 58 %). En outre, il est largement compensé par l'amélioration de l'état de santé à âge donné, qui contribue à freiner la progression des dépenses (- 10 %) ». »

²⁴ M. Goldman, C. Bianco, G. Follea, J. Pink, J. Rautonen, JE Squires, S. Stanworth. « International Comparison of Red Cell Issues per Capita ». Transfusion, volume 47 (Abstract) 2007

²⁵ Sullivan MT, Cotten R, Read EJ, Wallace EL. Blood collection and transfusion in the United States in 2001. Transfusion. 2007;47:385-394. Le taux d'utilisation des concentrés de globules rouges était de 45 pour 1000 habitants en 1999 et de 50 pour mille en 2001 aux Etats-Unis.

- [74] Une augmentation soutenue des consommations en concentrés de globules rouges, sur le même rythme que ces dernières années, soit 4 à 5%, en mettant à disposition davantage de plasma issu du sang total, serait susceptible de modérer sensiblement l'évolution des besoins en plasma issu d'aphérèse.
- [75] Au total, deux scénarios de croissance des consommations en concentrés de globules rouges qui tirent les besoins en produits sanguins labiles sont aujourd'hui possibles.

Tableau 12 : Deux scénarios de croissance annuelle d'évolution des consommations des concentrés de globules rouges / 1000 habitants en France entre 2010 et 2013

Hypothèse de croissance annuelle	1,50%	4,50%
Nombre de concentrés de globules rouges pour 1000 habitants en :		
2010	36,73	37,82
2011	37,28	39,52
2012	37,84	41,30
2013	38,41	43,15

Source : IGAS

- Le premier scénario se situe dans une hypothèse de croissance principalement dirigée par l'impact du vieillissement de la population transfusée ; il est estimé entre 1,5 et 2%. Il mènerait la consommation des concentrés de globules rouges à un taux moyen de 38,41 pour 1000 habitants en France d'ici 2013, soit un niveau un peu inférieur à celui de 1992.
 - Le second scénario se situe dans la continuité du rattrapage observé ces dernières années dans les pays faiblement consommateurs comme la France, soit un scénario de croissance forte compris entre 4 et 5% par an. Il mènerait la consommation des concentrés de globules rouges à un taux moyen de 43,15 pour 1000 habitants en France d'ici 2013, soit un niveau supérieur à celui de 1992 (autour de 40,5/1000).
- [76] Ces niveaux de consommations situeront la consommation française dans la moyenne plutôt haute des consommations en Europe au regard des consommations considérées comme optimales. Une estimation du Conseil de l'Europe des besoins en concentrés de globules rouges chiffre cette fourchette souhaitable entre 30 et 40 unité de concentrés de globules rouges pour 1000 habitants ; cet objectif lui semble atteignable sous réserve de la conduite de programmes nationaux en faveur d'une utilisation « optimale du sang »²⁶.

2.2.2. La croissance forte de la consommation des plasmas thérapeutiques depuis 2007 devrait se poursuivre

- [77] Un autre produit sanguin labile dont la consommation avait été divisée par trois dans les années 1980-90 d'après l'AFSSAPS connaît des croissances élevées depuis : les plasmas thérapeutiques. L'évolution des cessions de plasma thérapeutique est passée de 252 348 à 370 738 poches, soit une croissance annuelle moyenne de 4,7% sur dix ans. Cette croissance est nettement plus marquée depuis 2007 supérieure à 5% et atteint 13% en 2009 par rapport à 2008 (cf. *annexe 1A, graphique 6*).
- [78] La croissance annuelle récente est très variable selon les régions, laissant penser que le phénomène de diffusion n'est pas achevé.

²⁶ Van de Poel, C, Janssen, B, Borkent-Raven, B "The collection, testing and use of blood products in Europe in 2006". European Committee on blood transfusion (Cd-P-TS). TS10 – Final Report European Directorate for the quality of medicines & Health care (EDQM) 12 February 2010.

Tableau 13 : Evolution 2008-2009 des cessions de plasma thérapeutique selon les régions EFS

Plasma thérapeutique	Réal Décembre 2009 en cumul	Evolution 2009 - 2008	
		Equiv. 200 ml	%
ALPES MEDITERRANEE	21 316	-1 996	-8,6%
ALSACE	18 882	3 806	25,2%
AQUITAINE LIMOUSIN	24 914	-1 948	-7,3%
AUVERGNE LOIRE	14 265	3 220	29,2%
BOURGOGNE FRANCHE COMTE	13 447	1 591	13,4%
BRETAGNE	13 853	-830	-5,7%
CENTRE ATLANTIQUE	13 914	2 718	24,3%
NORD DE FRANCE	28 632	3 277	12,9%
ILE DE FRANCE	92 046	7 930	9,4%
LORRAINE CHAMPAGNE	11 074	2 560	30,1%
PYRENEES MEDITERRANEE	36 751	6 792	22,7%
NORMANDIE	21 707	5 872	37,1%
PAYS DE LOIRE	21 238	5 487	34,8%
RHONE ALPES	29 660	3 824	14,8%
GUADELOUPE/GUYANE	1 677	-363	-17,8%
MARTINIQUE	2 564	71	2,8%
REUNION	4 610	1 434	45,2%
TOTAL	370 550	43 445	13,3%

Source : EFS

- [79] Les indications de prescription encadrées par l'arrêté du 3 décembre 1991 et concernent :
- Les déficits complexes ou rares en facteur de la coagulation, lorsque les fractions spécifiques ne sont pas disponibles (Facteur V, Facteur XI, Protéine S, Inhibiteur de la C1 estérase) ;
 - Les coagulopathies graves de consommation avec effondrement de tous les facteurs de coagulation ;
 - Les hémorragies aiguës (supérieure ou égale à une masse sanguine) avec déficit global des facteurs de coagulation.
- [80] À ces indications, les recommandations de l'AFSSAPS en 2002 ont ajouté le purpura thrombotique thrombocytopénique et le syndrome hémolytique et urémique de l'adulte²⁷. Cette actualisation visait à « *se distinguer de la version précédente qui résumait les indications des plasma frais congelés aux conditions définies par l'arrêté du 3 décembre 1991, ce texte réglementaire ne pouvant aujourd'hui refléter les indications réelles de cette catégorie de produits sanguins labiles* ».

²⁷ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, « Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives ». Saint Denis : AFSSAPS, 2003.

- [81] L'AFSSAPS soulignait dans son avant propos « qu'un audit récent a montré que 6% des prescriptions étaient en désaccord avec l'arrêté définissant les indications des PFC. La proportion de ces prescriptions inappropriées a été beaucoup plus importante (23%) lorsqu'elles étaient comparées aux indications médicales actuelles définies par un groupe d'experts. Ainsi, les indications des PFC se sont encore restreintes au cours des dix dernières années et ce document tentera d'en faire l'écho. Cette évolution vers la réduction des indications des PFC se poursuit depuis plus de 15 ans et se traduit logiquement par une diminution d'un facteur 3 de la consommation nationale des PFC depuis 1986. D'aucuns insisteront au contraire sur l'augmentation de cette consommation observée au cours des trois dernières années et la mettront en parallèle avec d'une part, les résultats d'audits publiés régulièrement dans la littérature médicale et faisant état d'une proportion souvent élevée de prescriptions inappropriées et d'autre part de commentaires d'éditorialistes décrivant la consommation abusive de PFC».
- [82] Force est de constater que le mouvement de croissance s'est poursuivi entre 2002 et 2006 et amplifié fortement depuis 2007. Cette croissance récente qui respecte les indications de l'arrêté de 1991 est liée à la modification des schémas de prescription concernant le traitement des hémorragies aiguës. Si une poche de plasma était prescrite pour 4 à 5 concentrés de globules rouges, le schéma est actuellement de un pour un. Il n'existe pas de mise au point de l'AFSSAPS ou de la HAS sur ce sujet et les réanimateurs suivent les recommandations des publications internationales, notamment de l'armée américaine.
- [83] Ce mouvement de diffusion du nouveau schéma thérapeutique ne serait pas achevé et la croissance de la consommation devrait se maintenir sur un rythme supérieur à 8-10% d'après l'EFS.

3. LA CONSOMMATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG, PLUTOT ELEVEE EN FRANCE, SUIT UNE CROISSANCE COMPRISE ENTRE 5 ET 12% SELON LES PRODUITS

3.1. Le marché mondial des médicaments dérivés du sang est en forte croissance.

3.1.1. La croissance des médicaments dérivés du sang est majeure pour les immunoglobulines

- [84] En matière de médicaments dérivés du sang, l'évolution est encore plus soutenue que pour les produits sanguins labiles. Le marché mondial des médicaments dérivés du sang croît de l'ordre de 8% pour les immunoglobulines. Ces protéines tirent la croissance du marché et des besoins mondiaux en plasma depuis le début des années 2000 qui auparavant s'ajustaient sur l'albumine.

Graphique 10 : Evolution de la consommation et demande mondiale d’immunoglobulines



Source: Derived from data in: Patrick Robert, 'Market Statistics and Trends', paper presented to the International Plasma Protein Congress, Prague, 7-8 March 2006.

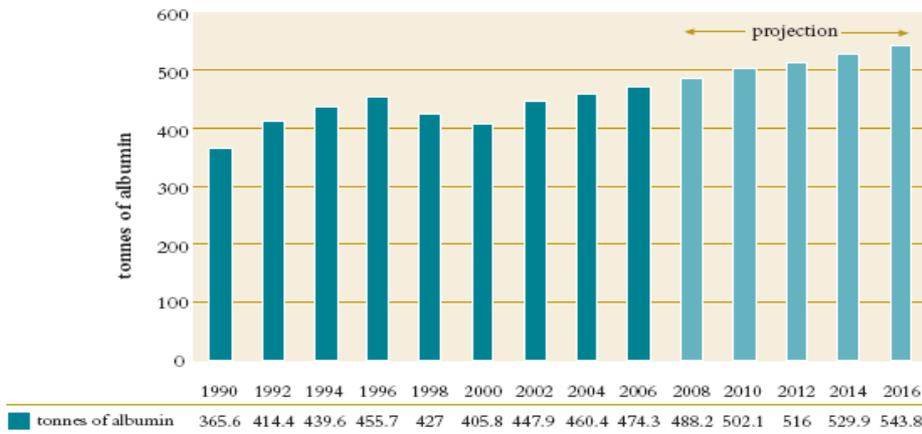
Source : LFB/ Congrès IPPC Prague 2006

3.1.2. Cette croissance est plus modérée pour ce qui concerne les autres produits d’origine plasmatisque

[85] L’évolution de la consommation mondiale d’albumine est repartie à la hausse après une phase de stabilisation entre 1996 et 2006.

Graphique 11 : Evolution de la consommation mondiale d’albumine et projection 2016

Fig. 2.6 Albumin actual global consumption and projection

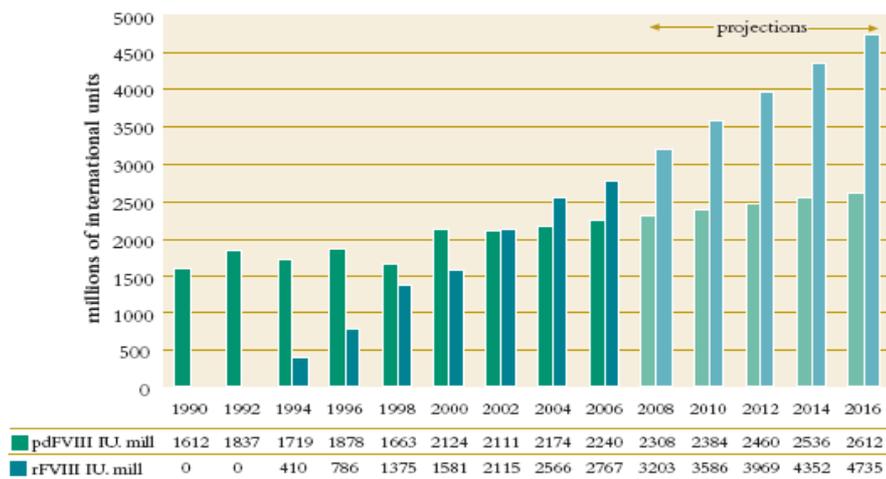


Source: Derived from data in: Patrick Robert, 'Market Statistics and Trends', paper presented to the International Plasma Protein Congress, Prague, 7-8 March 2006.

Source : LFB/ Congrès IPPC Prague 2006.

- [86] La croissance de la demande en principaux facteurs de la coagulation, les facteurs VIII et IX est principalement servie depuis les années 2000 avec les formes issues du génie génétique dites recombinantes, qui ont dépassé en 2004 les ventes de facteurs extraits du plasma. La progression est respectivement de 75 millions d'unités pour les facteurs d'origine plasmatique et 400 millions pour les facteurs recombinants.

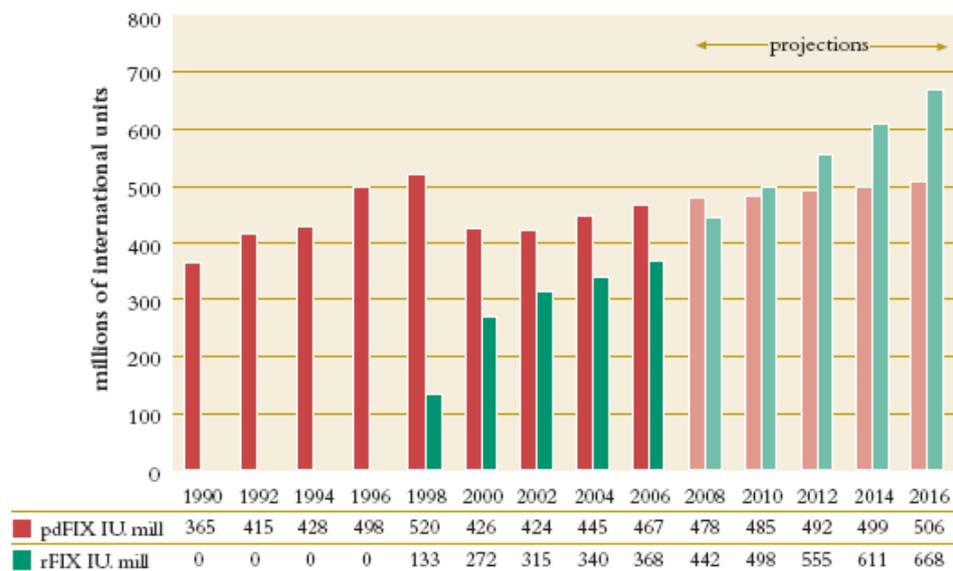
Graphique 12 : Evolution de la demande mondiale de facteurs de la coagulation : fact. VIII Hémophilie A



Source: Derived from data in: Patrick Robert, 'Market Statistics and Trends', paper presented to the International Plasma Protein Congress, Prague, 7-8 March 2006.

Source : LFB/ Congrès IPPC Prague 2006

Graphique 13 : Evolution de la demande mondiale de facteurs de la coagulation : fact. IX Hémophilie B



Source: Derived from data in: Patrick Robert, 'Market Statistics and Trends', paper presented to the International Plasma Protein Congress, Prague, 7-8 March 2006.

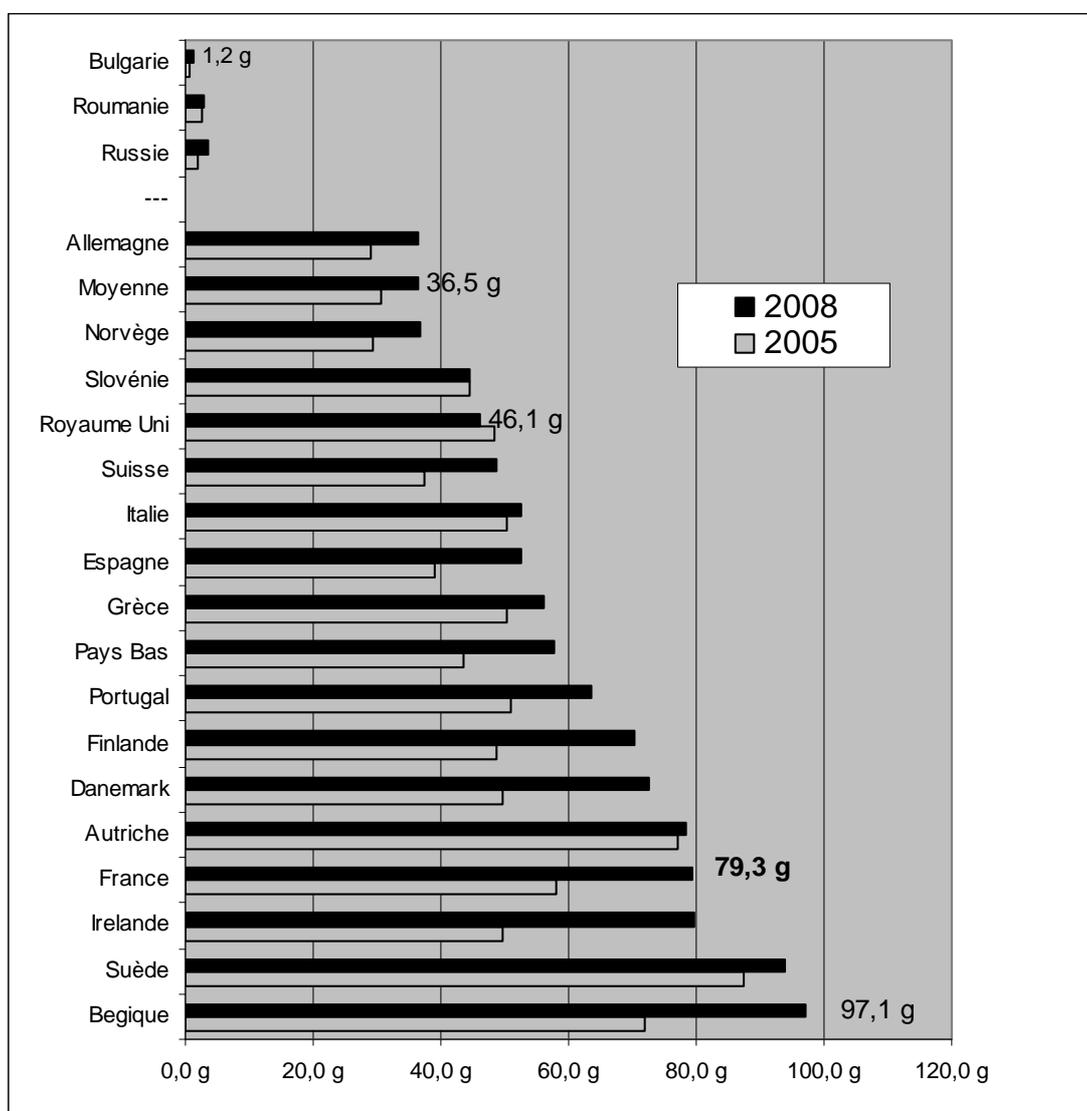
Source : LFB/ Congrès IPPC Prague 2006.

3.2. Le marché français s'inscrit dans les évolutions du marché mondial

3.2.1. La consommation française d'immunoglobulines déjà élevée, croît à un rythme annuel de 12% depuis 2005

[87] La consommation européenne suit les rythmes de croissance mondiaux. La consommation française d'immunoglobulines était déjà l'une des plus élevées en Europe en 2005 : 58,7 g pour mille habitants pour une moyenne européenne à 30,8 g. Elle a continué à croître à un rythme soutenu entre 2005 et 2008 : + 36% soit plus que la croissance mondiale. Elle est de 79,3 g pour mille habitants en 2008, ce qui la place au quatrième rang des pays les plus forts consommateurs.

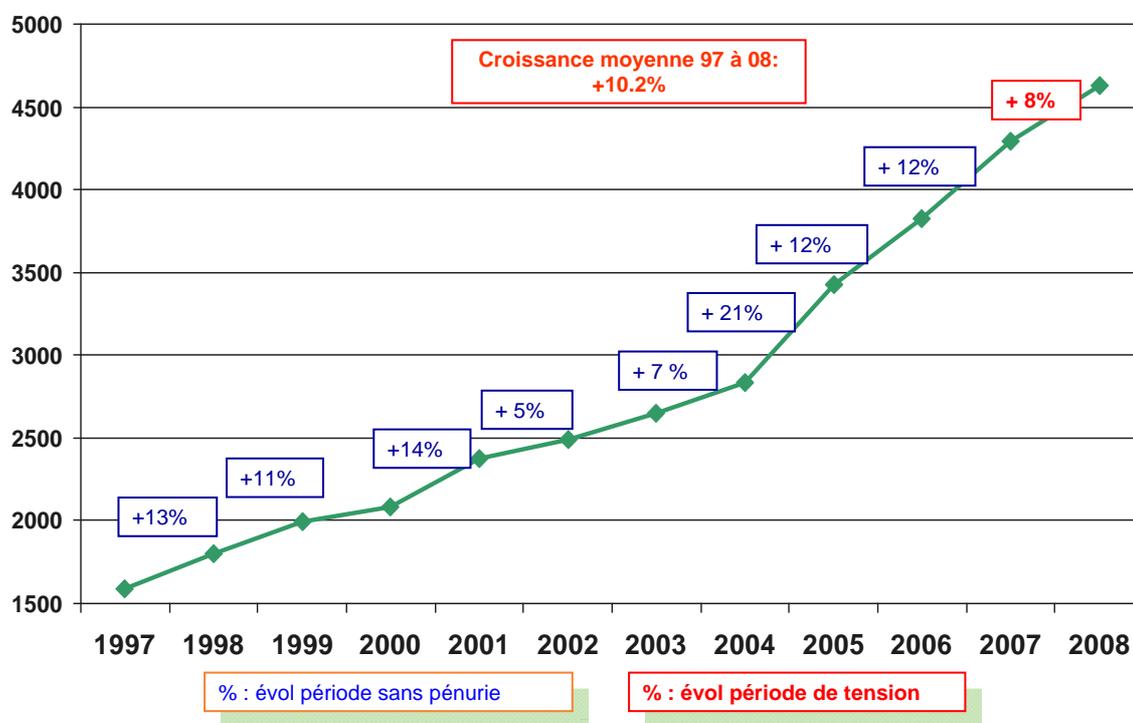
Tableau 14 : Consommation des médicaments dérivés du sang en Europe en grammes pour 1000 habitants 2005 et 2008



Source : P Robert, Marketing Research Bureau. Présentation IPPC 2010, Berlin mars 2010

- [88] A noter que seul, le Royaume Uni a vu sa consommation baisser entre 2005 et 2008 (-4%).
- [89] Les comparaisons des consommations françaises avec les consommations moyennes sont biaisées par la prise en compte de pays où l'accès aux produits est fortement freiné par la solvabilité et l'offre de soins comme la Bulgarie ou la Russie. Dans ces pays, la croissance est principalement soutenue par la capacité à diagnostiquer et financer la prise en charge les nouveaux patients.
- [90] La France figure parmi les plus forts consommateurs des grands pays bénéficiant de systèmes de santé comparables. Les moteurs de la croissance sont liés à la reconnaissance des nouveaux patients sur des indications reconnues mais aussi à l'élargissement à de nouvelles indications (*cf. Infra*). Les taux de croissance sont uniquement freinés d'après le LFB, par la disponibilité (tensions sur les stocks) et la contrainte économique pesant sur les établissements de santé.

Graphique 14 : Consommation des immunoglobulines polyvalentes en France entre 1997 et 2008 (en kg)



Source : LFB.

3.2.2. La prescription des immunoglobulines réalisée majoritairement pas les établissements de santé publics, se concentre en valeur sur un nombre réduit de GHM d'hospitalisation complète

- [91] Les immunoglobulines sont prescrites hors T2A sur la liste en sus et rentrent à ce titre dans les accords de bon usage que les établissements de santé doivent conclure avec l'assurance maladie et les ARH-ARS. Tous les établissements de santé de France ont signé de tels accords d'après la DGOS, mais il n'existe pas de suivi spécifique de leur application concernant les immunoglobulines. Il est vrai que les enjeux financiers des médicaments figurant sur la liste en sus d'un montant de 1,7 milliard d'euros en 2008 portent principalement sur les anticancéreux, la part des médicaments dérivés du sang et assimilés représentant moins de 15%²⁸.
- [92] L'ATIH a réalisé à la demande de la mission une étude sur les principaux GHS associés à la prescription d'immunoglobulines polyvalentes et du facteur VIII de la coagulation dans les hôpitaux français en 2008²⁹. S'agissant des d'immunoglobulines, leur prescription semble être essentiellement rattachée aux établissements de santé publics qui facturent 98% de ces produits.
- [93] Les établissements de santé publics français ont facturé en 2008 150,37 millions d'euros d'immunoglobulines. La valorisation est réalisée par l'ATIH sur la base du prix d'achat déclaré par chaque établissement.
- [94] Les consommations d'immunoglobulines se retrouvent dans deux catégories de groupe homogène de malades (GHM), les GHM de séances³⁰ pour 22% de la consommation totale et les GHM d'hospitalisation complète pour le reste, soit 78%.
- [95] Concernant les séances, trois GHM représentent **99,3%** du montant total des séances (33,6 millions d'euros). Entre 8,5% et 0,1% des GHM de séance comportent une prescription associée de d'immunoglobulines. Ils sont détaillés dans le tableau suivant.

Tableau 15 : Principaux GHM consommant des immunoglobulines lors d'une hospitalisation en séance en 2009 dans les établissements de santé publics

GHMV11b	Nb séanc. Tot	Tarif GHM 2009	Mnt tot.	Nb séanc. Imm.	Mnt moy. par séanc.	% séanc. Imm.	Nb Imm. (avec mnt≠0)	% Mnt. Imm. par GHM	Mnt Moy / Tarif GHM	Intitulé du GHM
28Z17Z	222 143	290,0	24 833 089,4	18 974	1 308,8	8,5%	65 076,3	73,9%	451,2%	Chimiothérapie pour affection Non tumorale, en séances
28Z07Z	1 118 907	385,8	5 265 007,8	6 927	760,1	0,6%	14 028,4	15,7%	197,0%	Chimiothérapie pour tumeur, En séances
28Z14Z	128 239	697,1	3 256 710,4	3 593	906,4	2,8%	8 747,5	9,7%	130,0%	Transfusions, en séances
28Z04Z	1 388 661	349,1	143 256,4	1 196	119,8	0,1%	373,9	0,4%	34,3%	Hémodialyse, en séances
28Z16Z	11 579	1 271,8	104 125,8	169	616,1	1,5%	274,7	0,3%	48,4%	Aphèreses sanguines, en séances

Source : ATIH, données base nationale 2008 regroupées en V11b (tarifs public 2009)

²⁸ Source : DGOS. Il s'agit ici des prix facturés par les établissements de santé au titre de la liste en sus T2A ; la part des médicaments dérivés du sang et assimilés (facteurs de la coagulation recombinants notamment) est estimée à 250 M€.

²⁹ ATIH, Etude de la répartition de certains Médicaments Dérivés du Sang dans les Groupes Homogènes de Séjour ; avril 2010. Données base nationale 2008 regroupées en V11b (tarifs public 2009).

³⁰ Venue dans un établissement de santé limitée à une journée ou à une nuit [...] impliquant habituellement sa fréquentation itérative.

[96] La répartition en hospitalisation complète est beaucoup plus diversifiée : les consommations d'immunoglobulines sont associées à 1142 GHM pour un montant total de 116,8 millions d'euros soit 78% de la consommation totale.

[97] Concernant les séjours d'hospitalisation complète, quinze GHM, représentent **68%** du montant total. Pour ceux-ci, le montant moyen par séjour se situe entre 1 000 et 5 000 €. Le montant moyen par séjour sur la totalité des GHM est de 2 200 €.

[98] La répartition dans les hospitalisations complètes est plus diversifiée. On retrouve 1 142 GHM pour un montant total des séjours de **116,8 millions d'euros, soit 78% de la consommation totale**. La distribution sur les 15 premiers GHM est détaillée dans le tableau suivant.

Tableau 16 : Principaux GHM consommant des immunoglobulines en hospitalisation complète en 2009 dans les établissements de santé publics

	Nb séj. tot	Tarif GHM 2009	Mnt tot.	Nb séj. Imm.	Mnt moy. par séj.	% séjours Imm.	Nb Imm. (avec mnt≠0)	% Mnt. Imm. par GHM	Mnt Moy / Tarif GHM	Intitulé du GHM
23M091	24 285	1 046,7	24 901 769,9	5 415	4 598,7	22,3%	63 825,8	21,3%	439,4%	Chimiothérapie pour affections non tumorales, niveau 1
23M14Z	28 589	515,5	20 410 992,2	16 490	1 237,8	57,7%	56 048,2	17,5%	240,1%	Traitements prophylactiques
23M06T	168 228	434,1	7 222 350,9	5 032	1 435,3	3,0%	18 953,1	6,2%	330,6%	Autres facteurs influant sur l'état de santé, très courte durée
01M111	16 123	2 440,7	4 295 448,0	824	5 212,9	5,1%	11 412,5	3,7%	213,6%	Affections des nerfs crâniens et Rachidiens, niveau 1
23M092	2 386	2 425,7	3 487 890,5	688	5 069,6	28,8%	8 967,0	3,0%	209,0%	Chimiothérapie pour affections non tumorales, niveau 2
23M061	30 785	1 597,6	3 420 759,1	751	4 554,9	2,4%	8 737,0	2,9%	285,1%	Autres facteurs influant sur l'état de santé, niveau 1
08M141	17 725	1 804,1	2 989 124,1	984	3 037,7	5,6%	8 059,0	2,6%	168,4%	Affections du tissu conjonctif, niveau 1
16M121	3 512	1 938,6	2 747 546,3	1 036	2 652,1	29,5%	7 453,5	2,4%	136,8%	Purpuras, niveau 1
01M051	3 388	2 775,7	2 416 989,1	500	4 834,0	14,8%	6 908,0	2,1%	174,2%	Infections du système nerveux à l'exception des méningites virales, niveau 1
01M081	12 412	2 044,8	1 880 466,2	419	4 488,0	3,4%	5 132,0	1,6%	219,5%	Maladies dégénératives du système nerveux, âge inférieur à 80 ans, niveau 1
01M052	1 621	5 687,4	1 472 030,2	277	5 314,2	17,1%	4 047,5	1,3%	93,4%	Infections du système nerveux à l'exception des méningites virales, niveau 2
01M11T	13 769	681,2	1 298 285,3	727	1 785,8	5,3%	3 437,9	1,1%	262,1%	Affections des nerfs crâniens et Rachidiens, très courte durée
16M122	944	4 320,6	1 158 498,7	265	4 371,7	28,1%	3 066,0	1,0%	101,2%	Purpuras, niveau 2
01M112	5 643	4 410,9	1 120 601,0	214	5 236,5	3,8%	3 009,0	1,0%	118,7%	Affections des nerfs crâniens et Rachidiens, niveau 2
01M053	1 568	7 866,7	1 072 320,9	208	5 155,4	13,3%	2 982,3	0,9%	65,5%	Infections du système nerveux à l'exception des méningites virales, niveau 3

Source : ATIH, données base nationale 2008 regroupées en V11b (tarifs public 2009)

- [99] Pour les 15 premiers GHM d'hospitalisation consommateurs d'immunoglobulines, le recours aux immunoglobulines est variable selon le GHM (maximum 57,7% et minimum 2,4%). 5 GHM seulement sont associés pour plus de 25% des séjours à une prescription d'immunoglobulines.
- [100] Tant pour les séances que pour les hospitalisations complètes, une prescription d'immunoglobulines conduit à majorer très fortement le coût du séjour facturé par rapport au coût du GHM lui-même ; ainsi pour le premier GHM du précédent tableau³¹, associé au montant le plus élevé de consommation des immunoglobulines en hospitalisation complète, le coût moyen des immunoglobulines facturées (4 598€) représente 439% du tarif du GHM lui-même (1 046€).
- [101] Le regroupement des différentes pathologies au sein d'un même groupe homogène de séjour (GHS) et donc de tarif par GHM³², est construit sur la relative homogénéité de leur coût dans le modèle de facturation à l'activité (T2A). La grande variabilité de l'association des immunoglobulines aux GHS et l'impact financier majeur lorsque cela survient, justifient, si cela était nécessaire, le choix de ne pas inclure leur coût dans le tarif des GHM.
- [102] Un cas de figure pourrait toutefois mériter un examen, celui du GHM « traitement prophylactique » dans lequel les immunoglobulines sont utilisées dans près de 60% des cas (le coût du recours aux immunoglobulines représente alors une majoration de 240% par rapport au tarif du GHM). Ce GHM représente 17,5% des montants d'immunoglobulines consommées en hospitalisation complète.

3.2.3. La croissance de la consommation des autres médicaments dérivés du sang est également forte en France

Tableau 17 : Consommation du facteur VIII et d'albumine en France par rapport aux pays européens et évolution entre 2005 et 2008

2008	France	Moyenne Europe	Rang France en 2008	croissance France 2005-2008	croissance annuelle
facteur VIII plasmatique et recombinant (en unités Inter/habitant)	6,2 UI	3,5 UI	8 sur 26	24,10%	8%
Albumine (en Kg par millions d'habitants)	257 Kg	197,8 Kg	6 sur 26	15,80%	5%

Source : P Robert, Marketing Research Bureau. Présentation IPPC 2010., Berlin mars 2010.

- [103] La consommation des autres médicaments dérivés du sang est également très hétérogène en Europe. L'Italie consomme ainsi 600 kg d'albumine par millions d'habitants, premier consommateur européen et les Pays Bas 80,6. La France se situe dans une position intermédiaire, au 6^{ème} rang sur 26 pays avec 257 kg par millions d'habitants. Le Royaume Uni est au 14^{ème} rang avec 118 Kg.
- [104] La consommation française de facteur VIII plasmatique et recombinant se situe dans la moyenne européenne. Les disparités sont à peine moins marquées entre pays de même niveau de développement. Le plus gros consommateur est la Suède avec 11,2 UI/habitant sur 26 pays; la moyenne européenne est à 4,9. La France est dans une position proche des autres grands pays, soit au 8^{ème} rang avec 6,3 UI/habitant. Le Royaume Uni est au 5^{ème} rang avec 7 UI/habitant.

³¹ 23M091 Chimiothérapie pour affections non tumorales, niveau 1.

³² En règle générale, à un GHM correspond un tarif et donc un seul GHS. L'étude de l'ATIH emploie indifféremment l'un pour l'autre pour cette raison.

[105] Dans l'étude de l'ATIH déjà citée, les établissements de santé français publics ont facturé 33,5 millions d'euros en 2008 de facteur VIII³³.

[106] Les consommations de facteur VIII se retrouvent dans deux catégories de groupe homogène de malades, les GHM de séances pour 3,5% de la consommation totale et les GHM d'hospitalisation complète pour le reste, soit 96,5%.

[107] S'agissant de cette dernière catégorie, En hospitalisation complète, on retrouve 568 GHM pour un montant total de 32 M€. Deux GHM ont des montants totaux supérieurs à 1 M€ :

- **08C242** (Prothèses de genou, niveau 2) pour 24 séjours à hauteur de 1,9 M€,
- **16M131** (Autres troubles de la coagulation, niveau 1) pour 140 séjours à hauteur de 1,2 M€.

Tableau 18 : Douze premiers GHM consommant des facteurs VIII en hospitalisation complète

GHM V11b	Nb séj tot	Tarif GHM 2009	Mnt tot	Nb séj Fact8	Mnt moy par séj.	% séjours fact8	Nb fact8 (avec mnt≠0)	% Mnt fact8 par GHM	Mnt Moy / Tarif GHM	Libellé des GHM
08C242	6 355	6 166	1 906 612,7	24	79 442,2	0,4%	2 261,0	5,9%	1288,4%	Prothèses de genou, niveau 2
16M131	3 193	1 296	1 152 239,0	140	8 230,3	4,4%	1 431,0	3,6%	634,9%	Autres troubles de la coagulation, niveau 1
23M06T	168 228	434	952 945,8	672	1 418,1	0,4%	1 498,0	2,9%	326,6%	Autres facteurs influant sur l'état de santé, très courte durée
18C024	1 352	26 000	876 185,1	3	292 061,7	0,2%	878,0	2,7%	1123,3%	Interventions pour maladies infectieuses ou parasitaires, niveau 4
08C482	9 586	6 259	718 986,8	12	59 915,6	0,1%	946,5	2,2%	957,3%	Prothèses de hanche pour des affections autres que des traumatismes récents, niveau 2
08M101	11 244	1 710	643 932,7	80	8 049,2	0,7%	976,0	2,0%	470,7%	Maladies osseuses et arthropathies spécifiques, niveau 1
09M022	142	2 840	635 635,1	30	21 187,8	21,1%	871,0	2,0%	746,0%	Traumatismes de la peau et des tissus sous-cutanés, âge inférieur à 18 ans, niveau 2
06M041	11 207	1 190	629 841,3	27	23 327,5	0,2%	585,0	1,9%	1960,0%	Hémorragies digestives, niveau 1
08C542	138	6 593	543 134,9	1	543 134,9	0,7%	744,0	1,7%	8238,5%	Interventions sur le genou pour des affections autres que traumatiques, niveau 2
06M042	16 735	3 808	534 755,0	20	26 737,8	0,1%	543,0	1,7%	702,2%	Hémorragies digestives, niveau 2
16M112	17 269	3 879	528 814,7	19	27 832,4	0,1%	529,0	1,6%	717,5%	Autres troubles de la lignée érythrocytaire, âge supérieur à 17 ans, niveau 2
25M02C	2 354	10 537	516 833,8	8	64 604,2	0,3%	604,0	1,6%	613,1%	Maladies dues au VIH, avec plusieurs complications infectieuses

Source : ATIH, données base nationale 2008 regroupées en V11b (tarifs public 2009)

³³ Rappel : La valorisation est réalisée par l'ATIH sur la base du prix d'achat déclaré par chaque établissement

[108] On relève que le très faible nombre de séjours impactés par les soins d'un hémophile A (déficient en facteur VIII) doit être relié à la faible prévalence de cette pathologie dans la population générale³⁴. Le contraste est ici encore plus marqué que pour les immunoglobulines s'agissant de l'impact financier de cette pathologie : en cas de chirurgie orthopédique, notamment de prothèse de genou, le coût des facteurs de coagulation peut représenter plus de 1200% du coût du séjour chirurgical, pourtant élevé (6 166€).

[109] En 2008, le coût de prise en charge d'un seul séjour d'un patient hémophile A, classé dans le GHM 05C542 (Interventions sur le genou pour des affections autres que traumatiques, niveau 2) s'est élevé à 543 135 €. Ces prises en charge peuvent mettre en difficulté l'approvisionnement d'établissements de santé, même importants comme les CHU, compte tenu des quantités élevées qu'ils requièrent pour un seul séjour ; seule une mutualisation élevée telle que celle réalisée pour l'AP-HP, est à même de faire face.

3.3. Les moteurs d'une croissance soutenue vont se maintenir notamment pour les immunoglobulines

[110] On a vu que les immunoglobulines intraveineuses tirent aujourd'hui la croissance du marché mondial, européen et français. Objet de tension sur les stocks disponibles, particulièrement onéreuses, elles ont concentré l'attention des principaux acteurs français et ont été soumises à diverses mesures de régulation. On s'interrogera seulement ici sur les différents déterminants de la croissance de ces produits selon les indications et sur les tendances pour les prochaines années.

[111] Le recours aux médicaments dérivés du sang dépend d'un équilibre entre la mise à disposition des produits par les laboratoires, l'évolution des indications et la taille de la population concernée, la confiance dans les produits et le respect des indications par les prescripteurs, enfin la demande des associations de patients, très organisées pour certaines des pathologies traitées.

[112] Les principales raisons expliquant le niveau élevé de consommation des médicaments dérivés du sang en France sont convergentes et rejoignent en partie celles relatives aux produits sanguins labiles.

3.4. La gamme des produits disponibles en France est large

[113] Plus d'une centaine de médicaments dérivés du sang sont actuellement commercialisés dans le monde, dont la moitié sont des immunoglobulines polyvalentes ou spécifiques. Depuis 1994, les immunoglobulines ont acquis le statut de médicament dérivé du sang et sont soumises aux procédures d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

[114] Les principales variétés d'immunoglobulines sont aujourd'hui disponibles sur le marché français. Onze spécialités d'immunoglobulines intraveineuses disposent d'une AMM en France, dont six étaient commercialisées en 2009. Le LFB présente la particularité de ne disposer que d'une seule forme, lyophilisée, d'immunoglobuline polyvalente intraveineuse alors que ses concurrents offrent une forme liquide intraveineuse et une forme sous cutanée. Huit spécialités d'immunoglobulines spécifiques disposent d'une AMM en France, dont cinq étaient commercialisées en 2009. Trois de ces produits sont commercialisés par le LFB.

³⁴ La prévalence de l'hémophilie A (facteur VIII) toutes formes de sévérité confondues, est voisine de 1 pour 10 000 à 12 000 individus de sexe masculin (environ 3 150 hommes en France), celle de l'hémophilie B (facteur IX) de 1 pour 20 000 à 25 000 individus de sexe masculin (1 500 hommes en France). Les déficits en facteur Willebrand concernent les deux sexes pour une prévalence de 0,5 à 1% de la population (300 000 à 600 000 personnes en France) mais la forme sévère, liée à un déficit total du facteur est rare, estimée à une personne sur 500 000, (soit environ 120 en France).

[115] Neuf spécialités de facteurs VIII et IX d'origine plasmatique disposent d'une AMM en France, et huit étaient commercialisées en 2009, dont trois par le LFB. Ce marché est par ailleurs principalement alimenté par les facteurs recombinants.

[116] Neuf spécialités d'albumine d'origine plasmatique disposent d'une AMM en France, et cinq étaient commercialisées en 2009 dont une par le LFB.

3.5. *Les évolutions technologiques ont rendu disponibles des produits plus sûrs et d'usage plus aisé*

[117] Les techniques d'inactivation virale et le process même de fabrication contribuent à réduire fortement le risque d'infection (*cf. Annexe 2*). Ces arguments n'ont à ce jour pas été contredits par l'observation, alors même que le recours aux produits s'est considérablement accru. La confiance des prescripteurs est revenue.

[118] Les évolutions technologiques ont facilité cette diffusion : pour les facteurs de la coagulation VIII et IX issus du génie génétique, la disponibilité d'une solution alternative au fractionnement du plasma, dite des biotechnologies recombinantes a modifié radicalement la part de marché entre facteurs plasmatiques et recombinants. Ces derniers produits représentent aujourd'hui plus de 80% du marché français du facteur VIII et près de 60% du marché du facteur IX. De même, la mise sur le marché d'immunoglobulines administrables par voie sous cutanée a entraîné des évolutions de la demande de patients porteurs de pathologies chroniques et intéressés pour bénéficier de soins réalisables à domicile plutôt qu'à l'hôpital.

3.6. *Les indications et la population traitée se sont élargies, notamment pour les immunoglobulines*

[119] Les indications des immunoglobulines relèvent de deux grandes classes d'action :

- La première concerne la compensation de déficits, source d'infections récurrentes. Ces déficits peuvent être primitifs, d'origine génétique ou acquis, secondaires à une pathologie intercurrente.
- La seconde classe d'action met en jeu des mécanismes d'immunomodulation mobilisés principalement dans le traitement de maladies dites auto-immunes.

[120] Les indications sont rassemblées en 4 groupes par l'AFSSAPS et la HAS :

- Groupe 1 : Situation acceptable, l'indication figure dans l'AMM.
- Groupe 2 : Situation temporairement acceptable, des protocoles thérapeutiques temporaires sont établis pour une durée maximale de 4 ans, avec réévaluations à intervalles réguliers.
- Groupe 3 : Situations non acceptables (rapport bénéfice/risque défavorable pour le patient).
- Groupe 4 : Situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

[121] Le tableau suivant détaille les indications des immunoglobulines en France, en fonction de la classe d'action et du groupe d'indications.

Tableau 19 : Indications des immunoglobulines en France en 2009

Indications reconnues des IgIV dans AMM	Indications temporaires en cours d'évaluation (protocole thérapeutique temporaire PTT)	Pas d'indication reconnue
Substitution		
<i>AMM</i>	<i>PTT</i>	<i>Hors AMM et PTT</i>
Déficits immunitaires primitifs avec hypogammaglobulinémie ou atteinte fonctionnelle de l'immunité humorale		Infection à parvovirus B19 en situation d'immunodéficience
Déficits immunitaires secondaires de l'immunité humorale, en particulier : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec hypogammaglobulinémie associée à une infection; la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition	Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF (limitation au versant hémorragique du syndrome d'anti-coagulation acquise)	Substitution aux immunoglobulines spécifiques anti-VZV
Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH.		
Immunomodulation		
<i>AMM</i>	<i>PTT</i>	<i>Hors AMM et PTT</i>
Maladie de Kawasaki	En 3ème intention dans le pemphigus après un traitement bien conduit en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab	Neutropénie auto-immune
Purpura thrombopéniques idiopathique (PTI) chez l'adulte et l'enfant en cas de risque hémorragique important ou avant un acte médical ou chirurgical pour corriger le taux de plaquettes	Vascularites systémiques ANCA positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs	Erythroblastopénie auto-immune
Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction permanent	Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire ne répondant à l'association bien conduite corticoïdes et immunosuppresseurs (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements	Prévention des infections chez le grand prématuré
Rétinohoréïdopathie de Birdshot	Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques, sous réserve de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires.	Syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire à une infection à EBV, SAM dans le cadre d'un lupus en poussées (hors-infection), SAM associé à un cancer notamment un lymphome
Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte	Syndrome de Miller-Fisher	Echecs récidivants de FIV avec ou sans anticorps anti-phospholipides
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques	Syndrome catastrophique des anti-phospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse	
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine ; VZV :	Dermatomyosite corticorésistante	
	Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques	

Source : AFSSAPS^{35,36}, OMEDIT³⁷, ATIH (Tableau actualisé de l'article de K. Sacré et T. Papo³⁸)

³⁵ «Référentiels nationaux pour un bon usage des médicaments onéreux et innovants », AFSSAPS, 2007

³⁶ Décret no 2005-1023 du 24 août 2005 « S'agissant des spécialités pharmaceutiques et des produits et prestations inscrits sur la liste prévue à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, leur utilisation doit être conforme dès la

[122] Ces indications sont concordantes avec celles des pays comparables. Un remarquable travail réalisé par un organisme d'audit belge confirme la bonne superposition des indications entre la France et cinq pays de même niveau de développement sanitaire³⁹.

[123] Les indications s'élargissent et le nombre de patients concernés augmente. Si le champ des déficits immunitaires est relativement stable, notamment s'agissant des déficits primitifs, les indications du champ de l'immunomodulation sont très dynamiques, notamment en neurologie et en néphrologie. De nouvelles AMM, ont été obtenues ou déposées durant cette période (pour Tégeline®, neuropathie motrice multifocale fin 2006 et Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques début 2009), participant à l'augmentation de l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses dans ces indications. Enfin, les évolutions portent également sur la prévention chez des patients immunisés et le traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale dont les indications tendent à se généraliser (une demande de protocole thérapeutique temporaire est en cours d'instruction).

3.7. *Les prescriptions sont principalement déclarées dans l'AMM ou dans les recommandations en cours de validation*

[124] Dans ce contexte, la question de la maîtrise des indications se pose. L'étude de l'ATIH, qui porte sur des regroupements de diagnostics réalisés au sein des GHM ne permet pas d'inférer finement sur les diagnostics associés à la prescription des immunoglobulines. Il permet encore moins de juger du bien fondé des prescriptions et du respect des indications décrites ci-dessus.

[125] Ce type de question relève d'une approche spécifique telle que celle réalisée par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). Depuis 1991, en raison du constat d'augmentation importante des dépenses liées à une utilisation croissante des immunoglobulines intraveineuses (70 MF en 1991 contre 26 MF en 1988), l'AP-HP a mis en place une action de régulation des prescriptions, toujours en cours. Un groupe de travail a été spécialisé sur le thème des immunoglobulines intraveineuses au sein du centre d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques (CEDIT)⁴⁰. Le secrétariat scientifique de la juste prescription a repris la suite de ces travaux depuis 2007.

[126] Ces comités successifs ont construit un programme d'action basé sur trois axes principaux :

- L'analyse des indications valides et émergentes a conduit à des recommandations de bon usage à partir d'un référentiel classant les indications selon leur niveau de preuve. Ce référentiel est devenu national après sa reprise par l'AFSSAPS en 2009 (*cf. Tableau suivant*).
- La mise en place d'un système de recueil de données sur la consommation des immunoglobulines à l'AP-HP par type d'indication.

date de signature du contrat, soit à l'autorisation de mise sur le marché pour les spécialités pharmaceutiques, soit aux indications prévues par la liste prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale pour les produits et prestations, soit aux protocoles thérapeutiques définis par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, la Haute Autorité de santé ou l'Institut national du cancer. A défaut, et par exception, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture ».

³⁷ OMEDIT de Haute Normandie. Immunoglobulines Intraveineuses : comparaison des recommandations AFSSAPS (Janv. 2009) et CEDIT (Mars 2008) (Endobuline®, Gammagard®, Kiovig®, Octagam®, Sandoglobuline® et Tegeline®)

³⁸ Sacré K., Papo T. Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 7-1130, 2009.

³⁹ « Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma ». KCE Reports 120B, 2009, Centre fédéral d'expertise des soins de santé 146 p La table est détaillé en pièce jointe de cette annexe.

⁴⁰ Créé en 1982, le CEDIT est chargé de formuler des avis au Directeur général de l'AP-HP sur l'opportunité, l'ampleur et les modalités de diffusion des innovations technologiques dans les établissements de l'AP-HP.

- La diffusion d'un rapport d'analyse des consommations par hôpital et par indication, ainsi que la mise en place de mesures correctrices avec rétro-information régulière des prescripteurs.

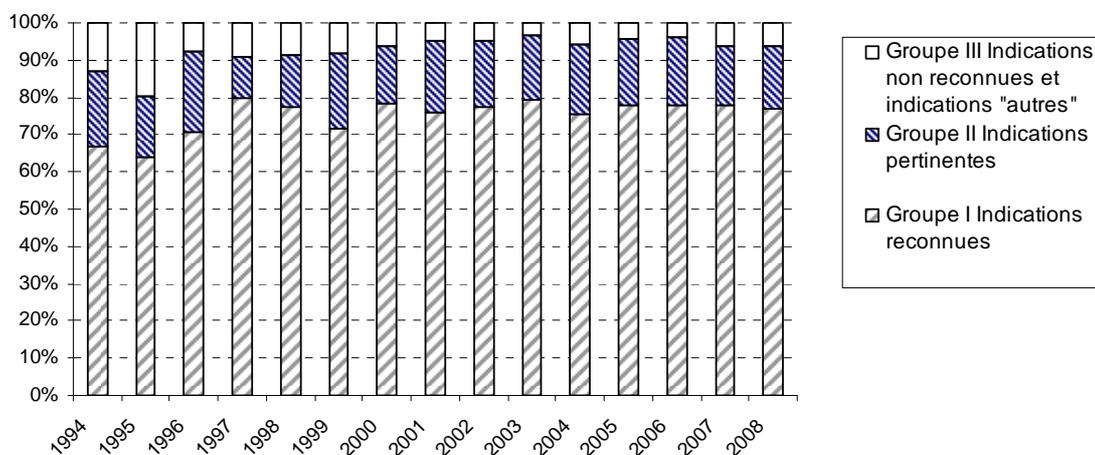
Tableau 20 : L'évolution du référentiel de l'AP-HP classant l'utilisation des immunoglobulines

<p>Le référentiel initial de l'AP-HP classait l'utilisation des immunoglobulines selon trois groupes.</p> <p>V1 Au début des années 90, les indications classées en groupe I correspondaient aux indications de l'AMM et à des indications pertinentes après une analyse critique de la littérature ; les indications en groupe II étaient les indications en cours d'évaluation (études cliniques ou registre de suivi) ; toutes les autres indications étaient classées en groupe III (indications pour lesquelles la littérature était en défaveur de l'utilisation de ces médicaments mais également toutes les indications pour lesquelles aucune littérature n'existait).</p> <p>V2 En 2004, ce mode de classification a évolué pour ne laisser en groupe I que des indications AMM ou reconnues par le groupe d'experts de l'APHP, en groupe II, les indications pertinentes ayant déjà été l'objet de publications et en groupe III, les indications dans lesquelles les IgIV ne doivent pas être utilisées.</p> <p>V3 Depuis janvier 2009, le référentiel de l'AP-HP a été modifié pour intégrer les données du référentiel de bon usage national prôné par l'AFSSAPS, la HAS et l'INCA (<i>cf. Tableau précédent</i>)¹. S'agissant du groupe 4 : Situations hors AMM pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas d'évaluer le rapport bénéfice/risque L'AP-HP a conservé une dénomination « hors groupes » qui correspond à ce groupe IV : ces prescriptions représentent, soit des indications émergentes (cas des transplantations d'organes), soit des prescriptions ponctuelles, justifiées dans le dossier du patient par le prescripteur.</p> <p>A noter que ce nouveau référentiel décline les situations du référentiel national INCa, qui introduit une distinction dans la catégorie III entre les Situations Médicales à Justifier (SMJ) soit les situations INCa avec insuffisance de données et les Situations non acceptables (SNA) qui doivent faire l'objet d'une information auprès des prescripteurs afin de les sensibiliser au rapport bénéfices/risques jugé défavorable par l'INCa.</p>

Source : Secrétariat de la Juste Prescription Août 2009, INCA

[127] Il n'existe pas à ce jour de suivi consolidé France entière des consommations des immunoglobulines par indications tel que celui construit par l'AP-HP. C'est donc à partir de son travail et du dernier rapport annuel du secrétariat de la juste prescription que sont présentées les données suivantes sur prescription des immunoglobulines.

Tableau 21 : Evolution de la répartition des prescriptions d'immunoglobulines depuis 1994 à l'AP-HP selon la classe d'utilisation (selon classification V2, AP-HP)⁴¹.



Source : AP-HP, secrétariat scientifique de la juste prescription, Août 2009

[128] La majorité des prescriptions relèvent d'indications reconnues ou considérées comme pertinentes dans cette série longue. Cette analyse est construite sur le référentiel spécifique de l'AP-HP dans sa seconde version 2 détaillée en encadré.

[129] Les critères d'analyse se sont modifiés depuis janvier 2009 ; ils intègrent les données du référentiel de bon usage national. L'AP-HP a repris ses données des deux dernières années au regard de ces critères, qui sont détaillées dans le tableau suivant.

Tableau 22 : répartition des prescriptions (en pourcentage) dans les différents groupes pour l'ensemble de l'AP-HP en 2007 et 2008

Groupe d'indications	2007	2008
I	78 %	77 %
II	16%	17%
III	0,7%	0,8%
Hors groupe	5,3%	5,5%

Source : AP-HP, secrétariat scientifique de la juste prescription, Août 2009

[130] Une évaluation similaire sur l'ensemble des médicaments de la liste en sus prescrits par les établissements de santé Bretagne Pays de Loire, a été réalisée par la commission régionale des médicaments et des dispositifs médicaux de l'ARH⁴². Elle évalue à 5,87% les utilisations en classe III des immunoglobulines. Ce chiffre est superposable à celui de l'AP-HP (somme des catégories III et autres).

⁴¹ MONTAGNIER-PETRISSAN C, GASCIOLLI, S et LENORMAND, M. « Immunoglobulines humaines normales et intraveineuses (IgIV) et sous-cutanées (IgSC). Bilan d'utilisation à l'AP-HP en 2007 et 2008 ; Secrétariat scientifique de la juste prescription, Août 2009, 82 pages.

⁴²FELDMAN, D et MAUPETIT, J-C CRMDM pays de Loire Réunions de territoire 2010, Données du 01/07/2008 au 30/06/2009.

- [131] Le nombre de patients concernés est de l'ordre de 2600 en 2008. Ce chiffre faible au regard du nombre de patients pris en charge par un établissement de référence de la taille d'AP-HP illustre combien la prescription immunoglobulines, comme des facteurs de la coagulation vus plus hauts, se concentre sur un nombre réduit de patients.

Tableau 23 : Nombre de patients et consommations en g des immunoglobulines à l'AP-HP

2008	patients	consommations
groupe I	2 271	460 198
groupe II	343	99 831
groupe III	25	2 719
total	2 635	562 748

Source : AP-HP, retraitement IGAS

- [132] Les indications du groupe III concernent 25 patients, cette file active diminue depuis 2004. En 2008, 9 des 25 patients ont reçu des immunoglobulines dans le cadre d'une allogreffe de moelle osseuse (44% des patients du groupe III). Le secrétariat de la juste prescription relève que « *En 2003, le comité d'experts avait décidé de faire passer l'indication « allogreffe de moelle osseuse » du groupe I au Groupe III. Ce changement de classification avait pour but de faire diminuer les prescriptions très nombreuses à l'époque dans la prévention des complications infectieuses et de la maladie du greffon contre l'hôte chez des patients receveurs d'allogreffes de cellules souches hématopoïétique HLA géno-identiques* ». Ce qui s'est produit. « *Une partie des prescriptions résiduelles actuelles pourraient dans un certain nombre de cas, correspondre à des prescriptions reprises dans le cadre de l'AMM* ».

3.8. Les prévisions mondiales et françaises : ralentissement de la croissance sauf si les indications sont étendues à la maladie d'Alzheimer

- [133] La réactualisation en 2010 des prévisions de croissances du MRB, confirme que le marché devrait rester orienté à la hausse, notamment pour les immunoglobulines⁴³ :
- s'agissant de l'albumine, la croissance serait de l'ordre de 6 à 22% entre 2010 et 2012 selon les résultats d'essais cliniques en cours qui conduiraient à l'élargissement des indications (états septiques sévères et accidents ischémiques cérébraux) ;
 - s'agissant des facteurs de coagulation, les estimations de croissance des besoins mondiaux et européens de 2010 à 2020 sont liées à l'augmentation des populations pouvant bénéficier des produits : ils devraient progresser respectivement de 15 et 10% pour le facteur VIII. On considère que les bénéficiaires français sont tous traités, que le marché est plus stable et que les évolutions du marché se feront davantage sur une modification d'équilibre entre produits recombinants et plasmatiques ;
 - en ce qui concerne les immunoglobulines spécifiques, les prévisions sont orientées plutôt à la baisse pour les immunoglobulines antitétaniques, antirabique et anti-D, à la hausse pour les immunoglobulines anti hépatite B ;
 - pour les immunoglobulines polyvalentes, les prévisions mondiales de croissance reposent sur deux schémas : avec ou sans extension à la maladie d'Alzheimer. Elles sont discutées ci-dessous.

⁴³ MRB Présentation Congrès IPPC 2010, Berlin mars 2010

- [134] L'hypothèse d'une indication des immunoglobulines dans la maladie d'Alzheimer conduit à un scénario de rupture des capacités de production industrielle et d'approvisionnement en plasma. Le laboratoire Baxter vient de présenter au congrès de neurologie de Toronto d'avril 2010 des résultats de phase II dans cette indication. Une analyse de banque reflète l'opinion de la communauté financière sur ces résultats : prudence mais grand intérêt⁴⁴.

Tableau 24 : Evolution des besoins en plasma en Europe, 2010-2015 selon approbation ou non de l'indication sur la maladie d'Alzheimer (en millions de litres)

Zone Europe		2007	2010	2012	2015	taux de croissance annuelle	
						2010/2012	2012/2015
	Plasma issu de sang total	4,238	4,365	4,496	4,631	1,49%	1%
Alzheimer non approuvé	Plasma issu d'aphérèse	2,144	2,573	2,676	2,89	1,98%	2,65%
Alzheimer Approuvé	Plasma issu d'aphérèse	2,144	2,573	2,676	4,014	1,98%	14,47%
	Total des besoins						
Alzheimer non approuvé	ST + Aphérèse	6,382	6,938	7,172	7,521	1,67%	1,60%
Alzheimer Approuvé	ST + Aphérèse	6,382	6,938	7,172	8,645	1,67%	6,43%

Source : MRB, IPPC 2010, Berlin mars 2010

- [135] La croissance de la collecte de sang total est estimée à 1% par an, et est indépendante du scénario. L'essentiel de la croissance serait porté par le plasma d'aphérèse. Dans le premier cas, la croissance annuelle induite des besoins en plasma d'aphérèse ne serait que de 1,98% entre 2010 et 2012 et 2,65% entre 2012 et 2015 en Europe. Dans le second cas, dans l'hypothèse d'une autorisation attribuée en 2012, les besoins en plasma d'aphérèse croîtraient toujours de 1,98% par an sur la première période mais de 14,47% par an entre 2012-2015.
- [136] L'hypothèse d'une obtention prochaine d'AMM sur une indication Alzheimer est regardée avec circonspection par la communauté scientifique française et beaucoup des interlocuteurs étrangers de la mission ont été dubitatifs. Le Plan Alzheimer français s'appuie d'abord sur les traitements éprouvés et développe la nécessité de financer la recherche. Dans ce cadre, les sujets de identifiés ciblent plutôt les questions de prédisposition génétique. S'agissant des immunomodulateurs, cette piste est peu abordée car considérée comme « en perte de vitesse ».
- [137] Mais d'autres indications ou élargissement d'indications sont attendues sur les immunoglobulines en France.
- [138] On a vu que le domaine des indications de groupe II, sous protocole de traitement thérapeutique temporaire, constitue souvent l'antichambre d'un passage en groupe I avec obtention de l'AMM. Le groupe II lui-même se renouvelle rapidement avec l'ouverture de nouveaux protocoles. La croissance est appelée à se nourrir de nouvelles indications, actuellement très dynamiques.

⁴⁴ UBS Investment Research "Encouraging data from IVIG in Alzheimer's" 13rd avril 2010

Pièces jointes

4. PIÈCE JOINTE N°1 LISTE DES IMMUNOGLOBULINES COMMERCIALISEES EN FRANCE EN 2009 HORS UTILISATION TEMPORAIRE

[139] Les médicaments dérivés du sang disponibles sur le marché français et les volumes commercialisés en 2009 (mesurés en nombre de flacons) sont rassemblés dans le tableau suivant.

Tableau 25 : Médicaments dérivés du sang commercialisés sur le marché français en 2009⁴⁵ hors autorisation temporaire d'utilisation nominative

Famille	Type	Dénomination	Fabricant
Albumine	Human Albumin 20%	ALBUMINE HUMAINE BAXTER 200g/l	BAXTER
Albumine	Human Albumin 20%	ALBUMINE HUMAINE BAXTER BIOSCIENCE 200g/l	BAXTER
Albumine	Human Albumin 20%	ALBUNORM 20%	OCTAPHARMA
Albumine	Human Albumin 20%	OCTALBINE 20%	OCTAPHARMA
Albumine	Human Albumin 20%	VIALEBEX 20% 10 ml NN	LFB Biomédicaments
Albumine	Human Albumin 20%	VIALEBEX 200 mg/ml 100 ml	LFB Biomédicaments
Albumine	Human Albumin 20%	VIALEBEX 200 mg/ml 50 ml	LFB Biomédicaments
Albumine	Human Albumin 4%	VIALEBEX 40 mg/ml 100 ml	LFB Biomédicaments
Albumine	Human Albumin 4%	VIALEBEX 40 mg/ml 250 ml	LFB Biomédicaments
Albumine	Human Albumin 4%	VIALEBEX 40 mg/ml 500 ml	LFB Biomédicaments
Albumine	Human Albumin 5%	ALBUNORM 5% (5g/100ml)	OCTAPHARMA
Albumine	Human Albumin 5%	OCTALBINE (5g/100ml)	OCTAPHARMA
Albumine	Human Albumin 5%	VIALEBEX 50 mg/ml 500 ml	LFB Biomédicaments
Colle Biologique	Fibrine Sealant kit	EVICEL 2ml	OMRIX
Colle Biologique	Fibrine Sealant kit	EVICEL 5ml	OMRIX
Colle Biologique	Fibrine Sealant kit	QUIXIL 2ml	OMRIX
Colle Biologique	Fibrine Sealant kit	QUIXIL 5ml	OMRIX
Colle Biologique	Fibrine Sealant kit	TISSUCOL kit - 1.0 ml	BAXTER
Colle Biologique	Fibrine Sealant kit	TISSUCOL kit - 2.0 ml	BAXTER
Colle Biologique	Fibrine Sealant kit	TISSUCOL kit - 5.0 ml	BAXTER
Fcoag	FVIII inhibitor bypassing activity	FEIBA 1000U/20ml	BAXTER
Fcoag	FVIII inhibitor bypassing activity	FEIBA 500U/20ml	BAXTER
Fcoag	Human alpha-1 antitrypsin	ALFALASTIN 1 G	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human alpha-1 antitrypsin	ALFALASTIN 1g/30 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human Antithrombin III	ACLOTINE 1000 UI/10 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human Antithrombin III	ACLOTINE NF 1000 UI/10 ml	LFB Biomédicaments

⁴⁵ On notera que certains exploitants, bien que disposant des AMM n'ont pas commercialisés certains de leurs produits comme les immunoglobulines de GRIFOLS (FLEBOGAMMADIF 100mg/ml) SANQUIN (NANOGAM 50 mg/ml), LFB (CLAIRYG 50 mg/ml) ou OCTAPHARMA (OCTAGAM 100 mg/ml).

Fcoag	Human C1-Inhibitor	BERINERT 500U	CSL Behring
Fcoag	Human fibrinogen	CLOTTAFAC 1.5g/100 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human fibrinogen	CLOTTAGEN 1.5g/100 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human fibrinogen	HAEMOCOMPLETTAN 1g	CSL Behring
Fcoag	Human FIX	BETAFACT 1000 UI/10 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human FIX	BETAFACT 1000 UI/20 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human FIX	BETAFACT 250 UI/5 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human FIX	BETAFACT VR 1000 UI/10 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human FIX	BETAFACT VR 500 UI/5 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human FIX	MONONINE 1000 IU	CSL Behring
Fcoag	Human FIX	MONONINE 500 IU	CSL Behring
Fcoag	Human FIX	OCTAFIX 1000 UI	OCTAPHARMA
Fcoag	Human FVIII	FACTANE 1000 UI/10 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human FVIII	FACTANE 250 UI/2.5 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human FVIII	FACTANE 500 UI/5 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human FVIII	OCTANATE 1000 UI	OCTAPHARMA
Fcoag	Human FVIII	OCTANATE 500 UI	OCTAPHARMA
Fcoag	Human FXI	HEMOLEVEN 1000 UI/10 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human FXIII	FIBROGAMMIN 62.5 U/ml	CSL Behring
Fcoag	Human Protein C	PROTEXEL 500 UI/10 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human Prothombin Complex	KASKADIL 20 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human Prothombin Complex	KASKADIL 10 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human Prothombin Complex	OCTAPLEX 500 UI	OCTAPHARMA
Fcoag	Human von Willebrand Factor	WILFACTIN 1000 UI/10 ml	LFB Biomédicaments
Fcoag	Human von Willebrand Factor	WILSTART 1000 UI	LFB Biomédicaments
Ig	Human anti-D Ig	RHOPHYLAC 200 µg/2 ml	CSL Behring
Ig	Human anti-D Ig	RHOPHYLAC 300 µg/2 ml	CSL Behring
Ig	Human HBs Ig	IVheBex 5000 UI/100 ml	LFB Biomédicaments
Ig	Human Ig IV	GAMMAGARD S/D 10g	BAXTER
Ig	Human Ig IV	GAMMAGARD S/D 2.5g	BAXTER
Ig	Human Ig IV	GAMMAGARD S/D 5g	BAXTER
Ig	Human Ig IV	KIOVIG 10g	BAXTER
Ig	Human Ig IV	KIOVIG 2,5g	BAXTER
Ig	Human Ig IV	KIOVIG 20g	BAXTER
Ig	Human Ig IV	KIOVIG 5g	BAXTER
Ig	Human Ig IV	OCTAGAM 5%	OCTAPHARMA
Ig	Human Ig IV	SANDOGLOBULIN 120 mg/ml	CSL Behring
Ig	Human Ig IV	SANDOGLOBULIN 12g	CSL Behring
Ig	Human Ig IV	SANDOGLOBULIN 1g	CSL Behring
Ig	Human Ig IV	SANDOGLOBULIN 3g	CSL Behring
Ig	Human Ig IV	SANDOGLOBULIN 6g	CSL Behring
Ig	Human Ig IV	TEGELINE 0.5g/10 ml	LFB Biomédicaments

Ig	Human Ig IV	TEGELINE 10g/200 ml	LFB Biomédicaments
Ig	Human Ig IV	TEGELINE 2.5G	LFB Biomédicaments
Ig	Human Ig IV	TEGELINE 5g/100 ml	LFB Biomédicaments
Ig	Human Normal HBs Ig	Ig HEPATITE B IM 1 ml	LFB Biomédicaments
Ig	Human Normal HBs Ig	Ig HEPATITE B IM 5 ml	LFB Biomédicaments
Ig	Human Normal Ig	Gammanorm (165 mg/ml)	OCTAPHARMA
Ig	Human Normal Ig	PRIVIGEN 100mg/ml	CSL Behring
Ig	Human Normal Ig	SUBCUVIA 160 mg/ml	BAXTER
Ig	Human Normal Ig	VIVAGLOBIN	CSL Behring
Ig	Human rabies Ig	IMOGAM RAGE 150 UI/ml	Sanofi Pasteur
Ig	Human tetanus Ig	GAMMATETANOS 250 UI/2 ml	LFB Biomédicaments

Source : AFSSAPS

5. **PIECE JOINTE N°2 COMPARAISON DES PRINCIPALES INDICATIONS DES IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES DANS SIX PAYS EN 2009.**

Indications	Belgium ^a	Canada ^a	The UK ^b	Netherlands ^c	France ^d	Australia ^e
Immuno-haematological indications						
Idiopathic thrombocytopenic purpura	Yes, selected (1)	Yes (1)	Yes, selected	Yes (1)	Yes, selected (1)	Yes, selected
Primary immune deficiency conditions	Yes, selected (1)	Yes (1)	Yes, long term	Yes, selected (1)	Yes (1)	Yes, selected
Secondary immune deficiencies: - in general	Not mentioned	Yes (1)	Yes (3)	Not mentioned	Yes (1)	Yes in general, for selected conditions
- multiple myeloma, chronic lymphocytic leukaemia	Yes, selected (1)	Yes, selected (2)	Yes, selected	Yes, in CLL (1)	Yes, selected (1)	Yes, selected
- Allogeneous bone marrow transplant	Yes (1)	No but labelled	Yes if low IgG	Yes (1)	Yes (1)	Yes, selected
- paediatric HIV/AIDS	Yes (1)	Yes, selected (2)	No	Yes (1)	Yes, selected (1)	Yes, selected
- in solid organ transplant	Not mentioned	NA	For CMV pneumonitis For rejection (3)	Yes, kidney (1)	Yes (kidney) (3)	Yes, selected
- septicaemia in neonates	Yes treatment (1)	NA	No	Not mentioned	Yes (3)	Yes but (3)
- infections in preterm and/or low birth weight	Preterm, to treat septicaemia (1)	NA	NA	Yes (<1500g) (1)	Preterm, prevention (3)	Yes if hypogammaglobulinemia
Isoimmune haemolytic jaundice in neonates	Not mentioned	Yes, selected (2)	Yes, selected	Not mentioned	Yes (3)	Yes but (3)
Alloimmune thrombocytopenia, foetal and neonatal	Not mentioned	Yes (2)	Yes, selected for neonatal	Not mentioned	Not mentioned	Yes, selected
Neurological indications						
Guillain-Barré syndrome	Yes, selected (1)	Yes, selected (2)	Yes, selected	Yes (1)	Yes, selected (1)	Yes, selected
CIDP	Yes, selected (1)	Yes (2)	Yes, selected	Not mentioned	Yes (3)	Yes, selected
Multifocal motor neuropathy	Yes, selected (1)	Yes (2)	Yes, selected	Not mentioned	Yes, selected (1)	Yes, selected
Multiple sclerosis (RRMS)	Not mentioned	Yes, selected (2)	No	Not mentioned	No	Yes, selected
Neuromyelitis optica	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	Not mentioned	No	Yes but (3)
Paraprotein-associated neuropathy	Not mentioned	No	Yes, selected	Not mentioned	Not mentioned	Yes, selected
Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Not mentioned	Yes (2)	Yes, selected	Not mentioned	Not mentioned	Yes, selected

Myasthenia gravis	Not mentioned	Yes, selected (2)	Yes, selected	Not mentioned	Yes (3)	Yes, selected
Dermatomyositis	Not mentioned	Yes, selected (2)	Yes, selected	Not mentioned	Yes (3)	Yes, selected
Inclusion body myositis	Not mentioned	No	No	Not mentioned	Yes, selected (3)	Yes, selected
Stiff person syndrome	Not mentioned	Yes, selected (2)	Yes, selected	Not mentioned	Yes (3)	Yes, selected
Other indications						
Kawasaki disease	Yes (1)	Yes (1)	Yes	Yes (1)	Yes, selected (1)	Yes
Treating septic shock and/or necrotizing fasciitis	Yes, streptococcus (1)	NA	Yes, selected	Not mentioned	Yes, streptococcus (3)	Yes, streptococcus staphylococcus
Viral myocarditis in children	Not mentioned	NA	Not mentionned	Not mentioned	Not mentioned	Yes but (3)

Yes: Immunoglobulin use is recommended

No: recommendations state that IG is not indicated for that disease

Selected: Immunoglobulin use is recommended or reimbursed for this indication in selected cases; criteria have been established for recommendation or reimbursement.

NA: non available, meaning that recommendations on this indication have not been published yet

Not mentionned: this indication is not mentionned in exhaustive guidelines or list of indications

RRMS: relapsing remitting multiple sclerosis

a: reimbursed indications

b: from national guidelines

c: from labelled indications, according to the Medicine Evaluation Board

d: from the "Commission de la Transparence", "Haute Autorité de Santé" (HAS), Avis 19 juillet 2006 and from AFSSAPS « Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français, 06/05/2008 ».

(1): Labelled use (or registered use or use included in the marketing authorization)

(2): Off-label use (i.e. not included in the registered indications) but IG use is recommended for this disease in the guidelines

(3): Use of IG is only recommended for this disease in specific cases: after failure of other therapies or in vital emergencies (France); considered on a case by case basis in the UK, prioritised against other competing demands (grey indications); or in exceptional circumstances - urgent or life-threatening circumstances, or in circumstances in which significant morbidity would be expected and other clinically appropriate standard therapies have been exhausted or are contraindicated (Australia).

Source : « Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma ». KCE Reports 120B, 2009, Centre fédéral d'expertise des soins de santé 146 p

6. PIÈCE JOINTE N°3 LISTE DES INDICATIONS DES IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES A L'AP-HP EN 2007-2008 SELON LE GROUPE (CLASSIFICATION V2 AP-HP)

Tableau 26 : Indications de groupe I, consommation et nombre de patients ayant reçu des IgIV en 2008

Libellés indications	Patients AP-HP 2008	Consommations (g) 2008
Déficits immunitaires secondaires	725	97 486
Purpura Thrombopénique idiopathique (PTI)	363	42 226
Déficits immunitaires primitifs (DIP)	353	62 177
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC) ⁴⁶	292	107 659
Syndrome de Guillain Barré	109	15 906
Myasthénie aiguë	101	15 480
Dermatomyosite corticorésistante	94	48 934
Neuropathies motrices multifocales	77	47 913
Maladie de Kawasaki	66	2 455
PTI associés à l'infection par le VIH	30	5 830
Infection aiguë sévère ou chronique à Parvovirus B19	16	2 083
Rétinohoroïdopathie de Birdshot	15	5 980
Erythroblastopénie auto-immune	9	2 173
Infection de l'enfant par le VIH et infections à répétition	8	329
Syndrome d'anti-coagulation acquise par auto-anticorps	5	1 660
Neutropénie auto-immune	4	140
Syndrome de l'homme raide (stiff man syndrome)	3	1 755
Substitution aux Ig spécifiques anti-varicelle-zona	1	15
Total Groupe I	2 271	460 198

Source : AP-HP. Secrétariat de la Juste Prescription. *Ibid.cit.*

Tableau 27 : Indications du groupe II, consommation et nombre de patients ayant reçu des IgIV en 2008.

Libellés indications	Patients 2008	Consommations (g) 2008
Greffe rénale : Traitement curatif du rejet humoral de greffe	118	47 750
Greffe rénale : Prophylaxie du rejet de greffe	78	16 308
Polymyosites corticorésistantes	35	11 608
SAM secondaire à une infection	24	3 662
Anémie hémolytique auto-immune	21	1 915
Vascularites systémiques avec anticorps anticytoplasme de polynucléaires neutrophiles (ANCA) positives	18	9 124
Greffe rénale : Désimmunisation des patients en attente de greffe	11	1 618
Myosites à inclusion avec atteinte œsophagienne	9	4 805
Substitution aux immunoglobulines spécifiques anti-varicelle-zona	8	108
Encéphalite auto-immune de Rasmussen	7	1 160

⁴⁶ Cette indication a eu l'AMM en 2009

Maladie de Still de l'adulte	5	665
Syndrome des antiphospholipides si inefficacité des anticoagulants	4	754
Maladie démyélinisante du système nerveux central hors sclérose en plaques et neuromyéélite optique (NMO ou syndrome de Devic)	2	130
Formes résistantes de l'épilepsie de l'enfant	1	90
Choc toxique à Streptocoques	1	75
Avortements précoces récidivants	1	60
Pemphigus corticorésistant	0	0
Total Groupe II	343	99 831

Source : AP-HP. Secrétariat de la Juste Prescription. Ibid.cit.

Tableau 28 : Indications du groupe III, consommation et nombre de patients ayant reçu des IgIV en 2008.

Libellés indications	Patients 2008	Consommations (g) 2008
Allogreffe de moëlle osseuse	11	1810
Leucémie de l'enfant en phase aplasique	4	165
Autogreffes de moelle osseuse	4	119,5
Lupus érythémateux systémique hors cytopénies auto-immunes	3	365
Infections à CMV compliquant des greffes d'organes	2	210
Myosites à inclusion sans atteinte œsophagienne	1	50
Polyneuropathie associée à une gammopathie IgM anti-MAG	0	0
Prévention des infections bactériennes dans le sida de l'adulte	0	0
Sclérose en plaques	0	0
Total Groupe III	25	2719,5

Source : AP-HP. Secrétariat de la Juste Prescription. Ibid.cit..

Tableau 29 : Nombre de patients ayant reçu en 2008 des IgIV prescrites dans les indications autres.

Hôpital	Patients 2008	Consommations (g) 2008
Total Autres	187	34 090,5

Source : AP-HP. Secrétariat de la Juste Prescription. Ibid.cit..

Tableau 30 : Indications autres, hors groupe à l'AP-HP en 2007-2008

- Alloimmunisation plaquettaire
- Pemphigoïde cicatricielle
- Syndrome opsoclonique associé à un neuroblastome
- Histiocytose
- Syndrome de fuite capillaire
- Myosite sarcoïdique
- Pemphigoïde bulleuse
- Greffe cœur : - désimmunisation des patients en attente de greffe
- Prophylaxie du rejet chez des patients immunisés ou l'ayant été

- Traitement curatif du rejet humoral
- Greffe foie ± associée à une greffe de grêle:
- Prophylaxie du rejet chez des patients immunisés ou l'ayant été
- Désimmunisation en attente de greffe
- Greffe peau : traitement d'une immunisation HLA
- Greffe poumon : désimmunisation des patients en attente de greffe
- Myopathie nécrosante
- Syndrome post poliomyélitique
- Maladie auto-immune complexe
- Syndrome néphrotique
- Déficit intracérébral en folates
- Neuropathie démyélinisante diffuse sans bloc conducteur
- POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin changes)
- Syndrome de DEVIC sévère résistant aux corticoïdes et aux échanges plasmatiques
- Vascularite systémique nécrosante
- Anémie hémolytique d'origine indéterminée
- Déficit immunitaire humoral compliqué d'une dilatation des bronches
- Syndrome hémolytique et urémique atypique
- Alloimmunisation foeto-placentaire

Annexe 1D: Comparaison des portefeuilles de médicaments commercialisés par les fractionneurs

Tableau 31 : Portefeuille d'immunoglobulines des principaux concurrents du LFB

Ig :	CSL Behring	LFB	Kedrion	BPL	Grifols	Sanquin	Octapharma	Baxter	Biotest	Talecris
Hépatite B	1	1	2	1	2	1			2	1
Hépatite A	1									
Tétanos	1	1	1	1	1	1				
Rhesus D	1	(1)	1	1	1	1	1			
Varicelle	1			1		1			1	
Cytomegalovirus	1								1	
Rage	1			1						
Enrichie en IGM									1	
Humaine normale	5	2	2	1	2	2	3	3	1	1
total IG	12	4	6	6	6	6	4	3	4	2

Source : Sites internet des fractionneurs

- [140] CSL a de loin le portefeuille d'immunoglobulines le plus important, avec 7 Ig spécifiques. BPL se démarque également par son vaste portefeuille d'Ig spécifiques (5), suivi de Kedrion, Grifols, Biotest et Sanquin (4). Le LFB fabrique 2 Ig spécifiques et détient une licence pour l'Ig anti-D. Sa gamme est une des plus petites, devant celle de Talecris, qui n'en produit qu'une Ig spécifique, et celle de Baxter, qui n'en a développé aucune.
- [141] Les produits les plus traditionnels semblent être l'Ig anti-hépatite B, produite par tous sauf Baxter et Octapharma, l'Ig antitétanique fabriquée par tous sauf Baxter, Biotest et Octapharma, et l'Ig anti-D, que seuls Baxter, Talecris et Biotest ne produisent pas. L'IG anti-varicelle est un produit intermédiaire, commercialisée par trois acteurs : CSL, Biotest et BPL.
- [142] Les produits de niche sont au contraire l'Ig anti-rage, développée par CSL et BPL seulement, l'Ig anti-cytomégalovirus où l'on retrouve CSL ainsi que Biotest, enfin l'IG anti hépatite A que CSL est seul à avoir développée.
- [143] Tous produisent de l'Ig humaine normale, produit qui tire la demande. En revanche, le LFB n'a pas développé d'IG sous-cutanée, que CSL, Octapharma et Baxter produisent.

Tableau 32 : Portefeuille de facteurs de coagulation

	CSL Behring	LFB	Kedrion	BPL	Grifols	Sanquin	Octa- Pharma	Baxter	Biotest	Talecris
Facteur IX	1	1	1	1	1	1	1		1	1
Facteur VIII	2	1	1				1		1	
Facteur VIII recombinant	1							2		
Facteur X	1									
Facteur XIII	1			1						
Facteur VII a		1								
dépendant vitamine K	1	1								
Complexe prothrombique		1	1			1	2	1		
Facteur XI		1		1						
Facteur Willebrand		1								
Willebrand+VIII humain	1	1	1	1	1		1			
total facteurs	8	7	4	4	2	2	4	3	1	1

Source : Sites internet des fractionneurs

[144] Tous les fractionneurs produisent des facteurs IX sauf Baxter. Talecris produit un mélange de Facteur VIII et de Facteur IX d'origine humaine (Koâte).

[145] Baxter, Grifols, Sanquin et BPL ne produisent pas de facteur VIII humain. Cependant, ils ont développé des alternatives : Grifols, BPL et Sanquin fabriquent un mélange de facteur Willebrand et de facteur VIII, qui permet de soigner l'hémophilie A, rejoignant sur ce marché le LFB, CSL, Kedrion et Octapharma. Baxter, lui, a choisi de développer du facteur VIII recombinant, comme CSL qui le fabrique en plus de son facteur VIII d'origine humaine.

[146] La moitié des fractionneurs produisent du complexe prothrombique, qui est un composé de facteurs de coagulation en association et est une alternative à l'utilisation de plasma frais congelé.

[147] Sur des marchés de niche, on trouve principalement trois acteurs : CSL, le LFB et BPL. Ainsi, seul CSL produit du facteur X et le PPSB. Il est également le seul, avec BPL, à produire du facteur XIII. Seul le LFB fabrique du facteur XI et du facteur de Willebrand.

[148] CSL et LFB ne sont pas seulement des acteurs de niche ; ils ont aussi le portefeuille de facteurs le plus important, de 8 et 7 respectivement, soit deux fois plus que leurs concurrents. Certains acteurs ont faiblement investi le marché, comme Biotest et Talecris, qui n'ont qu'un seul facteur, ou Grifols et Sanquin, avec deux facteurs.

Tableau 33 : Portefeuille de médicaments dérivés du sang « autres »

	CSL Behring	LFB	Kedrion	BPL	Grifols	Sanquin	Octa- pharma	Baxter	Biotest	Talecris
Solutions d'Albumine	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Alpha 1 antitrypsine		1	1		1			1		1
Protéine C	1	1				1		1		
Antithrombine III	1	1	1	1	1		1			1
Fibrino-gène	1	1								
total autres	5	5	3	2	3	3	2	3	2	3

Source : Sites internet des fractionneurs

[149] Tous les fractionneurs produisent de l'albumine, produit obtenu d'office par le processus de fractionnement. Tous sauf Baxter, Biotest et Sanquin produisent de l'antithrombine. Biotest et Sanquin ne produisent pas d'alpha-1 anti trypsine ; CSL, Octapharma, et BPL non plus.

[150] Seuls le LFB, Baxter, CSL et Sanquin produisent de la protéine C1. Enfin, on retrouve de nouveau le LFB et CSL seuls à fabriquer des produits moins courants comme le fibrinogène.

Tableau 34 : Total de médicaments produits

total	CSL Behring	LFB	Kedrion	BPL	Grifols	Sanquin	Octa- pharma	Baxter	Biotest	Talecris
IG	12	4	6	6	6	6	4	3	4	2
facteurs	8	7	4	4	2	2	4	3	1	1
autres	5	5	3	2	3	3	2	3	2	3
TOTAL	25	16	13	12	11	11	10	9	7	6

Source : Sites internet des fractionneurs

[151] Le LFB a le deuxième portefeuille le plus important. Il apparaît comme un acteur incontournable en matière de facteurs sanguins : avec près de 50% de facteurs dans son portefeuille de médicaments, il est le deuxième dans ce domaine juste après CSL. S'il a su développer des produits de niche comme le facteur XI et de Willebrand, il n'est présent ni sur le marché des facteurs X, XI, ni XIII.

[152] Le plus gros portefeuille de médicaments est celui de CSL qui, lui, est composé à presque 50% d'Ig.

Annexe 1 E : Les outils de régulation

- [153] La prescription des PSL et des médicaments dérivés du sang implique, comme pour toute prescription médicale, de mettre en balance ses bénéfices et ses risques pour chaque patient. Il s'y ajoute des contraintes particulières liées à la rareté relative de la ressource et à leur origine humaine, qui peut entraîner des risques tant pour les receveurs que pour les donneurs.
- [154] Cette nature particulière, l'évolution des volumes prescrits et leur coût ont conduit les pouvoirs publics à souhaiter encadrer les pratiques. Différents leviers ont été mis en œuvre en fonction d'objectifs différents qui ont pu se superposer ou se substituer dans le temps.
- [155] Ces principaux leviers ont été déployés tout d'abord pour les produits sanguins labiles puis et maintenant surtout pour les médicaments dérivés du sang. Dans les deux cas, les outils de régulation potentiels sont de même nature, il s'agit de :
- Développer l'expertise via la spécialisation de centres de référence ;
 - Développer un corpus de règles de prescription ;
 - Diffuser les guidelines aux prescripteurs et les appuyer en situation de prescription ;
 - Développer le suivi des prescriptions en situation réelle ;
 - Communiquer auprès des praticiens et des patients sur la nature particulière de la matière première et sa rareté ;
 - Mettre en place un dispositif de suivi et de gestion de la ressource en produits afin d'anticiper et/ou gérer les ruptures de stocks voire les pénuries ;
 - Etablir une liste d'indications prioritaires en cas de pénurie, en s'appuyant sur les guidelines de bonne pratique de prescription ;
 - Contraindre la délivrance hospitalière des produits à la fourniture de justificatifs de bon usage et /ou restreindre la possibilité de prescrire à certains spécialistes ou services de spécialités ;
 - Limiter le remboursement ou contraindre l'utilisation des produits dans une enveloppe fermée.
- [156] Tous ces leviers ont en partie ou totalité été actionnés et il convient dès à présent de dire qu'il n'a pas été possible à la mission – au-delà de la description de l'intensité de leur mise en œuvre – de mesurer l'impact spécifique de l'un ou l'autre de ces leviers sur les niveaux de consommation observés.
- [157] Chaque levier sera analysé pour les deux volets de cette mission produits sanguins labiles et médicaments dérivés du sang.

1. LES DISPOSITIFS D'EXPERTISE SONT ACTIFS ET LE CORPUS DE REGLES DE BONNES PRATIQUES EST ETOFFE ET ACTUALISE

1.1. *Il existe plusieurs centres d'expertise en matière de produits sanguins labiles qui contribuent activement à l'animation de la thématique transfusion*

[158] La revue de la littérature et les différents entretiens conduits par la mission témoignent de la richesse de l'activité d'expertise en matière de transfusion sanguine en France, aussi bien des sociétés professionnelles de transfusion sanguine (SFTS), que des sociétés savantes d'hématologie d'anesthésie et de réanimation.

[159] L'expertise en matière de transfusion sanguine et des agents transmissibles par le sang est partagée en France entre les transfuseurs (exerçant principalement dans les établissements de santé), les professionnels de l'EFS, de l'Institut national de la transfusion sanguine (INTS), des centres nationaux de référence, certains laboratoires INSERM et CNRS, les sociétés savantes de transfusion et enfin les agences sanitaires : notamment l'AFSSAPS, l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS), la Haute Autorité de Santé (HAS).

[160] L'Institut national de la transfusion sanguine (INTS), appuyé sur les cliniciens et les professionnels de l'EFS et de la SFTP, participe à un réseau européen d'experts auquel il contribue fortement. Une fusion des activités de l'INTS et de l'EFS a été proposée dans le cadre de la mission RGPP de 2009 sur l'EFS afin de renforcer le pilotage de l'activité de recherche en matière de transfusion sanguine.

1.2. *Les référentiels de bon usage sont disponibles et nécessitent des mises à jours régulières*

1.2.1. Pour les produits sanguins labiles

[161] S'agissant des produits sanguins labiles les principes de bonne prescription sont énoncés dans la circulaire DH/DGS/3B/47 du 15 janvier 1992⁴⁷. Ils emportent notamment de :

- Ne prescrire que ce dont le receveur a besoin et avec mesure. Prévoir les produits les plus adaptés aux malades en évitant les indications qui ne sont pas strictement justifiées ;
- Rechercher la sécurité maximum pour le receveur, mais aussi s'assurer du respect du donneur en évitant de gaspiller son don.

[162] La prescription des produits sanguins labiles ne relève pas de la législation liée au médicament et ne bénéficie pas du même niveau d'exigence en matière d'études préalables à la mise sur le marché et à l'évaluation du service médical rendu. Les argumentaires soutenant la prescription sont souvent de faible niveau de preuve comme le rappelle une récente expertise collective européenne⁴⁸.

⁴⁷ Circulaire DH/DGS/3 B n° 47 du 15 janvier 1992 Relative au suivi de la sécurité transfusionnelle entre les établissements de transfusion sanguine et les établissements de soins.

⁴⁸ Manual of Optimal Blood Use support for safe, clinically effective and efficient use of blood in Europe 2010 64 pages Optimal Use Blood Project.

- [163] Ainsi, par exemple, les niveaux de preuves scientifiques concernant l'utilisation du plasma frais congelé sont faibles : dans une revue de 2004, parmi les 58 essais évaluant son efficacité clinique, la seule indication prouvée par des études randomisées était celle concernant le purpura thrombocytopénique⁴⁹. Ce constat a conduit les auteurs à recommander de s'orienter vers des autorisations de mise sur le marché européen qui s'appuieraient sur le développement de telles études.
- [164] De même, s'agissant des transfusions de plaquettes, un auteur remarquait que si la relation entre leur absence et la survenue d'hémorragies spontanées est établie de longue date, ainsi que leur effet dans la réduction du risque hémorragique chez les malades thrombopéniques, ceci n'a jamais été directement démontré dans un essai clinique⁵⁰.
- [165] Enfin, le recours accru à l'utilisation du plasma en sus de concentrés de globules rouges dans les cas d'hémorragie massive est actuellement discuté^{51 52}. Les prescripteurs français ont commencé à suivre ces nouvelles orientations ce qui expliquerait une partie de la croissance actuelle (+ 10% de croissance annuelle, cf. *Annexe 1C*).
- [166] La recherche des meilleurs niveaux de preuve est le fondement de *evidence based medicine*, la médecine fondée sur les preuves. Elle nécessite de disposer d'une expertise satisfaisante en nombre et en qualité. Ceci est globalement vérifié en France.
- [167] L'absence de formalisation pharmaceutique de l'efficacité dans le cadre commun des médicaments, ne signifie pas l'absence de preuves recevables concernant les stratégies thérapeutiques en transfusion sanguine. De nombreux travaux menés sous l'égide de ces sociétés savantes et de l'institut national de la transfusion sanguine sous tendent les recommandations professionnelles régulièrement actualisées. Elles ont été rassemblées par l'Agence nationale de l'évaluation médicale⁵³ (ANAES) puis l'AFSSAPS depuis le début des années 2000. Ses dernières synthèses datent de 2003^{54,55}. Plus récemment, la Haute autorité de santé a publié un référentiel de transfusion en réanimation (2005)⁵⁶ qui reprend, s'agissant des indications, les recommandations AFSSAPS de 2003.

⁴⁹ SCHNEIDER, T « Indication des différents types de plasma dans les maladies hématologiques » *Hématologie* 2009 ; 15 (5) : 256-63.

⁵⁰ FOLLEA, G « Concentrés plaquettaires homologues : produits disponibles et règles d'utilisation en oncologie et hématologie » *Hématologie*, (2004) 3, 233-44

⁵¹ ROSE, AH et al. « Massive transfusion – evaluation of current clinical practice and outcome in two large teaching hospital trusts in Northern England » *Vox Sanguinis* (2009) 97, 247-253.

⁵² TEIXERA, PG et al. "Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients", *J Trauma*. 2009 Mar;66(3):693-7, march 2009.

⁵³ Agence nationale d'évaluation en santé (ANAES) et Agence française du sang (AFS) « Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles », Paris : ANAES ; 1997.

⁵⁴ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, « Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives ». Saint Denis : AFSSAPS, 2003.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, « Transfusion de plaquettes : produits, indications, alternatives ». Saint Denis : AFSSAPS, 2003.

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, « Transfusion de plasma frais congelé : produits, indications, alternatives ». Saint Denis : AFSSAPS, 2003.

⁵⁵ FIALON, P & QUARANTA, JF, « La décision thérapeutique, indications et choix thérapeutique des produits sanguins labiles (PSL) » ; Institut National de la Transfusion Sanguine Polycopié national de sécurité transfusionnelle. Université Médicale Virtuelle Francophone Décembre 2006.

⁵⁶ HAS Transfusion en réanimation Référentiel de pratiques professionnelles, Juin 2005.

- [168] Cette expertise sert également de cadre à la fixation de la liste et des caractéristiques des produits sanguins labiles pouvant être distribués ou délivrés à des fins thérapeutiques, qui est fixée par décision de l'AFSSAPS après avis de l'EFS. L'évaluation des produits sanguins labiles par l'AFSSAPS, repose sur des procédures centrées sur la sécurité et la qualité des produits. L'analyse d'efficacité est menée conjointement. Il n'existe pas d'analyse distincte en termes de service médical rendu et d'amélioration du service rendu à l'image de qui est réalisé par la commission de la transparence pour les médicaments dérivés du sang. Le prix est donc fixé pour les produits sanguins labiles par le comité économique des produits de santé sans cette dimension formalisée.
- [169] Par ailleurs, et comme pour tous les produits destinés à l'usage humain, l'AFSSAPS publie des mises au point régulières sur les sujets d'actualité concernant la sécurité d'utilisation des produits⁵⁷.
- [170] Il convient enfin de signaler la publication récente de l'European Blood Alliance, dans le cadre de son projet EU-OBUP «European union optimal blood use project». L'objectif principal était de rédiger un manuel pour la mise en œuvre de bonnes pratiques d'utilisation des produits sanguins labiles, dans les trois domaines suivants : sécurité de la transfusion, de la délivrance à l'acte transfusionnel ; méthodes d'évaluation de l'utilisation des produits sanguins labiles, en développant des méthodes d'audit de conformité à une norme définie, et de comparaison entre établissements de l'utilisation de produits sanguins pour des groupes homogènes de patients⁵⁸.
- [171] Tous ces travaux de recommandations de bon usage sont aisément accessibles et repris dans les programmes de formation initiale et continue des prescripteurs tant en formation initiale que continue.
- [172] On peut considérer que les référentiels sont donc en place, accessibles et diffusés. Tout au plus faudrait-il les actualiser sur les évolutions récentes constatées, notamment pour le plasma thérapeutique.

1.2.2. Pour les médicaments dérivés du sang

- [173] Le cadre de prescription repose sur les procédures d'autorisation de mise sur le marché. Cette procédure d'autorisation préalable impose un développement toujours long avant la mise sur le marché avec passage obligé par des phases de tests précliniques, d'essais cliniques et de développement industriel strictement encadrées par la loi. Le nouveau produit doit présenter un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui des produits déjà commercialisés. Ce rapport est évalué par la commission d'AMM de l'AFSSAPS ou, en cas de procédure centralisée, par l'agence européenne des médicaments (EMA⁵⁹). L'AMM est constituée d'une décision et d'annexes dont le résumé des caractéristiques du produit (RCP) destiné à l'information des professionnels⁶⁰, d'une notice destinée aux patients⁶¹ et de l'étiquetage. (Art. L.5121-8 du Code de la Santé Publique).

⁵⁷ Les mises au point les plus récentes concernent l'utilisation du Plasma Frais Congelé viro-atténué par bleu de méthylène (02/07/2009) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI⁵⁷) - (15/07/2006).

⁵⁸ *Ibid.cit.* Optimal Use Blood Project www.optimalblooduse.eu.

⁵⁹ Acronyme anglais European Medicines Agency (EMA).

⁶⁰ Résumé des caractéristiques du Produit : Annexe de la décision d'autorisation de mise sur le marché (AMM) synthétisant les informations notamment sur les indications thérapeutiques, contre-indications, modalités d'utilisation et les effets indésirables d'un médicament. Cette information est plus particulièrement destinée aux professionnels de Santé. (Art. R.5128-2 du Code de la Santé Publique) *source : glossaire Afssaps.*

⁶¹ Annexe de la décision d'autorisation de mise sur le marché comportant des informations notamment sur les indications, contre-indications thérapeutiques, modalités d'utilisation et les effets indésirables d'un médicament. Ces informations sont insérées dans le conditionnement (emballage) contenant le médicament. Cette information est plus particulièrement destinée au patient. (Art. R.5143-5 du Code de la Santé Publique) *source : glossaire Afssaps.*

- [174] L'AMM obtenue, l'évaluation est complétée par une analyse médico-économique de la Haute Autorité de Santé (via sa commission de la transparence⁶²) avant d'être admise au remboursement. Cette seconde étape aboutit à la publication d'une fiche de transparence pour chaque médicament⁶³ et parfois d'une fiche de bon usage⁶⁴ à l'intention de prescripteurs. La HAS publie également des rapports de synthèse sur une classe thérapeutique ou des stratégies de prise en charge⁶⁵.
- [175] Au total, la sujétion des médicaments dérivés du sang aux procédures de droit commun des médicaments depuis 1993⁶⁶, impose la production d'une documentation importante sur la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces produits. Ce process permet de nourrir les guides de bonnes pratiques et autres autorisations de bon usage en la matière.
- [176] La nécessité de faire face à des périodes de tension dans les approvisionnements a conduit également les pouvoirs publics à construire des recommandations hiérarchisant les indications de ces produits. Ces recommandations se sont appuyées sur l'expertise des professionnels cités ci-dessus. Ceci est notamment le cas pour le fibrinogène⁶⁷ et les immunoglobulines⁶⁸.
- [177] Les établissements de santé, confrontés à l'accroissement des coûts des médicaments dérivés du sang, ont développé par ailleurs des recommandations professionnelles. L'initiative de l'AP-HP a été développée en Annexe 1C. L'élaboration de ces recommandations s'est enrichie des connaissances produites et fournies pour expertiser les AMM et les avis de la commission de la transparence. Par ailleurs, le passage des médicaments dérivés du sang sur la liste en sus des établissements de santé, hors financement T2A à compter de 2005, a introduit ce thème dans la liste des médicaments suivis dans les accords de bon usage. Des recommandations de bon usage ont été également produites pour les différentes classes thérapeutiques sous la responsabilité de l'AFSSAPS et de la HAS.

⁶² La commission de la Transparence a été créée par l'article R. 163-15 du Code de la Sécurité sociale. Elle doit : Évaluer les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsque le laboratoire qui les exploite souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables; Donner un avis sur la prise en charge des médicaments par la Sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, en appréciant leur « service médical rendu » ; Contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur chaque médicament, sur sa place dans la stratégie thérapeutique ainsi que sur l'amélioration qu'il est susceptible d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles (Amélioration du service médical rendu – ASMR). *Source : Glossaire HAS.*

⁶³ La Commission de la Transparence rédige des "fiches" qui ont pour but de guider les praticiens dans leurs prescriptions et participer au bon usage du médicament. Ces fiches s'efforcent de faire la synthèse des travaux de groupes d'experts concernant : le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu. Les fiches font le point soit sur une classe thérapeutique, soit sur une stratégie thérapeutique. *Source : site HAS.*

⁶⁴ Exemple de Fiches Bon usage des médicaments sur des médicaments dérivés du sang KANOKAD Complexe prothrombique humain (PPSB), facteurs de la coagulation pas de valeur ajoutée 8/6/200, CONFIDEX, Complexe prothrombique humain (PPSB), 7/7/2009 ; NPLATE (romiplostim) facteur de croissance plaquettaire 20/8/2009 et CLOTFACT (fibrinogène humain) 28/9/2009, SUBCUVIA, (immunoglobuline humaine) 4/3/2010. *Source : site HAS.*

⁶⁵ Exemple de guide pour les maladies de longue durée sur « Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte » Guides ALD - 24/12/2009.

⁶⁶ La loi 93-5 du 4 janvier 1993.

⁶⁷ AFSSAPS Proposition de hiérarchisation des indications du fibrinogène en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français. 21/11/2008 et Point de situation sur les approvisionnements en fibrinogène pour le territoire national 19/12/2008.

⁶⁸ AFSSAPS « Proposition de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français » 5 mai 2008. 4 pages.

Tableau 35 : Liste des recommandations de bon usage établies pour les médicaments dérivés du sang

	Recommandations
Facteurs de la coagulation avril-mai 2008, septembre 2008.	Facteur VII Facteur VIIa (NOVOSEVEN®) Facteurs VIII Facteurs IX Facteurs II, VII, IX, X Facteur Willebrand humain (WILFACTIN®) Facteur Willebrand humain + facteur VIII humain (WILSTART®) Complexe prothrombinique (OCTAPLEX®, KASKADIL®) Complexe prothrombinique activé (FEIBA®) Protéine C (CEPROTIN®) Protéine C (PROTEXEL®)
Immunoglobulines IV janvier 2009	Immunoglobulines IV

Source : OMEDIT, portail national

- [178] Au total, la production de référentiels de prescription, notamment s'agissant des médicaments dérivés du sang, est abondante. Ce sentiment d'abondance est accru par la diffusion de recommandations servant des objets différents (AMM, gestion de tension sur les stocks, bon usage hospitalier).
- [179] Mais comment ces recommandations sont-elles appliquées par les prescripteurs ? Cette question fait l'objet du point suivant.

2. LES EVALUATIONS DE RESPECT DES INDICATIONS EN SITUATION REELLE NECESSITENT D'ETRE DEVELOPPEES

2.1. Les évaluations sont rares en France pour les produits sanguins labiles

- [180] Le point de faiblesse du dispositif d'encadrement en matière de produits sanguins labiles porte sur la mesure des pratiques en situation réelle en France. Peu d'études ont été réalisées sur l'application des recommandations professionnelles de bon usage, contrairement à d'autres pays, notamment anglo-saxons.
- [181] Une récente revue de la littérature internationale a été réalisée par l'EFS sur les méthodes de suivi de l'utilisation des produits sanguins labiles qui témoigne de l'utilité de développer de tels travaux⁶⁹. Ceux-ci pourraient s'appuyer utilement sur les recommandations du Projet EU-OBUP⁷⁰.

⁶⁹ FOLLEA, G, Monitoring blood transfusion: methods for blood utilisation review. ESTM Course, San Sebastian, 30/11/2007.

⁷⁰ *Ibid.cit.* Optimal Use Blood Project.

[182] Deux études nationales ont été conduites en France par le groupe receveur de la Société Française de Transfusion sanguine :

- La première étude réalisée entre octobre 1997 et février 1998, a évalué l'application des recommandations professionnelles de l'ANAES⁷¹ en matière de prescription des produits sanguins labiles⁷². Ses résultats témoignent d'une bonne maîtrise des indications par les médecins répondants : l'adéquation de la transfusion était correctement fondée à 90,3% pour les CGR, 92,3% pour les plaquettes, 93,8% pour le plasma. Par contre, il existait une méconnaissance des indications des qualifications et/ou transformations des produits sanguins labiles : les pourcentages de bonnes réponses concernant l'indication des qualifications et transformations des PSL étaient les suivants : irradiation (CGR et CP) 90,3% ; déleucocytation : 68,8% pour les CGR, 53,2% pour les plaquettes; CGR phénotypés 64% ; CGR compatibles 68,2% ; CP d'aphérèse 57,3%.
- La seconde étude, récente visait à décrire un échantillon représentatif de patients transfusés dans les établissements de santé français afin de mieux comprendre les évolutions en cours quant aux indications et au type de patients transfusés. Cette étude un jour donné apparaît de meilleure facture méthodologique (taux d'exhaustivité, reproductibilité). Elle confirme les trois grands domaines pathologiques induisant une transfusion: l'hématocancérologie (52,70%) avec la place importante des hémopathies malignes (21,21% des PSL), la chirurgie (23,99%) et la médecine-réanimation hors hématocancérologie (21,92%). L'étude montre, par ailleurs, que plus de 50,0% des patients transfusés ont plus de 70 ans⁷³.

[183] La mission partage la conclusion des auteurs de ce dernier travail qui appellent à développer en routine ce type de travail. Celui-ci apparaît utile tant pour l'EFS afin de rendre plus réactive sa stratégie d'approvisionnement et sa capacité à rendre compte aux donneurs de l'utilisation adéquate de leurs dons, que pour les professionnels et les directions des établissements de santé en termes d'évaluation des pratiques transfusionnelles (indications des PSL), d'amélioration de la qualité et de maîtrise de leurs coûts.

2.2. Les évaluations sont plus dynamiques s'agissant des médicaments dérivés du sang mais restent trop régionalisées

[184] La croissance des consommations des médicaments dérivés du sang, passée et à venir, a beaucoup mobilisé les régulateurs et les établissements de santé ces dernières années. Ceci est notable s'agissant des immunoglobulines, pour lesquelles l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) a développé un dispositif d'accompagnement et de suivi depuis le début des années 1990. Les principaux enseignements issus de ses travaux sont détaillés en annexe (*cf. Annexe IC*).

⁷¹ ANAES, « Indications et contre-indications des transfusions de produits sanguins labiles », Ibid.cit.

⁷² RIEUX C. et al « Les indications et le choix des produits sanguins labiles sont-ils adaptés ? Enquête nationale sur les connaissances des prescripteurs » Groupe receveurs de Société française de transfusion sanguine, France La Presse médicale, 2003, vol. 32, no29, pp. 1352-1358.

Méthode : 34 cahiers de cas cliniques classés par spécialités ont été adressés aux médecins prescripteurs exerçant dans des établissements de santé relevant du secteur de 17 sites transfusionnels, via le réseau des hémovigilants.

Cette enquête ne peut être considérée comme représentative (818 médecins ont répondu, taux de réponse 30%) mais elle est la seule enquête française d'ampleur nationale sur ce sujet identifiée par la mission.

⁷³ QUARANTA J.-F. « Qui sont les receveurs de produits sanguins labiles (PSL) ? Une étude nationale multicentrique - un jour donné » Groupe receveurs, Société française de transfusion sanguine, France Transfusion clinique et biologique 2009, vol. 16, no1, pp. 21-29.

- [185] D'autres établissements ou regroupements d'établissements de santé ont été amenés à surveiller les conditions d'usage des médicaments dérivés du sang, notamment depuis les années 2000. Certaines de ces initiatives ont été reconnues et validées lors du développement des Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques (OMEDITs)⁷⁴.
- [186] Les missions des OMEDIT sont en cours de révision à l'occasion de la transition ARH - ARS⁷⁵. 22 OMEDITs ont été mis en place auprès des ARH à compter de 2005 pour appuyer et suivre les accords de bon usage. 1349 établissements de santé auraient signé un accord en 2008 et 1385 en 2007⁷⁶.
- [187] La mission IGAS n'a pas conduit d'évaluation de ce dispositif dans le cadre de ce travail. On peut relever, à partir des informations disponibles sur leur site internet, que la mise en œuvre et le dynamisme des travaux semblent hétérogènes⁷⁷.
- [188] Ce dispositif a souffert, toujours d'après la DGOS, d'un cadrage national insuffisant les premières années : la version initiale du contrat de bon usage manquait d'objectifs et le dispositif n'a été correctement outillé qu'à compter de 2008-2009, avec la mise à disposition d'outils de remontée des données opérationnels par l'ATIH (Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation).
- [189] Certains OMEDIT ont réalisé des travaux portant en partie sur les médicaments dérivés du sang, mais l'essentiel de leur activité semble avoir concerné les médicaments anticancéreux, premier poste de dépense de la liste en sus. Il faut regretter l'absence de consolidation nationale de leurs enquêtes et de leurs rapports d'activité.
- [190] Le suivi au niveau national des consommations et des indications est essentiel pour le pilotage national tant des politiques de gestion de pénurie que de suivi même du marché dans ses composantes médico-économiques. Les outils développés par le CEDIT, aujourd'hui secrétariat de la juste prescription, apparaissent particulièrement utiles pour ce faire et devraient être étendus à l'ensemble du territoire. Le réseau des OMEDIT devrait porter cet objectif ou tout autre réseau professionnel travaillant sur échantillon si le suivi exhaustif apparaît hors de portée.

3. LES DISPOSITIFS D'ANTICIPATION DE RUPTURE DE STOCKS ET DE GESTION DE PENURIES SONT EN PLACE

3.1. Il n'y a pas de pénurie de produits sanguins labiles grâce à un dispositif de gestion des stocks très réactif

- [191] La gestion des stocks est au cœur du métier de l'EFS, seul en charge de l'approvisionnement des établissements de santé français. Il dispose aujourd'hui d'un outil de suivi des collectes et des stocks et assure la répartition entre ses établissements régionaux excédentaires et déficitaires.

⁷⁴ Constitué auprès des Agences Régionales de l'Hospitalisation (ARH) suite à la parution de la circulaire n°DHOS/E2/DSS/1C/2006/30 du 19 janvier 2006 relative à la mise en œuvre du contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale.

⁷⁵ Un projet de décret devrait être prochainement publié qui étend notamment les compétences des OMEDIT aux établissements médicaux sociaux et ses fonctions de relais d'information aux professionnels de santé exerçant en cabinet de ville.

⁷⁶ Note DHOS/SDE. Résultats du suivi de la mise en œuvre des contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations en 2008.

⁷⁷ On peut signaler, sans être exhaustif, le dynamisme des travaux des OMEDITs des régions Centre, Haute Normandie, Aquitaine ou PACA qui semblent liées aux dynamiques professionnelles locales existant avant leur création.

- [192] Des périodes de tension ont été observées, ayant nécessité par le passé des campagnes d'appel national au don. Cette politique est aujourd'hui délaissée et l'objectif d'un stock permanent de sécurité plus élevé d'environ 12 jours de consommation est assigné à l'EFS.
- [193] Dans les établissements de santé, l'approvisionnement peut être mis à défaut, notamment en cas de transfusions massives en urgence. Ce point est bien connu de l'EFS et il existe des recommandations visant à sécuriser les conditions d'approvisionnement et de délivrance dans un contexte de grande urgence.
- [194] La mutualisation en matière d'approvisionnement est très peu développée au niveau européen, car la plupart des pays ont mis en place une autosuffisance nationale⁷⁸. Seul un dispositif d'échange, conçu dès le démarrage des travaux du conseil de l'Europe au début des années 1960, fonctionne pour les groupes sanguins rares.

3.2. La gestion du risque de pénurie est plus complexe s'agissant des médicaments dérivés du sang

- [195] Si, dans un marché ouvert, l'anticipation de ruptures des stocks par la puissance publique, voire des risques de pénurie n'apparaît pas une nécessité évidente, s'agissant de médicaments, une rupture d'approvisionnement par un laboratoire, de cause diverse, est à même de porter préjudice aux patients. De plus, l'action même de l'autorité publique peut conduire par ses retraits ou interdictions, à menacer l'approvisionnement. Un dispositif général de suivi et de gestion de ces crises est donc assuré par l'AFSSAPS.
- [196] S'agissant de médicaments dérivés du sang, la tension sur la ressource et les conditions de marché plus avantageuses hors territoire national peuvent conduire certains laboratoires à faire défaut. Un dispositif de suivi spécifique a été mis en place à l'AFSSAPS depuis 2003 sur ce sujet. Il réunit une à deux fois par an les autorités sanitaires et les laboratoires commercialisant leurs produits en France.
- [197] Les épisodes de tension, voire de pénurie, observés entre 2002 et 2009, ont nécessité l'élaboration de recommandations diffusées aux prescripteurs visant à différer les prescriptions moins prioritaires, ou à leur substituer un traitement alternatif lorsqu'il existait. Ces recommandations de hiérarchisation ont été décrites *supra*.
- [198] Au final, les périodes de tension ont été surmontées, au prix de restrictions de quelques semaines auxquelles les prescripteurs et leurs patients ont bien voulu se soumettre. Certains considèrent qu'une partie de ces tensions sont liées à des considérations économiques qui se sont résolues dès l'annonce d'une augmentation du prix des produits⁷⁹.
- [199] Recommandations et dispositifs d'observations sont les premiers leviers indispensables pour espérer peser sur les consommations. Mais ils doivent être relayés par d'autres leviers destinés à accompagner ou encadrer les prescriptions. Ces leviers ont été mis en place s'agissant de produits sanguins et sont décrits ci-dessous.

⁷⁸ Les Pays Bas ont été amené à fournir des produits sanguins labiles à la Grèce, ces dernières années.

⁷⁹ A l'exemple de la tension de mai 2006 sur les immunoglobulines, analysée par R PELLET in Le régime juridique des autorisations de mise sur le marché des médicaments dérivés du sang et l'éthique du don », septembre 2007

4. DES DISPOSITIFS D'ACCOMPAGNEMENTS DE PROXIMITE DES PRESCRIPTEURS SONT INEGALEMENT DEVELOPPES

4.1. *La mission de conseil transfusionnel, activité historique de l'EFS, est disponible pour l'ensemble des établissements de santé*

[200] Les relations EFS-ES sont structurées quotidiennement par la délivrance des produits sanguins labiles qu'assume l'EFS pour les 15 000 prescripteurs réguliers des 1 900 établissements de santé prescripteurs. A la délivrance sont associés deux autres fonctions traditionnelles : les examens d'immuno-hématologie receveur (IHR) et le conseil transfusionnel.

[201] La mission de conseil transfusionnel fait partie intégrante des conventions entre les établissements de santé disposant d'un dépôt de sang et l'EFS⁸⁰. Elle a pour objectif de fournir les produits sanguins les plus adaptés aux besoins en fonction des disponibilités. Ces fonctions constituent une charge de gestion importante pour l'EFS qui assure la continuité de ce service à travers une permanence médicale 24h /24⁸¹.

[202] Au sein des établissements de santé, et à côté des prescripteurs, deux dispositifs accompagnent la délivrance des produits sanguins labiles : en amont, les professionnels référents des dépôts de sang, qui peuvent être médecins ou pharmaciens, et doivent avoir suivi une formation spécifique sur la gestion des dépôts et les règles de délivrance⁸² ; en aval, le réseau des hémovigilants traite toutes les anomalies et incidents liés à l'activité de transfusion.

[203] La possibilité de bénéficier d'un conseil pour les prescripteurs repose donc sur un réseau large de professionnels qualifiés œuvrant au sein des établissements de santé et à l'EFS.

4.2. *Les réseaux des commissions du médicament des établissements de santé sont appuyés par les OMEDITs pour les médicaments dérivés du sang*

[204] Il n'existe pas de réseau de conseil de proximité dans les établissements de santé concernant les médicaments dérivés du sang à l'image de celui fonctionnant pour les produits sanguins labiles. Mais tous les établissements de santé disposent aujourd'hui d'une commission du médicament qui suit les prescriptions.

⁸⁰ Modèle de convention portant création d'un dépôt de sang au sein d'un établissement de santé V3, 2008 (Article 11) et annexe 7 Conseil transfusionnel et management de la qualité.

⁸¹ Le code de la santé publique prévoit les modalités de continuité du service public pour les activités de distribution, de délivrance, de conseil transfusionnel et de laboratoire d'IHR (article R 1223-13) : permanence par garde ou astreinte 24h sur 24 par un médecin, un pharmacien, un titulaire d'une licence de biologie, un infirmier ou un technicien de laboratoire pour distribution et délivrance ; par un médecin pour le conseil transfusionnel ; par un directeur de laboratoire d'analyse de biologie médicale et par un technicien de laboratoire pour l'IHR.

⁸² Décret du 07/09/2007 relatif aux dépôts de sang et arrêtés du 30/10/2007 (fonctionnement, matériel, convention type), du 03/12/2007 (qualification des personnels) et du 16/12/2008 (formation du personnel).

- [205] Les commissions du médicament et des dispositifs médicaux (COMEDIMS) ont été rendues obligatoires dans le cadre du décret du 26 décembre 2000 relatif aux pharmacies à usage intérieur et la loi du 17 janvier 2002 de modernisation sociale⁸³. Beaucoup d'établissements de santé, notamment publics, disposaient par ailleurs d'un dispositif de suivi des médicaments⁸⁴. Ces commissions, parfois regroupées en réseaux régionaux, suivent le bon usage et interrogent les prescriptions par trop atypiques. Il s'agit d'une mission de suivi et d'accompagnement destinée à renforcer le bon usage et la maîtrise des coûts. Il n'existe pas de dispositifs spécifique s'agissant des médicaments dérivés du sang, mais ce thème fait bien l'objet d'un suivi rapproché compte tenu de l'importance en valeur des ces produits, souvent placé dans les 5 premiers médicaments, en nombre de dossiers suivis, de leur liste en sus.
- [206] Le réseau des Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et des Innovations Thérapeutiques décrit plus haut, doit assurer la fonction de suivi et de conseil spécialisé. Comme cela a été souligné, il n'a pas été possible d'établir avec quelle intensité cette fonction est aujourd'hui remplie, sur un plan national.

5. L'ENCADREMENT FINANCIER DES DEPENSES DIFFERE SELON LES PRODUITS

5.1. *Les produits sanguins labiles sont intégrés aux tarifs des GHS*

- [207] La facturation par les établissements de santé des produits sanguins labiles (et l'albumine humaine) est intégrée dans le tarif des GHS. L'incitation économique à modérer les prescriptions est donc intégrée dans le modèle économique.
- [208] Son contrôle repose tout d'abord sur le processus de contrôle interne de l'établissement : département d'information médicale pour le codage et COMEDIM pour le bon usage si celui-ci veut s'en saisir.
- [209] Le contrôle externe repose sur des vérifications administratives et médicales réalisées *a priori ou a posteriori*, soit en amont ou en aval de la liquidation par la caisse gestionnaire. En amont du paiement, les anomalies constatées peuvent conduire au rejet du paiement de la facture et en aval, au constat d'indu ou à une sanction financière.

5.2. *Les médicaments dérivés du sang, sauf albumine, figurent sur la liste en sus, hors T2A et font l'objet d'un contrôle externe depuis 2007*

- [210] Le modèle est construit hors GHS pour les médicaments dérivés du sang hors albumine et justifie la mise en place des contrats de bon usage par le décret d'août 2005⁸⁵. 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.

⁸³ La loi HPST de juillet 2009, supprime aujourd'hui cette obligation, mais il est vraisemblable que la plupart des établissements de santé conserveront un dispositif de suivi de leurs prescriptions.

⁸⁴ La majorité des CHU et des centres hospitaliers régionaux (CHR) en disposaient in Deloménie, P. et Yahiel, M. (1996), « Les dépenses de médicaments à l'hôpital », rapport, n° 96016.

⁸⁵ Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale.

- [211] La LFSS a mis en place une procédure permettant de responsabiliser les ARH et les établissements de santé afin de maîtriser les dépenses de médicaments figurant sur la liste en sus à l'hôpital (médicaments onéreux) et les dispositifs médicaux implantables. Un plan d'action de maîtrise des dépenses devait être établi par l'ARH en cas de non respect des référentiels et recommandations. En cas de refus, ou de non-respect du plan d'action une pénalité par une réduction de 10% des dépenses prises en charge par l'assurance maladie pour une durée de 1 an pouvant se cumuler (sans dépasser 30%) avec la sanction du CBU.
- [212] La LFSS crée également un taux national d'évolution des dépenses de médicaments des établissements de santé est créé qui sera arrêté à + 10%⁸⁶. Les ARS et les organismes locaux d'Assurance Maladie pourront conclure un contrat avec les établissements de santé aux prescriptions non maîtrisées.
- [213] Enfin la LFSS prévoyait l'obligation d'une identification des médecins prescripteurs (numéro personnel d'identifiant du médecin) sous peine d'un non-remboursement par l'assurance-maladie des factures présentées par l'hôpital dès 2010 (au lieu de 2012)⁸⁷.
- [214] Un dispositif de contrôle externe renforcé, confié aux mêmes instances qui œuvrent à l'ARH sur le contrôle de la T2A est chargé d'évaluer sur un échantillon d'établissement de santé, la mise en œuvre de ces mesures. La circulaire d'application propose de se centrer sur un socle commun de médicaments traceurs (aucun ne concerne un médicament dérivés du sang) et sur des médicaments choisis localement⁸⁸.
- [215] La DHOS a conduit plusieurs bilans de la mise en œuvre de ces dispositifs CBU en 2007 et 2008⁸⁹. Les résultats pour 2009 n'étaient pas encore disponibles à la date d'achèvement de la mission. Ils concernent tous les médicaments et dispositifs médicaux (DMI) inscrits en liste en sus, et pas uniquement les médicaments dérivés du sang :
- 25 ARH sur 26⁹⁰ ont signé un contrat de bon usage avec 1387 établissements de santé. Le montant total des dépenses est de 2,2 milliards d'euros en médicaments et 1,3 milliards pour les DMI en 2008.
 - 94% des établissements de santé signataires ont bénéficié d'un remboursement à 100% de leurs médicaments et dispositifs médicaux inscrits en liste en sus en 2008 ; 19 ARH/25 ont été amenées à appliquer un taux de réduction du taux de remboursement pour 75 établissements de santé. 4 établissements de santé ont été remboursés entre 70% (taux minimum) et 86% ; la perte financière totale pour les établissements de santé est estimée à 1 296 000 €, en baisse de 27% par rapport à 2007.
 - Les principaux motifs de ces déremboursements partiels concernent par ordre décroissant, des mesures générales d'amélioration du circuit du médicament, le développement d'un système d'assurance qualité, et d'un dispositif d'audit interne ; la non conformité de l'utilisation des spécialités pharmaceutiques et des produits et prestations hors GHS aux référentiels de bon usage, le développement de la prescription et de la dispensation à délivrance nominative, la traçabilité de la prescription et de l'administration pour les médicaments dans le dossier du patient et l'informatisation du circuit du médicament.

⁸⁶ Arrêté interministériel du 18 février 2009 (JO du 27 février 2009)

⁸⁷ L'identification des praticiens était déjà prévue par la LFSS 2005 mais n'a pas été appliquée en raison du retard pris dans l'établissement du répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS). Le décret et l'arrêté relatifs au RPPS ont été publiés le 10 février 2009 et la mesure pourrait commencer à se déployer courant 2010 avec le déploiement des logiciels ad hoc dans les établissements de santé.

⁸⁸ CIRCULAIRE N°DSS/FSS/DHOS/E2/SG/2009/180 du 16 juin 2009 relative aux actions locales à conduire (contrôle des contrats de bon usage, application du dispositif de régulation) pour la maîtrise des produits de santé des listes en sus.

⁸⁹ Note DHOS/SDE. Résultats du suivi de la mise en œuvre des contrats de bon usage des médicaments et des produits et prestations en 2008.

⁹⁰ La Guyane n'est pas concernée par les CBU.

- [216] Des contrôles ciblés de conformité des prescriptions des médicaments aux référentiels de bon usage ont également été diligentés sur les établissements les plus prescripteurs⁹¹. 63 établissements de santé ont été contrôlés en 2008 et au 1^{er} semestre 2009 dans 14 régions sur 25, soit sur 4,5 établissements de santé en moyenne par région. Ces contrôles ont porté principalement sur les prescriptions de molécules traceuses anticancéreuses. Le contrôle de 1727 dossiers individuels a conduit à deux actions de récupérations d'indus pour un montant de 44 000 euros⁹².
- [217] La DHOS a conduit également début 2010 un premier bilan de la mise en œuvre du dispositif de régulation des dépenses prévu par l'article 47-I de la LFSS 2009. 181 établissements de santé avaient fait l'objet d'un suivi préventif, soit 12% des établissements dans 14 régions. 168 de ces établissements de santé affichaient une croissance de leurs dépenses supérieure à 10%. 7 régions ont réalisé des contrôles de dossiers (594) soit une moyenne de 3,3 dossiers par établissement. Les ARH envisageaient la mise en place de plan d'action dans 5 établissements.
- [218] Ces données incomplètes témoignent de l'engagement inégal des ARH en matière de suivi des CBU et des difficultés méthodologiques rencontrées dans cette phase de démarrage. La place donnée aux médicaments dérivés du sang dans ces contrôles est pour l'instant très réduite. Ceci est compréhensible au regard de leur poids limité dans l'ensemble des dépenses médicamenteuses de cette liste, comme souligné en annexe 1C : 250 millions d'euros en 2008 sur 1,7 milliards d'euros de médicaments, soit 14,8% du total pour les établissements de santé anciennement sous dotation globale.
- [219] majorité des établissements de santé (94% en 2008) n'ont fait l'objet d'aucune minoration de leur taux de remboursement prévu en cas de non respect du CBU. Les baisses de remboursements réalisées concernent une minorité d'établissements et pour des montants faibles : la perte financière totale pour les établissements de santé est estimée à 1 296 000 € sur une enveloppe de 3,5 milliards d'euros en 2008. Des indus ont été réclamés à deux établissements pour un montant de 44 000 euros.
- [220] Ces premiers résultats ne sauraient à ce stade déconsidérer l'ensemble du dispositif de suivi et contrôle externe mis en place. Le principal objectif étant de contenir les dépenses nationales sur un taux de croissance de 10% en 2009 (en 8% en 2010) par le renforcement de l'attention collective sur le sujet et le risque modeste mais réel d'une sanction financière. Le taux de croissance pour les médicaments de la liste en sus est passé de 15% en 2005/2006 à 11% en 2008/2009, ce qui montre que la situation évolue dans le sens souhaité.

Tableau 36 : Taux d'évolution des médicaments et DMI de la liste en sus de 2005 à 2009, selon le secteur

Enveloppe Médicaments et DMI (en milliers d'€)	2 005	2 006	2 007	2 008	2 009	Evolution 2006/2005	Evolution 2007/2006	Evolution 2008/2007	Evolution 2009/2008	Evolution moyenne annuelle
secteur ex DG	1 677	1 933	2 128	2 420	2 681	15,3%	10,0%	13,8%	10,8%	12,4%
secteur ex OQN	1 359	1 268	1 327	1 436		-6,7%	4,7%	8,2%	nd	
Total	3 036	3 201	3 455	3 856		5,4%	7,9%	11,6%	nd	

Source : DGOS, mai 2010

⁹¹ KUJAS, P Suivi des actions locales contrôle de bon usage et application du dispositif de régulation pour la maîtrise des produits de santé des listes en sus. Réunion des OMEDITs. Présentation du 30 avril 2010. DGOS.

⁹² Données provisoires à fin avril 2010 car procédures encore en cours.

Annexe 2 : Principales étapes contribuant à sécuriser le plasma

- [221] Pour les patients recevant des médicaments dérivés du sang ou des produits sanguins labiles, il est essentiel que les produits administrés soient les plus sûrs possible et ne transmettent pas d'agents pathogènes, notamment infectieux.
- [222] Plusieurs leviers d'action sont mobilisables de la collecte à la délivrance pour réduire ce risque. Ils seront rapidement présentés s'agissant du plasma thérapeutique et détaillés pour le plasma destiné au fractionnement. On isolera pour finir les spécificités françaises liées à la sécurité de ce dernier.

1. LA SECURISATION DU PLASMA THERAPEUTIQUE

- [223] La sécurité du plasma thérapeutique cédé aux établissements de santé par l'EFS repose historiquement sur plusieurs étapes : la collecte (critères d'exclusion des donneurs), la qualification biologique du don (tests biologiques), la déleucocytation et enfin les mesures de sécurisation par quarantaine ou par viro-inactivation, auquel on s'attachera plus particulièrement ici.
- [224] La sécurisation par quarantaine vise à ne libérer le plasma thérapeutique qu'après une nouvelle vérification du statut biologique du donneur sur un prélèvement effectué au moins 120 jours après son don. Ce délai permet de couvrir la période de séroconversion pour les virus faisant l'objet d'un dépistage biologique systématique.
- [225] Contrairement à la sécurisation par quarantaine qui porte sur chaque don unitaire, la viro-inactivation par solvant détergent, la plus ancienne, est réalisée sur un lot d'une centaine de dons de plasma (pool de 100 dons d'un volume supérieur ou égal à 400 ml) qui une fois traité, est reconditionné en poches unitaires de 200 ml.
- [226] Depuis septembre 2008, la viro-inactivation du plasma frais congelé est devenu la procédure de référence. Trois plasmas viro-inactivés autorisés par l'AFSSAPS sont délivrés en France : le plasma viro-inactivé par solvant détergent (PVA-SD), le plasma viro-inactivé par le bleu de méthylène (PVA-BM), et le plasma viro-inactivé par l'Amotosalen (PVA-IA)⁹³.
- [227] En 2006, le risque viral transfusionnel était considéré comme globalement maîtrisé. En effet, le risque résiduel de transmission des infections virales pour le VIH était de 1/2 600 000, pour l'hépatite C de 1/6 500 000 et pour l'hépatite B de 1/1 700 000⁹⁴: aucun cas de transmission microbiologique n'a été déclaré par le réseau d'hémovigilance français en 2006, 2007 et 2008⁹⁵.
- [228] La décision d'inclure une étape d'inactivation virale systématique vise à réduire encore plus fortement les risques résiduels des agents infectieux connus mais pas ou peu présents sur le territoire national, comme le virus du Nil occidental (WNV), du Chikungunya, de la dengue, du SRAS. Si ces agents ne sont pas présents en France métropolitaine, ils peuvent l'être dans le sang des donneurs suite à l'immigration ou à la faveur des voyages.

⁹³ En étude à l'EFS.

⁹⁴ Pillonel, J et Laperche, S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues et risque résiduel en France entre 2003 et 2005. BEH 2006 : 51-2.

⁹⁵ Rapports d'activité d'hémovigilance. EFS.

[229] L'émergence peut enfin et surtout, être liée à la dissémination d'un nouvel agent non encore connu : l'histoire récente démontre la possibilité de la survenue de tels risques biologiques, pour lesquels on ne dispose, par construction, d'aucun test de laboratoire, comme ce fut le cas pour le virus du SIDA au début des années 1980 et plus récemment pour le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ou la maladie liée au virus du Nil occidental⁹⁶.

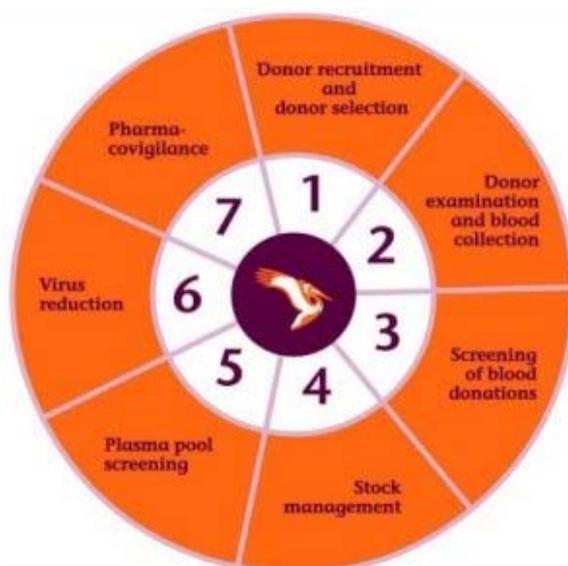
2. LES DIFFERENTES ETAPES DE SECURISATION DES MEDICAMENTS DERIVES DU SANG ET LES EXIGENCES FRANCAISES

[230] Les médicaments dérivés du sang sont fabriqués à partir d'assemblage de plasmas (ou pools) provenant de plusieurs centaines à milliers de dons de sang. Ceci est nécessaire pour pouvoir obtenir les concentrations suffisantes des protéines recherchées. L'inconvénient de ce procédé est qu'un seul don infecté est suffisant pour contaminer la totalité du pool.

[231] Toute la chaîne de production des médicaments dérivés du sang, de la collecte à la fabrication du produit fini, s'astreint à réduire les risques de contamination. On retrouve parmi les sept étapes principales de cette démarche, des étapes communes avec celles mises en œuvre pour les plasmas thérapeutiques :

- Le recrutement et la sélection des donneurs.
- L'examen du donneur et la collecte de son plasma.
- Les tests de dépistage biologiques sur le plasma collecté.
- Le délai de stockage avant mise en fabrication (quarantaine).
- Les tests sur les pools de plasma, matière première avant fabrication.
- Les procédés de réduction de la charge infectieuse.
- La pharmacovigilance sur les conditions d'utilisation et les effets néfastes après délivrance au patient.

Schéma 1 : Seven steps to safety



Source : *Sanquin 2010*

⁹⁶ Avant la mise en place d'un test de laboratoire en 2003 aux États-Unis, il y a eu 23 cas de transmissions transfusionnelles liées au virus West-Nile (NWN). La mise en place du test biologique fut réalisée dans les huit mois qui ont suivi le premier cas transfusionnel documenté.

- [232] Chaque étape ne peut réduire seule la totalité du risque. Leur combinaison contribue à cette sécurité si chaque étape est correctement réalisée. Les pouvoirs publics ont développé une réglementation importante qui encadre ces différentes étapes, rappelées dans les guides de bonne pratique de collecte et de préparation du plasma et les guides de bonne pratique de fabrication des médicaments.
- [233] Les étapes de contrôle qualité et sécurité de la matière première tant internes au fractionneur, qu'externes, confiées aux autorités compétentes, sont également l'objet de directives européennes⁹⁷ et de règles nationales.
- [234] L'application de ces directives, traduites en droit français, est parfois surpassée, avec l'ajout de critères spécifiquement français, prêtant le flanc à la critique d'une « sur-sécurité » qui se traduirait en coûts supplémentaires pour les opérateurs chargés de les appliquer.
- [235] Le process de sécurisation du plasma et des médicaments dérivés du sang en France est décrit ci-dessous à partir des cahiers des charges que la mission a pu consulter afin de faire apparaître les différences principales en matière de collecte et de tests. Ces données ont par ailleurs été croisées avec les informations directement recueillies auprès de collecteurs néerlandais et allemands. Elles concernent l'ensemble des médicaments dérivés du sang. Enfin, s'agissant du processus de fabrication proprement dit, les données ont été croisées avec les informations recueillies auprès du fractionneur néerlandais (Sanquin).
- [236] La fabrication de chaque produit repose sur un process particulier. L'analyse a été centrée ici sur les seules immunoglobulines polyvalentes, produit directeur de la demande en plasma actuellement.
- [237] Les sept étapes se répartissent entre les différents acteurs de la transfusion. Pour des facilités de présentation, elles ont été rassemblées en trois tableaux distincts « collecteur », « fractionneur » et « contrôle externe/libérateur » dans les trois tableaux suivants.

⁹⁷ European guidelines 2002/98/EC, 2004/33/EC et 2005/62/EC

Tableau 37 : Le process de sécurisation du plasma et des médicaments dérivés du sang. **Etape COLLECTEUR**

	Référentiel français ⁹⁸	Référentiel allemand ⁹⁹	Observations	Ecart France
Sélection clinique des donneurs				
Examen clinique pour recherche des critères d'exclusion temporaire ou définitive du don			Les autorités allemandes acceptent que l'entretien donneur soit fait aussi par des non médecins.	+
dont Antécédents de transfusion*, greffe organes et tissus	X	X*	* Accord si transfusion > 4 mois pour collecteur allemand, rejet définitif pour EFS : la différence vient de la législation française.	+
Qualification biologique sur chaque don destiné au PPF : tests unitaires				
Groupe sanguin (ABO et Rh)	X	X	Ceci est demandé par la directive européenne 2002/98/CE uniquement pour les 2 premiers dons pour le plasma pour fractionnement (PPF), mais fait sur tous les dons en France.	
Dosage Anticorps anti-érythrocytaires irréguliers	X		Test unitaire, demandé en France pour les PPF, par analogie avec la qualification des produits sanguins labiles, obligatoire pour le premier don. Non demandé au niveau européen ni allemand.	+
Numération formule sanguine (NFS)			Test unitaire, NFS demandée en France pour les PPF, par analogie avec la qualification des produits sanguins labiles ; ceci n'est pas demandé par la directive européenne 2002/98/CE ; ne présente pas d'intérêt pour le fractionneur ; Un contrôle régulier de la NFS peut présenter un intérêt pour le donneur. A noter que le dosage du taux d'hémoglobine été rendu obligatoire depuis 2008 également en vue de préserver la santé du donneur. C'est un test couramment pratiqué dans les autres pays européens.	+
Electrophorèse des protéines			Faite par EFS, pas dans le cahier des charges. Objectif : suivi de la santé du donneur (idem NFS).	

⁹⁸ Référentiel : Arrêté du 10 septembre 2003 homologuant le règlement AFSSAPS sur bonnes pratiques de prélèvement, directives européennes 2002/98/EC, 2004/33/EC et 2005/62/EC

⁹⁹ Lois allemandes et directives européennes

MARQUEURS VIRAUX				
Hépatite B : Antigène Hbs (antigène de surface du VHB)	X	X		
Hépatite B : Anticorps anti VHB	X	X		
Hépatite C : Anticorps anti VHC, et Diagnostic génomique viral	X	X		
VIH : Anticorps anti VIH 1 et Diagnostic génomique viral	X	X		
VIH : Anticorps anti VIH 2	X	X		
HTLV I et II anticorps	X		<p>Test non obligatoire pour PPF, mais obligatoire pour produits sanguins labiles et plasma issu d'aphérèse en France, donc fait systématiquement sur le plasma EFS</p> <p>Justification AFSSAPS : épidémiologie spécifique des DOM, mais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il n'y a plus de collecte du plasma dans les DOM (législation européenne = pas de collecte dans la zone Caraïbes) • Le plasma fourni est acellulaire, or le virus est intra lymphocytaire • Le virus est enveloppé (inactivé par détergent SD et éliminé par nanofiltration) 	+
Sérodiagnostic CMV (pour orientation vers produits sanguins labiles spécifiques "CMV négatif").	X		Ce test ne serait plus fait, car il n'y a plus de production d'immunoglobulines de type G anti CMV au LFB.	

Autres MARQUEURS INFECTION			Tests intéressants pour la qualification des PSL ; ils sont demandés pour le PPF uniquement en France, par analogie avec la qualification des produits sanguins labiles ; ceci n'est pas demandé par les directives européennes 2002/98/CE et 2004/33/CE. Les études de risk assesment montrent que le risque résiduel sur les médicaments dérivés du sang (MDS) est négligeable d'après le LFB.	
syphilis : sérodiagnostic	X	X	Demande de l'EFS à la DGS en date du 3 avril 2009 visant à mettre en conformité la réglementation française sur ce point (ce qui nécessite de modifier les dispositions relatives aux articles D.1221 et suivants du CSP et l'arrêté du 12 janvier 2009 sur les critères de sélection des donneurs de sang). Sujet pendant à ce jour.	+
Dosage des anticorps en cas d'exposition géographique au paludisme	X		Idem commentaire précédent. Sujet pendant à ce jour.	+
Dosage des anticorps en cas d'exposition géographique à la maladie de Chagas	X		Test pour la qualification des PSL fait dans très peu de pays (dont la France) ; il est réalisé sur une partie des dons seulement, (environ 3,5 % des dons d'après l'EFS). Pour PPF demandé uniquement en France, par analogie avec la qualification des produits sanguins labiles ; ceci n'est pas demandé par les directives européennes 2002/98/CE et 2004/33/CE. D'après le LFB, les études de risk assesment montrent que le risque résiduel sur MDS est négligeable.	+

Déleucocytation				
Le plasma est déleucocyté depuis avril 2001 et testé sur sa teneur en leucocytes résiduels qui doit être inférieure à 10 ⁶ /l poche	X	X	Intérêt pour CMV, EBV, HTL V I et II, surtout initialement pour MCJ. Le seuil de 10 ⁶ est imposé par l'AFSSAPS car la France est le 2 ^{ème} pays touché en incidence et jugé plus exposé au risque du vMCJ. Les exigences allemandes sont plus faibles pour leur plasma, c'est-à-dire au niveau du seuil européen de 109. Il faut ajouter un filtre spécial sur certaines des machines de l'EFS.	+
Conservation pour quarantaine				
PPF jusqu'à transfert chez fractionneur	X		Le plasma est relevé par le LFB tous les 15 jours environ sur les sites de l'EFS. La durée de cette quarantaine est intégrée à la quarantaine totale réalisée par le LFB (soit à compter de la date du don).	
Biothèques	X		La biothèque est imposée par réglementation française. Obligation de conservation 5 ans de tous les échantillons <u>unitaires</u> . Conservation dans des cuves d'azote liquide (-180°) par l'EFS. Une seconde biothèque « permanente » reçoit 2% des échantillons retirés après 5 ans de la biothèque principale. Outil important pour les enquêtes d'hémovigilance pour l'AFSSAPS. Une dizaine de décongélation pour enquête sont réalisées chaque année. L'EFS s'interroge sur le bien fondé de conservation exhaustive aussi longue et a mis un groupe de travail sur ce sujet. Le LFB dispose également de sa propre biothèque, moins lourde à gérer car constituée par les échantillons de pools de dons.	+
Contrôle qualité réalisé pour le LFB par l'EFS				
Test sur présence AC érythrocytaires <0 (sauf si AC anti P1, anti Lea et anti Leb)	X		Test sur un échantillon mensuel représentatif de la production Cette caractéristique n'existe qu'au niveau des textes français, l'Europe n'indiquant rien en la matière (cf. <i>Supra</i>). Cependant, intérêt qualité pour le fractionneur pour la préparation des Immunoglobulines en évitant la présence d'Ac anti-D, anti Jka et anti-Kell...	+
Taux de facteur VIII > à 0,7 UI/ml pour plasma Catégorie I	X	X		
Teneur en protéines totales > 50 g/l.	X	X		

Tableau 38 : Le process de sécurisation du plasma et des médicaments dérivés du sang. **Etape FRACTIONNEUR**

Contrôle qualité à réception sur pools 50 tubulures	Observations	Ecart France
	<i>Trois tests génomiques obligatoires,</i>	
Hépatite C : test génomique ARN VHC	test réglementaire européen	
VIH : test ARN génomique VIH	test réglementaire européen	
	<i>Trois tests génomiques non obligatoires</i>	
Hépatite A : test génomique VHA	Recommandation européenne, pas obligatoire. Le LFB a intégré ce test dans son contrôle qualité car le virus nu et petit pourrait persister après les étapes de fabrication (2 études ont lié la contamination VHA à la consommation de MDS chez des hémophiles). Tous les fractionneurs ne font pas ce test.	+
Hépatite B : Test génomique VHB	Pas obligatoire. Le LFB a intégré ce test dans son contrôle qualité bien que le process d'inactivation virale soit efficace, afin de s'assurer que les seuils de présence initiaux du VHB soient suffisamment bas au regard de l'efficacité de son process d'inactivation.	+
Parvovirus B19 : test génomique	Recommandation européenne, non obligatoire. Le LFB a intégré ce test dans son contrôle qualité bien que le virus soit non pathogène pour l'homme sauf exception ; ce virus est l'un des plus petits connus mais circule de manière agrégée : il est stoppé par nanofiltration ; pathogène chez certains immunodéprimés (cas de certains hémophiles VIH ou VHC positifs) ; il y a eu une demande des associations d'hémophiles pour introduire ce test ; Tous les fractionneurs auraient introduit ce contrôle d'après le LFB.	+

[238] A compter de cette étape, tous les process et contrôles sont identiques quelque soit l'origine du plasma.

Quarantaine avant fractionnement	90 jours de quarantaine au minimum pour le plasma qualifié à la réception
+/- mesures de rappel	
Contrôle du plasma avant fractionnement (sur premier mélange formant un lot de plasma)	
il s'agit du contrôle qualité lié aux bonnes pratiques de fabrication des médicaments, visant à qualifier la matière première (contrôle dit PMH sur le premier mélange homogène)	Objectif : garanties ultimes que la matière première est conforme avant mise en production. Les mesures des seuils de détection déterminés en PCR par les tests génomiques sont réalisées pour 1/ vérifier sous la responsabilité directe du LFB qu'il n'y a pas eu d'erreur dans les phases de qualification et d'exclusion des plasmas 2/ garantir que les étapes d'inactivation - élimination des agents infectieux et les étapes contributives de la fabrication s'effectueront bien sur une matière première <i>ad hoc</i>
Hépatite B : Antigène Hbs (antigène de surface du VHB)	Tests non sous traités, réalisés par le LFB
Hépatite C : Anticorps anti VHC,	Tests non sous traités, réalisés par le LFB
VIH : Anticorps anti VIH 1 et 2	Tests non sous traités, réalisés par le LFB
Tests génomiques	
VHA	Tests non sous traités, réalisés par le LFB
VHB	Tests non sous traités, réalisés par le LFB
VHC	Tests non sous traités, réalisés par le LFB
VIH	Tests non sous traités, réalisés par le LFB
Parvovirus B19	Tests non sous traités, réalisés par le LFB
FRACTIONNEMENT	
Process contribuant à l'inactivation et l'élimination des agents infectieux	Rappel : il s'agit ici du process utile pour les seules immunoglobulines
INACTIVATION VIRALE au moins un des 4 procédés	
Traitement solvant détergent	
pasteurisation	
Traitement pH4/pepsine (TEGELINE)	
chauffage à sec	

ELIMINATION VIRALE : nanofiltration	
nanofiltre 35nm +/- 2 (TEGELINE)	
nanofiltre 15nm +/- 2 (Clairyg)	
FABRICATION (techniques contribuant à réduire le risque infectieux)	
Précipitation Ethanol	
Chromatographie (TEGELINE)	
Adsorption	
Filtration en profondeur ((Tégéline/Clairyg)	
Contrôle qualité interne	
Sur la matière intermédiaire (pâtes)	Il n'y a plus de tests relatifs à la sécurité infectieuse à partir de cette étape : contrôle indirect sur les process de mis en œuvre et de résultats en termes de quantité et qualité des protéines
Contrôles avant libération	Contrôles des process et des résultats en termes de quantité et qualité des protéines.
Sur les Produits finis	vérification par le pharmacien responsable LFB de la conformité et des résultats du contrôle de la totalité de la chaîne de production.

[239] On notera qu'il n'y a plus de test des marqueurs infectieux ou sur les agents infectieux eux-mêmes pour les produits finis, avant libération par le pharmacien responsable du LFB

Tableau 39 : Le process de sécurisation du plasma et des médicaments dérivés du sang.
Etape AFSSAPS : libération de lots, surveillance du marché et pharmacovigilance

Autorité de contrôle : Laboratoire de contrôle officiel ¹⁰⁰	Observations
Tests avant libération de lots par le laboratoire de l'autorité de contrôle	Contrôle qualité externe réalisé par l'AFSSAPS (cf. Encadré n°1).
<i>sur le plasma</i>	
Hépatite A : test génomique VHA	
Hépatite B : antigène Hbs	
Hépatite C : test génomique	
HIV : marqueurs viraux AC anti-HIV-1 and 2,	
B19 : test génomique	
<i>Sur les produits finis</i>	
Contenu en protéines	
Composition des protéines	
Distribution de la taille des molécules	
Apparence	
Solubilité (seulement pour les produits lyophilisés)	
Pouvoir protecteur	Seulement pour les immunoglobulines spécifiques.
Activité anti-hépatite A	Seulement pour les immunoglobulines normales intramusculaires utilisées en prévention de l'Hépatite A.
Tests sur les anticorps anti-D des immunoglobulines intraveineuses	
Surveillance du marché médicaments dérivés du sang par Autorité compétente	L'AFSSAPS pratique une surveillance des marchés sur la base d'un tirage aléatoire à partir de la liste annuelle de lots de MDS fournie par le LFB afin de contrôler les caractéristiques produits en regard des données déposées à l'AMM.
Pharmacovigilance	Réseau de pharmacovigilance.

Encadré n°1 Le CONTRÔLE QUALITE EXTERNE réalisé par l'AFSSAPS sur les produits finis du LFB

La Direction des Laboratoires et des Contrôles (DLC) de l'Afssaps est le laboratoire officiel de contrôle français (OMCL) et dans ce cadre elle applique au sein du réseau des OMCLs la procédure européenne de libération (EBRP) aux lots de MDS et aux pools associés conformément à l'article R 5121-40 du CSP. Dans ce contexte, chaque lot de MDS mis sur le marché français par un fabricant et le ou les pools dont il est issu doit faire l'objet d'une libération de lot par un OMCL.

Lorsque le lot est libéré par un autre OMCL, l'Afssaps demande au fabricant concerné les documents suivants :

- le certificat de libération du lot de MDS ;
- la Marketing Information Form (MIF) ;
- les certificats de libération des pools de plasma qui ont servi à la fabrication du lot de MDS.

L'ensemble de ces formulaires permet de connaître notamment, l'origine des donneurs de sang, la référence du dossier spécifique plasma ou « Plasma Master File » (PMF) le nombre de flacons mis sur le marché.

De plus une exigence particulière est appliquée au LFB, à savoir que la totalité des pools de plasma utilisée pour la fabrication des MDS est contrôlée et libérée par la DLC.

En parallèle à cette procédure européenne, l'Afssaps a mis en place un suivi des produits fabriqués par le LFB. Dans ce cadre la DLC reçoit :

Chaque quinzaine :

- les échantillons de pools de plasma qui vont être fractionnés, ces derniers sont immédiatement contrôlés et libérés;
- les certificats d'analyse des lots de MDS fractionnés durant cette période ;
- la liste des pools de plasma correspondant.

Chaque trimestre :

Le tableau de répartition des lots de MDS entre la France et l'Export

Source : AFSSAPS-DLC, note à l'attention de la mission IGAS du 22/02/10.

¹⁰⁰ Références réglementaires : 2009 EC Administrative Procedure For Official Control Authority Batch Release (Council Directive 2001/83/EC, amended by Directive 2004/27/EC, formerly Council Directives 89/342/EEC and 89/381/EEC).

3. LES COUTS SPECIFIQUES FRANÇAIS DE SECURISATION DU PLASMA

3.1. Coûts pour l'EFS

[240] L'EFS a chiffré sur demande de la mission IGAS, les coûts induits par les exigences françaises supplémentaires en matière de sécurité des médicaments dérivés du sang. Le tableau suivant détaille ces données en appliquant un facteur de correction de 0,667 pour ramener les prix au litre de plasma d'aphérèse, car les prix des réactifs s'appliquent à la poche de prélèvement et non au litre.

Tableau 40 : Coûts spécifiques du plasma d'aphérèse pour le fractionnement (PPF) à l'EFS (par litre)

		Coûts par prélèvement (base de données achat EFS)			Coût rapporté au litre de plasma
Biothèque obligatoire					
Coût analytique 2008 :	2,50 €				3,75 €
Taux de leucocytes résiduels					
Tests effectués par les labos CQ ainsi que le Facteur 8 et les Protéines					non imputé à l'activité plasma ¹⁰¹
Analyse : Numération des Globules Blancs résiduels par cytométrie en flux					
Fait sur plasma frais ==> poche non détruite					
Fait sur plasma congelé (facteur 8 et protéines) ==> poche détruite					
Nb de tests qualifiants biologiques					
Tubes issus du prélèvement : 1 tube IH, 1 tube DGV, 1 tube sérologie					
Tests faits en QBD :	olympus	Prism	Microplaques		
Syphilis	0,106 €				0,16 €
HTLV1		1,202 €	0,794 €		2,99 €
Anticorps anti-HbC		1,202 €	0,771 €		2,96 €
Paludisme			1,010 €		1,51 €
Maladie de Chagas				0,309 €	0,46 €
Hémogramme				0,136 €	0,20 €
Formule sanguine				0,363 €	0,54 €
Groupe sanguin itératif	0,125 €				0,19 €
Recherche anticorps Erythrocytaires			0,635		0,95 €
Total tests	0,230 €	2,404 €	3,211 €	0,809 €	10,0 €
Déleucocytation					
plasma d'aphérèses	surcoût kit avec filtre dédié				4,89 €
Droit du travail					
Temps de travail					Non évalué
Coût total en litres					18,61 €

Source : EFS, réponse du 20/05/2010, facteur de correction appliqué pour chaque paramètre (IGAS)

¹⁰¹ Les coûts restent sur l'activité Contrôle Qualité

[241] **Au stade de la collecte**, les exigences françaises conduisent à récuser davantage de donneurs en raison de critères d'exclusion plus stricts sur les antécédents de transfusion qu'ailleurs (critère d'exclusion définitif en France, d'exclusion temporaire ailleurs). La population des transfusés est toutefois plus âgée que celle des donneurs : ce sont les moins de 70 ans qui donnent et les plus de 75 ans qui reçoivent. Ce critère n'est probablement pas majeur. Par contre, l'application des critères d'exclusion temporaire ne semble pas complètement superposable entre les pays. Aux Pays-Bas ce point a fait l'objet d'une attention particulière concernant les motifs d'exclusion pour cause de voyage, notamment en zone tropicale (paludisme, maladie de Chagas...). Beaucoup de donneurs néerlandais voyagent et la population potentiellement concernée est importante. Le fractionneur néerlandais suit de façon attentive l'application de ces critères afin de réduire au maximum les exclusions et ne pas faire perdre le chemin du don aux donneurs réguliers et voyageurs. L'EFS a prévu d'engager une telle démarche dans le cadre de son Plan Plasma.

[242] **Au stade de qualification biologique du don**, des tests sont demandés sur chaque don uniquement France :

- 1) Par analogie avec la qualification des produits sanguins labiles, les dosages des groupes sanguins sont testés pour tous les dons de plasma destinés au fractionnement ; ceci n'est exigé que pour les deux premiers dons par les directives européennes. Le coût est estimé à 0,19 € par litre de plasma.
- 2) S'agissant de la numération des éléments figurés et la formule sanguine (NFS), celle-ci n'est pas demandée par les directives européennes pour le plasma pour le fractionnement. Il s'agit de dépister la possible survenue de pathologies générales ou hématologiques qui menaceraient la santé de ses donneurs et de pouvoir les en avertir. L'intérêt pour les donneurs de ce programme de surveillance systématique que l'EFS s'impose n'est pas évalué, pas plus que son éventuel intérêt épidémiologique. Le coût est estimé à 0,74 € par litre de plasma.
- 3) La recherche des anticorps anti-érythrocytaires irréguliers est demandée pour chaque don, également par analogie avec la qualification des produits sanguins labiles. Ce coût est estimé à 0,95 €/L par l'EFS. Il pourrait peut-être être évité car il est également refait par l'EFS à la demande du LFB, au titre du contrôle qualité, sur un échantillonnage mensuel de 1000 dons.
- 4) La recherche des marqueurs sériques des virus HTLV I et HTLV II, n'est pas non plus obligatoire pour le plasma pour le fractionnement, contrairement aux produits sanguins labiles. L'argument était principalement épidémiologique avec le profil spécifique des départements d'outre mer, mais il n'y a plus de collecte du plasma dans les DOM (en raison de la législation européenne qui proscrit la collecte en zone Caraïbes) et ce virus est enveloppé (il est inactivé par la technique solvant détergent et éliminé par la nanofiltration). La recherche des marqueurs continue cependant à être demandée pour chaque don ce qui génère un coût de 2,99 €/l d'après l'EFS.
- 5) La recherche de la syphtilis est réalisée de manière analogue à celle effectuée sur les produits sanguins labiles. Elle ne correspond à aucune exigence européenne. Le coût est estimé à 0,16 €/L.
- 6) La recherche des marqueurs du paludisme pour le plasma pour le fractionnement est demandée uniquement en France, par analogie avec la qualification des PSL. D'après le LFB, les évaluations montrent que le risque résiduel pour les médicaments dérivés du sang serait très faible. La persistance de cette pratique provient d'une contradiction juridique entre le décret D.1221-14 et l'arrêté du 12 janvier 2009 sur les critères de sélection des donneurs de sang. L'EFS a saisi la DGS en avril 2009 pour mettre en adéquation la réglementation française. Mais ce point n'est pas traité à ce jour. Les coûts sont de 1,51 €/L.
- 7) La recherche des marqueurs de la maladie de Chagas est réalisée par quelques pays pour la qualification des produits sanguins labiles ; pour le plasma pour le fractionnement ces tests sont demandés uniquement en France, par analogie avec ceux qualifiant les produits sanguins labiles. Ce test n'est réalisé que sur les dons issus de donneurs exposés soit environ 3,5% des dons. D'après le LFB, les évaluations montrent que le risque résiduel pour les médicaments dérivés du sang serait très faible. Les coûts sont de 0,46 €/l.

- [243] **La déleucocytation** est imposée par la réglementation européenne¹⁰². Dans une étude belge en 2004, le coût de la déleucocytation, a été chiffré à 25,14€ supplémentaires par unité de concentrés de globules rouges coûtant à l'origine 67.85 €¹⁰³. La France a ajouté une obligation de déleucocytation plus poussée (moins de 10⁶ leucocytes résiduels par poche vs 10⁹) notamment en raison du risque lié au vMCJ^{104,105}. L'EFS estime ce coût lié à la « déleucocytation poussée à 10⁶ leucocytes résiduels » à 4,89 €/L.
- [244] **La biothèque** est imposée par la réglementation française. Les autres opérateurs ont été conduits également à constituer des biothèques ou des éléments de biothèque. L'EFS a obligation de conserver cinq ans tous les échantillons unitaires prélevés, soit plusieurs millions par an. Elle les conserve à 180° dans de l'azote liquide. Une seconde biothèque « permanente » reçoit 2% des échantillons retirés de la biothèque principale. Cet outil important pour les enquêtes d'hémovigilance pour l'Afssaps est coûteux et l'EFS s'interroge sur le bien fondé d'une conservation aussi longue et exhaustive. Les coûts de la biothèque, rapportés au seul plasma pour fractionnement sont estimés à 3,75 € par litre de plasma.
- [245] Cette liste n'épuise pas complètement le sujet. La position française en matière de rappel de lots des formes sporadiques de MCJ, développée plus haut en est un exemple.
- [246] **Au total**, il existe des facteurs de coûts liés principalement à une réglementation française allant au-delà des directives européennes pour le plasma destiné au fractionnement. Certains de ces éléments pourraient probablement être allégés, d'autres, maintenus si jugés souhaitables par la DGS dans une analyse coûts/avantages. Le coût lié aux exigences françaises de sécurité serait alors assumé en toute connaissance de cause par les acteurs de la transfusion

3.2. Coûts pour le LFB

- [247] L'EFS réalise pour le LFB 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, mais le LFB considère qu'ils sont nécessaires :
- 1) Le LFB a intégré le test génomique du VHA dans son contrôle qualité car ce virus nu et petit pourrait persister après les étapes de fabrication (2 études ont lié contamination VHA à médicaments dérivés du sang chez des hémophiles) ;
 - 2) Le LFB a intégré le test génomique du VHB dans son contrôle qualité. Le process d'inactivation virale est efficace sous réserve de seuils de présence du VHB suffisamment bas dans la matière première ;
 - 3) Le LFB a intégré le test parvovirus B19 dans son contrôle qualité bien que le virus soit non pathogène pour l'homme sauf exception ; le parvovirus est l'un des plus petits connus, mais il circule de manière agrégée et est stoppé par la nanofiltration ; il peut toutefois être pathogène chez les patients immunodéprimés (cas de certains hémophiles VIH ou VHC positifs) ; il y a eu

¹⁰² 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 mis 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.

¹⁰³ « Leucoréduction une mesure envisageable dans le cadre de la politique nationale de sécurité des transfusions sanguines » 2004, KCE Reports vol.4b, 70 p.

¹⁰⁴ Cf. partie 2 *supra*.

¹⁰⁵ Garantir un seuil résiduel de 10⁶ par poche implique l'ajout d'un filtre spécifique pour le plasma issu de sang total ; pour le plasma d'aphérèse, le filtre est monté sur les machines quasiment "en série" sur le parc mondial sauf "machines anciennes" ; toutes les machines FENWALL de l'EFS sont équipées ; il est nécessaire d'ajouter un filtre spécial sur les machines HAEMONETICS.

une demande des associations d'hémophiles pour introduire ce test ; tous les fractionneurs auraient introduit ce test dans leurs contrôles.

[248] L'EFS réalise l'essentiel de ces tests génomiques à la demande du LFB qui le rémunère en sus.

Annexe 3A : Médicaments dérivés du sang Eclairages internationaux sur la filière collecte- fractionnement-distribution

[249] Le marché mondial des produits plasmatiques représente plus de 10 Md\$ et a doublé en une dizaine d'années, porté principalement par la hausse des volumes (de l'ordre de 9% par an entre 1998 et 2008¹⁰⁶) et des prix des immunoglobulines (+30% entre 2006 et 2009)¹⁰⁷. La croissance en volume du facteur VIII plasmatique, confronté à la concurrence des produits recombinants, n'a été par comparaison que de 3,3% par an en moyenne entre 1998 et 2008 et celle de l'albumine de 1,3%¹⁰⁸.

1. UNE RESSOURCE PLASMATIQUE OBTENUE DANS DES CONTEXTES NATIONAUX TRES DIFFERENTS

1.1. Au cours des dix dernières années, 90% de l'augmentation des volumes collectés de plasma pour fractionnement est provenue d'aphérèse

[250] Le développement de la plasmaphérèse constitue la principale réponse à la croissance de la demande de plasma, comme l'illustre le tableau ci-dessous.

Tableau 41 : évolution de la collecte mondiale de plasma pour fractionnement

années	total	dérivé du sang		d'aphérèse	
	Millions de litres	Millions de litres	%	Millions de litres	%
2000	21,3	7,5	35,3%	13,8	64,7%
2009	30,5	8,4	27,7%	22,1	72,3%
évolution 2000-2009	9,2	0,9	10,1%	8,3	89,9%

Source : Baxter Bioscience, présentation lors de l'IPPC 2010 Berlin 16-17 mars 2010

¹⁰⁶ De 36.6 tonnes en 1998 à 88.5 tonnes en 2008, source MRB.

¹⁰⁷ Journal of Blood Service Management, Juillet 2009.

¹⁰⁸ Respectivement de 1663 à 2308 MUI pour le facteur VIII et de 427 à 488 tonnes pour l'albumine, source MRB.

1.2. *La plasmaphérèse américaine, très dominante, répond à la fois à la fois à la forte demande locale et à celle des pays non auto-suffisants, en particulier en Europe*

[251] 6,3 millions de litres de plasma ont été collectés pour fractionnement en Europe en 2008 (sur une population de plus de 800 millions d'habitants) dont 61% à partir de sang total et 39% par plasmaphérèse. Les Etats-Unis ont une collecte qui représente près du triple, 17,4 millions de litres (pour « seulement » 300 millions d'habitants environ), dont 88% obtenus par aphérèse et 12% à partir de sang total¹⁰⁹.

[252] Si l'on combine ces deux données, la part de l'aphérèse dans le plasma pour fractionnement collecté en Europe et aux Etats-Unis est de 75% et la part des Etats-Unis dans le plasma collecté par aphérèse est de 86%. D'autres sources¹¹⁰ indiquent que les Etats-Unis représentent 70% de la production mondiale de plasma d'aphérèse.

[253] Cet écart de production par tête très important entre l'Europe et les Etats-Unis a une double traduction en termes de consommation :

- une partie de la production américaine sert à couvrir les besoins de l'Europe, non auto-suffisante, en particulier ceux du Royaume-Uni (près de 690 000 litres exportés vers ce pays) ; 1,6 millions de litres de plasma entrent en Europe par les Pays-Bas et la France importe environ 65 000 litres. Le Canada est loin de l'autosuffisance et importe près de 300 000 litres de plasma américain.
- mais c'est aussi le reflet d'une consommation par tête, de médicaments dérivés du sang, nettement plus élevée aux Etats-Unis qu'en Europe. En 2005, la consommation d'immunoglobulines était supérieure à 110g pour 1000 habitants aux Etats-Unis ; selon les sources ce chiffre était à cette date compris entre 38g et 46g pour 1000 habitants¹¹¹ ou entre 29 et 58 g pour 1000 habitants¹¹² dans quatre grands pays européens (Allemagne, Royaume-Uni, France, Italie).

1.3. *En Europe même, les situations sont très contrastées*

[254] La quantité de plasma collectée localement et disponible pour fractionnement dépend essentiellement des niveaux de collecte de sang total et de plasmaphérèse. On peut très schématiquement établir les distinctions suivantes¹¹³ :

- l'Allemagne, et l'Autriche combinent un niveau élevé de dons de sang total avec un fort développement de la plasmaphérèse ;
- La Suède, le Danemark et la Belgique s'appuient principalement sur un niveau élevé de dons de sang total ;
- Les Pays-Bas compensent un niveau moyen de don de sang total par un fort développement de la plasmaphérèse ;
- En France et encore plus en Italie et en Espagne, le développement de la plasmaphérèse est trop limité pour compenser un niveau également moyen de dons de sang total.

[255] Ceci aboutit à des disparités très fortes dans les quantités de plasma collecté pour fractionnement : l'Autriche et l'Allemagne affichent plus de 30 litres pour 1000 habitants, tandis que la France se situe aux environs de 12 litres pour 1000 habitants, l'Italie et l'Espagne présentant des niveaux inférieurs.

¹⁰⁹ Source MRB. Le champ « Europe » porte sur 35 pays étudiés (incluant notamment la Russie et la Turquie).

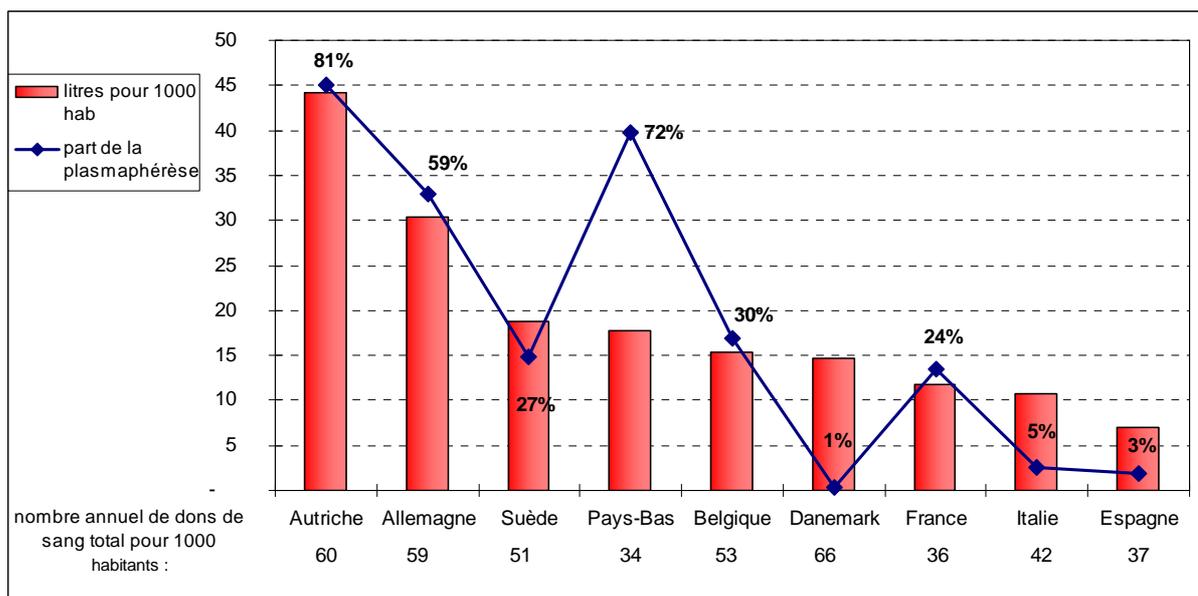
¹¹⁰ Journal of Blood Service Management, Juillet 2009.

¹¹¹ Review of Australia's Plasma Fractionation Arrangements, décembre 2006.

¹¹² Présentation du MRB – IPPC 2010, 16-17 mars 2010 Berlin (document en pièce jointe).

¹¹³ Les chiffres sont à prendre avec une certaine prudence compte tenu de la difficulté à disposer de données exhaustives et cohérentes pour l'ensemble des pays. Néanmoins, les grandes tendances qui s'en dégagent paraissent valides.

Graphique 15 : litres de plasma collecté pour fractionnement pour 1000 habitants et part de l'aphérèse dans les principaux pays européens



Source : MRB (EFS pour la France)

1.4. Au regard de l'autosuffisance, les situations nationales sont très variables et la situation globale de l'Europe paraît fragile

[256] Au plan international, la distinction en termes d'autosuffisance entre produits sanguins labiles et plasma destiné au fractionnement est nette. L'objectif d'autosuffisance stricte par pays est poursuivi en matière transfusionnelle pour les produits sanguins labiles. En revanche, pour les médicaments dérivés du sang, la situation est extrêmement variable. Le Royaume-Uni et l'Irlande représentent des cas extrêmes puisque la teneur en plasma collecté sur le territoire national des médicaments dérivés du sang qui y sont commercialisés est nulle, par décision prise suite à l'épidémie de vache folle à la fin des années 1990. Au Canada, l'objectif officiel est de couvrir 40% des besoins en immunoglobulines à partir de plasma canadien, à partir d'une situation où la couverture réelle est de 28% seulement, les 72% restants provenant de plasma collecté commercialement aux Etats-Unis¹¹⁴.

[257] Par rapport au groupe des pays intégralement déficitaires (Royaume-Uni, Irlande) l'autre extrémité du spectre en Europe est représentée par l'Allemagne et l'Autriche dont le plasma collecté localement excède largement les besoins nationaux.

[258] Dans un courrier du 19 août 2009 adressé à la Commission européenne, l'IPFA (International plasma fractionation association, regroupant les fractionneurs se déclarant sans but lucratif) estimait sur la base des données 2007 que le plasma collecté sans indemnisation des donateurs couvrait 70% des besoins de 15 pays de l'Union européenne (membres avant l'élargissement de 2004). A partir des chiffres cités par ce courrier, le complément obtenu de la collecte indemnisée permettrait d'atteindre un taux de couverture de l'ordre de 95%-100% selon le taux de rendement du plasma en immunoglobulines, suggérant une quasi autosuffisance théorique globale de l'Europe, pour l'année 2007 du moins.

¹¹⁴ Source : Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma ? KCE, 2009.

- [259] En pratique, cela signifierait donc qu'une partie substantielle du plasma collecté en Europe occidentale (principalement en Allemagne et en Autriche) est exportée en dehors de cette zone, puisque le Royaume-Uni couvre l'essentiel de ses besoins à partir de plasma américain.
- [260] La consommation d'immunoglobulines apparaît toutefois très dynamique dans la période récente dans certains pays d'Europe. En particulier en France, la consommation est passée de 58g pour 1000 habitants en 2005 à 79g pour 1000 habitants, soit une croissance de 36% en quatre ans. Surtout, les disparités restent considérables : l'Allemagne, pourtant principale productrice de plasma, ne consommait en 2008 que 36 g d'immunoglobulines pour 1000 habitants (au lieu de 28g en 2005), en Italie et en Espagne, la consommation atteignait 52g pour 1000 habitants. Au Royaume-Uni, elle a en revanche légèrement diminué de 48 à 46g pour 1000 habitants entre 2005 et 2008¹¹⁵.
- [261] Sachant que pour couvrir une consommation de 50g pour 1000 habitants il faut collecter environ 12 litres de plasma pour 1000 habitants, si l'on rapproche grossièrement les données de collecte du graphique ci-dessus des niveaux de consommation, l'autosuffisance théorique globale de l'Europe occidentale, fortement tributaire de la collecte germano-autrichienne, paraît de plus en plus fragile. **La France, à la consommation la plus élevée parmi les grands pays d'Europe et enregistrant une forte croissance, contribue sensiblement à cette fragilisation de l'autosuffisance européenne.**

1.5. Une « matière première » stratégique pour les fractionneurs

- [262] Contrairement à l'industrie pharmaceutique dont le développement repose sur la capacité à toujours découvrir ou produire de nouvelles molécules, l'industrie du fractionnement dépend exclusivement d'une unique ressource, le plasma sanguin. Elle s'apparente par cela davantage à une industrie de transformation de « matière première », même si, en aval, les débouchés médicaux de cette activité présentent des similitudes avec l'industrie pharmaceutique (développement de nouvelles formes galéniques, recherche de nouvelles indications pour les produits existants) et même si cette industrie pharmaceutique peut venir la menacer avec des technologies de substitution (produits biotechnologiques offrant une alternative aux produits sanguins, comme cela s'est observé avec les facteurs recombinants VIII et IX).
- [263] Plusieurs risques et limites pèsent sur l'accès des industriels du fractionnement à cette ressource :
- des chocs sanitaires peuvent se produire qui réduisent à néant les possibilités de collecte localement. C'est ce qui s'est produit au Royaume-Uni avec l'apparition d'un risque prion jugé trop élevé à partir du plasma national. Ces chocs peuvent aussi concerner l'appareil de production : c'est ce qui s'est produit à la fin des années 1990 avec la fermeture temporaire d'usines américaines ;
 - l'extension des capacités d'approvisionnement est complexe : des relations exclusives durables existent avec les organismes de collecte publics ou privés sans but lucratif, (*cf. infra*). Dans la plupart des pays européens, la collecte ne peut s'effectuer que sur la base de dons gratuits, sans indemnisation, ce qui en pratique conduit à de moindres niveaux de collecte que dans les pays où une indemnisation est possible (Etats-Unis surtout, mais également Allemagne et Autriche). Même là où le prélèvement indemnisé est possible, le coût et les délais d'extension des capacités de collecte peuvent constituer des goulets d'étranglement en cas de forte pression de la demande.

¹¹⁵ Présentation du MRB – IPPC 2010, 16-17 mars 2010 Berlin (document en pièce jointe).

- [264] Ces chocs et goulets d'étranglement potentiels sur l'offre de plasma peuvent contribuer au caractère cyclique du marché. En particulier, la forte croissance de la demande en immunoglobulines depuis une dizaine d'année, conjuguée à ces contraintes d'offre, s'est traduite aux Etats-Unis par une hausse continue des prix depuis 1999 et s'accélérait jusqu'en 2008 (le prix du litre est passé de 89 \$ à 150 \$ après huit ans de relative stagnation entre 1992 et 1999).
- [265] Outre ces aspects de rareté relative de la ressource, son coût « d'extraction » est également élevé : coûts d'acquisition, de sélection et de fidélisation des donneurs, coûts des équipements et des personnel de collecte, coûts des traitements sanitaires s'ajoutent. Au total, la « matière première » représente de 40 à 45% du coût total des médicaments dérivés du sang, alors que dans l'industrie pharmaceutique, ce chiffre est de 10% seulement¹¹⁶.
- [266] Sécuriser leur approvisionnement en plasma en quantité suffisante, d'une qualité répondant aux exigences des autorités sanitaires et à un coût compétitif constitue donc un enjeu majeur pour les industriels du fractionnement.

2. UN FRACTIONNEMENT DE PLUS EN PLUS CONCENTRE AUTOUR DE QUELQUES MULTINATIONALES DISPOSANT DE COLLECTE INTEGREE

2.1. Une industrie du fractionnement fortement restructurée au cours des quinze dernières années

- [267] Quatre sociétés privées à but lucratif de dimension multinationale se dégagent aujourd'hui comme les principaux acteurs mondiaux du fractionnement : Baxter (siège : USA), CSL (siège : Australie), Grifols (siège : Espagne) et Octapharma (siège : Suisse). Elles représentent 76 % du marché américain et 66% du marché européen. Un cinquième acteur, Talecris (siège : USA), dispose de 21% du marché américain. Baxter et CSL sont particulièrement dominantes puisqu'elles sont leaders aux Etats-Unis et en Europe et les seules multinationales à disposer d'une part de marché supérieure à 5% en Asie¹¹⁷.
- [268] L'Europe demeure le principal site mondial de fractionnement : en effet, si les Etats-Unis représentent le principal fournisseur de la « matière première » plasma et le principal débouché pour les médicaments dérivés du sang, ils ne concentrent que 26% des capacités de fractionnement contre 46% pour l'Europe¹¹⁸. Baxter et CSL disposent d'usines en Europe et d'importants flux de plasma américains sont exportés vers l'Europe pour y être fractionnés et réexportés sous forme de produits intermédiaires ou finis vers les Etats-Unis¹¹⁹.

¹¹⁶ Review of Australia's Plasma Fractionation Arrangements, (pp.60-61) à partir de données fournies lors du congrès international des protéines plasmatiques de mars 2006.

¹¹⁷ Source : LFB. Le marché asiatique reste plus fragmenté mais CSL en couvrait 15% en 2005 et Baxter 6%.

¹¹⁸ Données fournies par le LFB.

¹¹⁹ Il est ainsi intéressant de noter que les deux pays qui ont les plus forts niveaux de collecte plasmatique par habitants, l'Allemagne et l'Autriche, sont aussi les deux principaux importateurs européens de plasma américain, (respectivement 3,3 millions de litres et 3,0 millions de litres selon le MRB).

Tableau 42 : pays d'implantation des usines des principaux fractionneurs

BAXTER	Etats-Unis, Autriche, Italie, Belgique
CSL (CSL-Behring)	Etats-Unis, Allemagne, Suisse
TALECRIS	Etats-Unis
OCTAPHARMA	Autriche, France, Suède, Allemagne, Mexique
GRIFOLS	Etats-Unis, Espagne
LFB	France, Belgique (CAF-DCF)

Source : MRB (sauf LFB, de source LFB), rapports annuels

[269] Par ailleurs, à côté des deux multinationales européennes que sont Octapharma et Grifols, subsistent des opérateurs nationaux significatifs, publics ou privés, à but lucratif ou non : le LFB représente environ 11% du marché européen et d'autres fractionneurs tels que Biotest pour l'Allemagne, Kedrion pour l'Italie, BPL pour le Royaume-Uni et Sanquin pour les Pays-Bas peuvent être mentionnés.

[270] Cette situation résulte d'un important mouvement de concentration au cours des quinze dernières années. Quelles que soient les sources et les périmètres considérés, le nombre de fractionneurs s'est considérablement réduit entre le milieu des années 1990 et aujourd'hui : de 40 à 20 acteurs significatifs au plan mondial¹²⁰, de 14 à 9 sur le champ Europe – Etats-Unis¹²¹. Probablement peut-on considérer que le mouvement de concentration atteint ses limites aux Etats-Unis, suite au renoncement à la fusion entre CSL et Talecris sous la menace fédérale de procédures antitrust en 2009. Grifols a annoncé le rachat de Talecris en juin 2010.

[271] Une partie de cette concentration s'est réalisée à travers la cession par des opérateurs sans but lucratif de leurs capacités de fractionnement à de grands groupes internationaux. Ainsi, la Croix-Rouge suisse a cédé son usine de Berne à CSL en 2000 et plusieurs autres pays européens ont renoncé à maintenir certaines capacités de fractionnement locales trop éloignées de la taille critique (Finlande, Ecosse, Danemark).

[272] Ainsi, à côté d'Octapharma et de Grifols demeurent en Europe des acteurs nationaux de taille intermédiaire. Si la pression à la concentration devait se maintenir ou s'accroître, la question à laquelle pourraient être confrontés ces acteurs sera celle du choix entre une intégration accrue entre d'une part le secteur privé à but lucratif (Grifols, Octapharma, Kedrion, Biotest) avec d'autre part le secteur public (LFB, BPL) ou privé sans but lucratif (Sanquin), ou au contraire d'une consolidation parallèle et distincte des deux secteurs. Des coopérations existent d'ores et déjà entre Sanquin et le LFB, ce dernier disposant d'une participation minoritaire dans le fractionneur belge (CAF-DCF) détenu pour le reste par Sanquin.

¹²⁰ Source : Comment assurer l'autosuffisance de la Belgique en dérivés stables du plasma ? KCE, 2009.

¹²¹ Source : LFB.

2.2. Une intégration croissante en amont par l'acquisition de centres de collecte.

[273] Parallèlement à cette concentration, un mouvement d'intégration verticale s'est produit à partir de 2000, à travers l'acquisition de centres d'aphérèse américains par les fractionneurs. Les quatre principaux fractionneurs mondiaux disposent désormais de 69% des centres de plasmaphérèse aux Etats-Unis (soit 306 centres)¹²² et 94% de la collecte plasmatique américaine en aphérèse est contrôlée ou réalisée directement par des fractionneurs¹²³.

[274] Outre Baxter et CSL, ce mouvement d'acquisition de centres américains d'aphérèse a concerné les deux multinationales européennes, Grifols et Octapharma, mais également d'autres opérateurs européens de moindre importance : les autorités britanniques ont acheté 24 centres aux Etats-Unis pour alimenter le fractionneur national BPL (privé de sa ressource locale par le risque prion) ; le fractionneur allemand Biotest et le fractionneur italien Kedrion possèdent également des centres de plasmaphérèse aux Etats-Unis.

[275] Le mouvement a concerné également l'Europe puisque ces mêmes fractionneurs (Baxter, CSL, Octapharma, Biotest et Kedrion), à l'exception du britannique BPL et de Grifols (qui dispose du plasma espagnol), possèdent également plusieurs centres de collecte plasmatique, concentrés en Allemagne, Autriche, République tchèque et Hongrie.

3. ACCES A LA COLLECTE PLASMATIQUE « PUBLIQUE » ET CONCURRENCE ENTRE FRACTIONNEURS

[276] Malgré l'importance croissante prise par la collecte privée en aphérèse pour l'approvisionnement des fractionneurs, il serait erroné de considérer l'apport traditionnel que constituent les organismes de collecte publics ou privés à but non lucratif comme une simple ressource d'appoint. Comme indiqué ci-dessus, plus de 60% du plasma pour fractionnement collecté en Europe continue de provenir de don de sang total et ces collecteurs peuvent également développer l'aphérèse comme le montre l'exemple néerlandais.

[277] Les relations entre collecteurs et fractionneurs ainsi que leur rôle respectif en termes de distribution des médicaments dérivés du plasma peuvent prendre des formes très différentes selon les pays, avec des conséquences importantes sur la commercialisation des médicaments dérivés du plasma :

[278] * la collecte elle-même peut être plus ou moins unifiée. Elle est en général prise en charge soit par le système hospitalier, soit par des organismes de type « Croix-Rouge ». L'EFS en France et la fondation Sanquin aux Pays-Bas représentent des évolutions de ces systèmes vers des organismes monopolistiques spécialisés, publics ou privés non lucratifs. L'Allemagne présente *a contrario* un paysage diversifié mêlant des services de collecte publics hospitaliers ou territoriaux, la Croix-Rouge (à l'organisation elle-même relativement décentralisée), et des opérateurs commerciaux privés ;

[279] * pour obtenir le plasma ainsi collecté, les fractionneurs peuvent donc dépendre de la relation avec un seul collecteur national ou au contraire avec une diversité de collecteurs ;

[280] * les collecteurs peuvent eux-mêmes décider de confier leur plasma à un seul fractionneur ou à plusieurs fractionneurs ;

¹²² Source : « Source Plasma : future outlook », Michael Lamb, Journal of blood services management, vol.49, juillet 2009.

¹²³ Source : MRB.

[281] * les collecteurs peuvent céder leur plasma aux fractionneurs en laissant ces derniers commercialiser les médicaments qui en sont issus ou au contraire rémunérer les fractionneurs pour un travail de fractionnement à façon et récupérer les médicaments pour les commercialiser eux-mêmes. Aux Etats-Unis par exemple, le plasma collecté par la Croix-Rouge américaine a longtemps été fractionné à façon par Baxter qui lui restituait les produits finis. En 2005, la Croix-Rouge américaine s'est désengagé du marché des médicaments dérivés du sang et vend désormais son plasma à Baxter qui en dispose librement.

[282] Au total, la concurrence s'exerce donc potentiellement à plusieurs niveaux :

- entre fractionneurs pour l'accès à la ressource plasma ;
- entre distributeurs des médicaments (généralement les fractionneurs eux-mêmes mais pas dans le cas du travail à façon) pour l'obtention de parts des différents marchés hospitaliers nationaux.

[283] Face à ces multiples configurations possibles, chaque pays présente souvent un schéma particulier issu de son histoire et qui peut difficilement être décrit précisément en l'absence de données publiques sur la répartition du plasma entre collecteurs, entre fractionneurs puis sur les parts de marché des différents distributeurs de médicaments dérivés du sang.

3.1. La plupart des grands pays européens disposent d'un fractionneur historique entretenant une relation forte avec la collecte nationale

[284] Dans les pays qui disposent d'un opérateur traditionnel du fractionnement, on observe une relation forte entre ce fractionneur et le collecteur du plasma national. Ce fractionneur peut être :

- public (cas du LFB en France, de BPL au Royaume-Uni, avec la particularité que le plasma collecté par les autorités publiques l'est aux Etats-Unis),
- privé sans but lucratif (exemple de la fondation Sanquin aux Pays-Bas),
- à but lucratif (Grifols en Espagne, Kedrion en Italie, sur un modèle proche de Baxter aux Etats-Unis, CSL en Australie).

[285] Le LFB, BPL et Sanquin ont l'exclusivité du plasma collecté pour fractionnement (dans le cas de Sanquin, le fractionneur et le collecteur étant même confondu dans la même fondation). La mission n'a pu disposer de données, mais il semble que le plasma espagnol soit intégralement confié à Grifols et Kedrion est le partenaire de référence pour la collecte italienne.

[286] En Allemagne, il n'y a pas plus de collecteur unique que de fractionneur national et c'est le libre marché qui organise les relations entre les uns et les autres. Même dans ce cas, collecteurs et fractionneurs ont toutefois intérêt à établir des relations relativement durables : pour les collecteurs, afin de sécuriser leurs débouchés et pour les fractionneurs afin d'éviter d'avoir à gérer des variations fréquentes dans les dossiers d'autorisation de mise sur le marché qui comprennent la description de l'origine du plasma.

[287] Une relation d'exclusivité s'observe également dans des pays qui n'ont pas d'opérateur national du fractionnement. Le plasma qui y est collecté en surplus des besoins thérapeutiques transfusionnels est en général confié à un acteur unique du fractionnement. Par exemple, CSL fractionne le plasma danois, Octapharma les plasmas finlandais, suédois ainsi que le plasma acheté à l'étranger par le service irlandais de transfusion sanguine (le plasma irlandais n'est pas utilisé pour le fractionnement à l'instar du plasma britannique).

3.2. *Les conditions d'approvisionnement des hôpitaux nationaux en contrepartie de cet accès au plasma local varient selon les pays*

[288] En France, la contrepartie de l'accès exclusif du LFB au plasma français est l'obligation de le fractionner en priorité et de distribuer prioritairement sur le marché français les médicaments qui en sont issus. En revanche, les hôpitaux n'ont aucune obligation de s'approvisionner prioritairement auprès du LFB et appliquent le cadre réglementaire européen de la concurrence s'appliquant aux médicaments. Le fractionneur britannique BPL étant une composante du NHS (National Health Service), le cadre auquel il est soumis est probablement très similaire. La mission n'a pu rechercher précisément si les cessions de plasma national à Grifols et à Kedrion emportaient des exigences similaires de la part des autorités espagnoles et italiennes. Elle n'a pu disposer de visibilité non plus sur les conditions d'approvisionnement des pays nordiques qui font désormais reposer leur fractionnement sur des multinationales.

[289] L'Australie n'applique pas ce modèle européen de concurrence : le fractionneur historique, CSL, dispose de l'exclusivité du plasma australien, mais doit en contrepartie s'engager à le fractionner dans son usine australienne et à demeurer détenu par une majorité de capitaux australiens. En aval, les hôpitaux ont de leur côté l'obligation d'utiliser en priorité les produits fabriqués localement ; les produits importés ne sont fournis qu'en complément en cas de manque.

Annexe 3B : éclairages sur le poids de la plasmaphérèse dans la situation économique et financière de l'EFS

1. LA PLASMAPHERESE PESE LOURDEMENT SUR LE RESULTAT D'EXPLOITATION DE L'EFS

[290] La situation financière a déjà été analysée dans le cadre de la mission RGPP. La mission ne s'est donc pas livrée à de nouvelles investigations ni simulations approfondies, la problématique économique de l'EFS étant d'ores et déjà clairement identifiée. On en rappelle ici seulement les principaux constats.

[291] Sur la période 2004-2008 le chiffre d'affaires de l'EFS croît en moyenne de 4,75% par an mais ses charges de personnels augmentent presque au même rythme (+4,2% par an en moyenne), conduisant à une stabilité globale de l'excédent brut d'exploitation sur la période 2004-2008 autour de 50 M€. Le résultat net de l'EFS subit par ailleurs le poids des contentieux transfusionnel qui conduit à un léger déficit en 2008 (-2 M€).

[292] Selon le compte de résultat provisoire pour 2009, le résultat net serait positif essentiellement du fait d'un résultat exceptionnel nettement moins dégradé qu'en 2008. L'excédent brut d'exploitation progresserait légèrement en phase avec l'évolution du chiffre d'affaires et des charges de personnel.

Tableau 43 : Compte de résultat – soldes intermédiaires de gestion 2008-2009

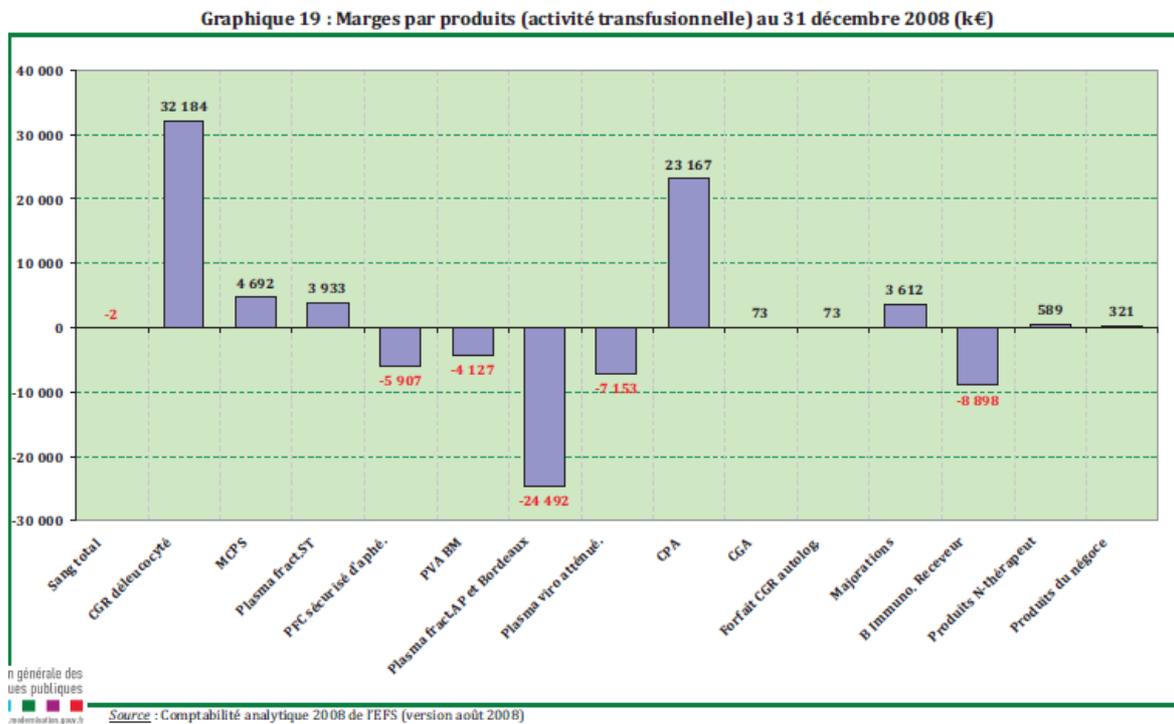
	2008		2009 (p)		2009/2008 évolution
	M€	structure	M€	structure	
Chiffre d'affaires	783,4	100,0%	809,5	100,0%	3,3%
Valeur ajoutée	481,2	61,4%	494,0	61,0%	2,7%
subventions d'exploitation	4,4		6,3		
impôts et taxes	6,0		5,7		
Charges de personnel	431,4	55,1%	445,2	55,0%	3,2%
Excédent Brut d'Exploitation	48,1	6,1%	49,4	6,1%	2,7%
Résultat d'exploitation	14,8	1,9%	8,6	1,1%	-42,0%
Résultat financier	1,5		0,5		
Résultat exceptionnel	-21,5		-3,2		
Résultat net (avant impôts)	-5,2	-0,7%	5,9	0,7%	
Résultat net (après impôts)	-2,0		6,3		

Source : EFS

[293] La structure financière est saine avec un taux d'endettement (dettes financières sur fonds propres) en baisse, n'excédant pas 8,5% fin 2008 et une trésorerie de fin d'année globalement stable sur la période 2004-2008 autour de 35M€.

[294] Cette situation est fragile du fait de très importants déséquilibres dans la contribution des différents produits de l'EFS à son résultat opérationnel¹²⁴ :

Graphique 16 : Extrait des documents RGPP



Source : Rapport RGPP sur l'EFS

[295] D'après la comptabilité analytique de l'EFS, plusieurs activités apparaissent fortement déficitaires. Ceci est vrai de l'ensemble des activités de plasmaphérèse :

- l'intégralité du plasma collecté à des fins transfusionnelles contribue négativement, pour 17M€, à la marge globale de l'EFS ;
- le plasma d'aphérèse destiné au fractionnement par le LFB contribue négativement, pour 24,5 M€, à la marge de l'EFS.

[296] C'est également le cas des activités d'immuno-hématologie receveur (IHR) et des activités autres que transfusionnelles (analyses biologiques, soins, thérapie cellulaire) dont la contribution négative est respectivement de - 8,9 M€ et -9,6 M€ en 2008.

[297] Au total, les activités à marge positive contribuent pour 68,6 M€ à la marge globale de l'EFS et les activités négatives pèsent pour 60,2 M€ sur cette marge. Celle-ci s'élève à 8,5 M€ en 2008 (résultat opérationnel analytique).

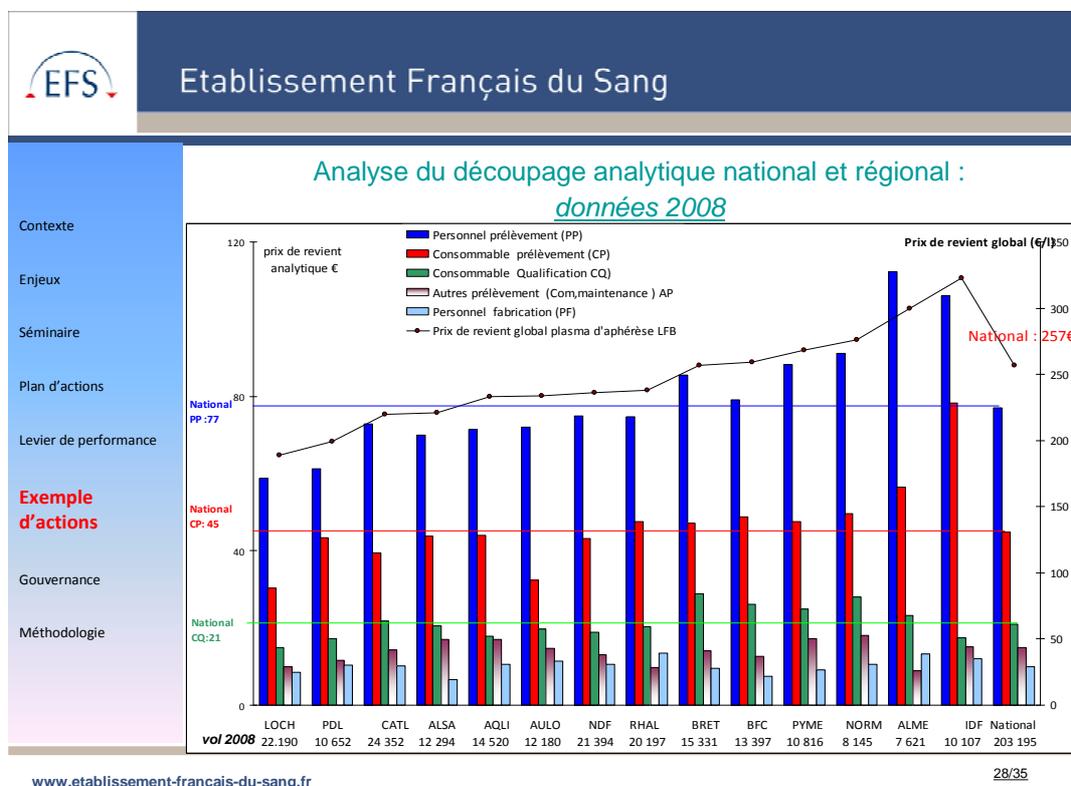
¹²⁴ Un autre facteur important de fragilité identifié par la RGPP, la charge croissante des contentieux, a été traité à l'occasion du projet de contrat de performance Etat-EFS.

[298] Même si elle n'est donc pas la seule à apporter une contribution négative au résultat d'exploitation de l'EFS, la situation de la collecte pour fractionnement est particulièrement préoccupante : si on tient compte de la marge dégagée sur le plasma de sang total (+3,9 M€), le plasma pour fractionnement dans son ensemble pèse négativement pour 20,6 M€ (soit un tiers environ du total des contributions négatives à la marge de l'EFS alors que le plasma pour fractionnement ne représente que 8% du chiffre d'affaires global de l'EFS) et, sans amélioration de l'efficacité de cette activité, ceci s'aggraverait dans la mesure où seul le développement de la plasmaphérèse permet de répondre aux besoins croissants de plasma pour fractionnement.

[299] Il convient toutefois d'être conscient que ces chiffres reposent sur des conventions comptables. Ainsi, le plasma de sang total est un sous-produit inéluctable du prélèvement qui vise prioritairement à obtenir des globules rouges. Son coût de revient pourrait donc être considéré comme marginal si l'intégralité des coûts de recrutement des donneurs et de collecte était affectée aux globules rouges. La marge sur le plasma de sang total serait alors nettement supérieure et celle sur les concentrés de globule rouge amoindrie en conséquence. Selon cette approche alternative, la marge globale sur le fractionnement pourrait être positive jusqu'à ce que la plasmaphérèse dépasse un certain seuil dans les volumes totaux. Ce n'est pas l'option retenue par la comptabilité analytique de l'EFS : considérant que le plasma de sang total a une valeur marchande qui se négocie au niveau mondial, ses commissaires aux comptes ont préconisé d'imputer des coûts de prélèvement. Cette imputation est effectuée au prorata de la valeur de vente de chacun des produits finis.

[300] La mission RGPP a également relevé des fortes disparités d'efficacité entre les différents établissements régionaux de l'EFS, le coût unitaire 2008 du plasma d'aphérèse s'échelonnant entre 189,4€/litre et 322,7€/litre.

Graphique 17 : Disparités régionales de prix de revient



Source : EFS

[301] En 2009, le coût de revient du plasma d'aphérèse s'est élevé à 255,5 €/litre d'après la comptabilité analytique de l'EFS, alors que le prix de vente moyen était de 110,9 €/litre (en tenant compte des plasmas spécifiques, anti-hépatite B et anti-tétanos, plus chers que le plasma non spécifique dont le prix de cession était de 105€/litre). Selon les informations dont a pu disposer la mission, le prix de cession actuel du plasma d'aphérèse au LFB, après le relèvement à 110 €/litre par l'arrêté du 9 mars 2010, se situerait sur la borne haute de la fourchette des tarifs internationaux.

2. L'AMBITION ET LES MOYENS D'UNE STRATEGIE DE REDUCTION DES COUTS DE LA PLASMAPHERESE A LONG TERME RESTENT A PRECISER

[302] On peut résumer les propositions quantitatives de gains d'efficacité formulées par la mission RGPP, sur les processus relatifs aux produits sanguins labiles, par trois points :

- réduire de 1% par an (de 3% sur trois ans) les coûts unitaires transfusionnels en réduisant d'un quart les écarts d'efficacité entre régions ;
- réduire de 15% les coûts de qualification biologique du don grâce à une mutualisation des plateaux ;
- accroître la productivité de la collecte, le potentiel de réduction des coûts étant estimé entre 20 et 40%.

[303] Le tableau suivant simule grossièrement l'impact de ces propositions sur le coût unitaire du plasma d'aphérèse, en faisant l'hypothèse que l'horizon visé par ces préconisations est de trois ans.

Tableau 44 : Simulation de l'impact des préconisations RGPP sur le coût unitaire du plasma d'aphérèse

2008 (euros par litre)		effort global 3% sur 3 ans	réduction de 15% du coût de qualification	réduction de 30% des coûts de collecte	Coûts à l'issue de ces actions	TOTAL réduction de coûts sur 3 ans	effort annuel moyen
Commun transfusionnel	14,5	-0,4			14,1	-3,0%	-1,0%
Prélèvement (1)	151,6	-4,5		-45,5	101,6	-33,0%	-12,5%
Qualification	33,1	-1,0	-5,0		27,2	-18,0%	-6,4%
Fabrication	16,5	-0,5			16,0	-3,0%	-1,0%
Autres (CQ, biothèque)	9,8	-0,3			9,5	-3,0%	-1,0%
Distribution (et pertes en)	4,3	-0,1			4,2	-3,0%	-1,0%
Support	26,9	-0,8			26,1	-3,0%	-1,0%
Total	256,8	-7,7	-5,0	-45,5	198,6	-22,6%	-8,2%

Source : Données EFS, préconisations RGPP, calculs IGAS

[304] On constate que la mise en œuvre sur trois ans de ces préconisations conduit à un effort annuel moyen de réduction des coûts de l'ordre de 8%. A la fin de la période le coût unitaire du plasma d'aphérèse a été réduit de 23% mais demeure donc proche de 200€/litre.

[305] L'EFS a de son côté fourni quelques simulations à la mission qui conduisent à des résultats très proches :

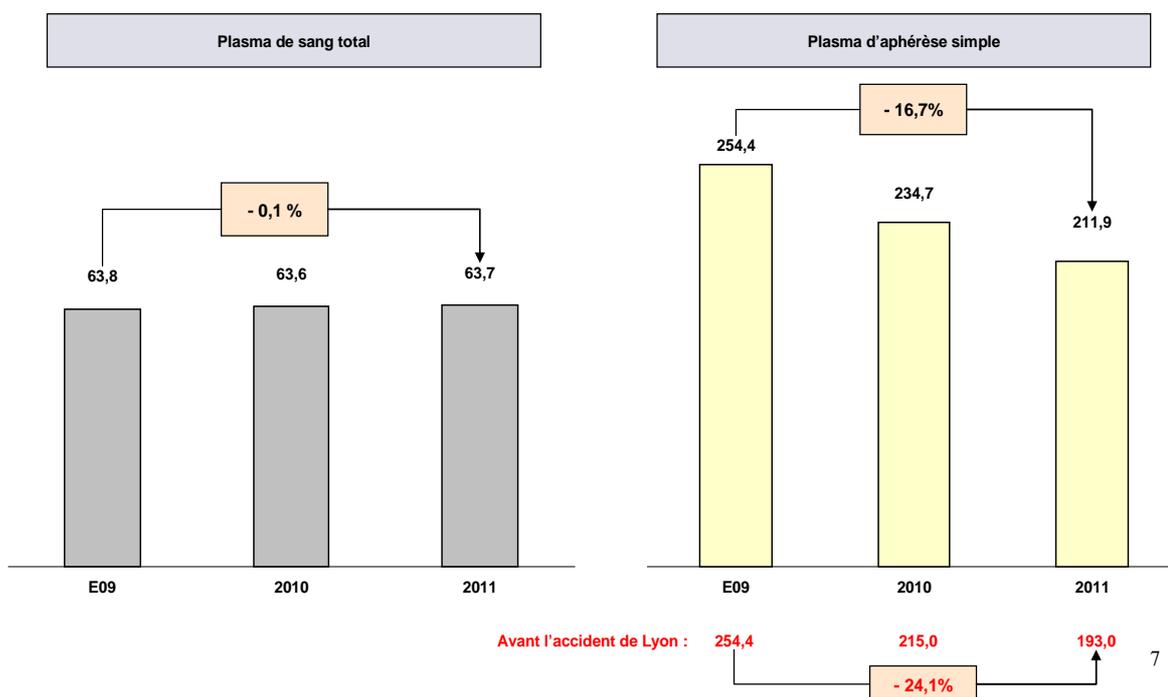
Graphique 18 : Evolution du coût de revient unitaire du plasma



- Le coût de revient du plasma de sang total se maintient grâce à l'augmentation du volume moyen par poche (+ 4,3% entre 2009 et 2011)
- Le coût de revient du plasma d'aphérèse simple passe de 254 €/L à 212 €/L, soit une baisse de 16,7%. La baisse prévue initialement était de -24,1%

Evolution des coût de revient

(2009 - 2011, €/ litre)



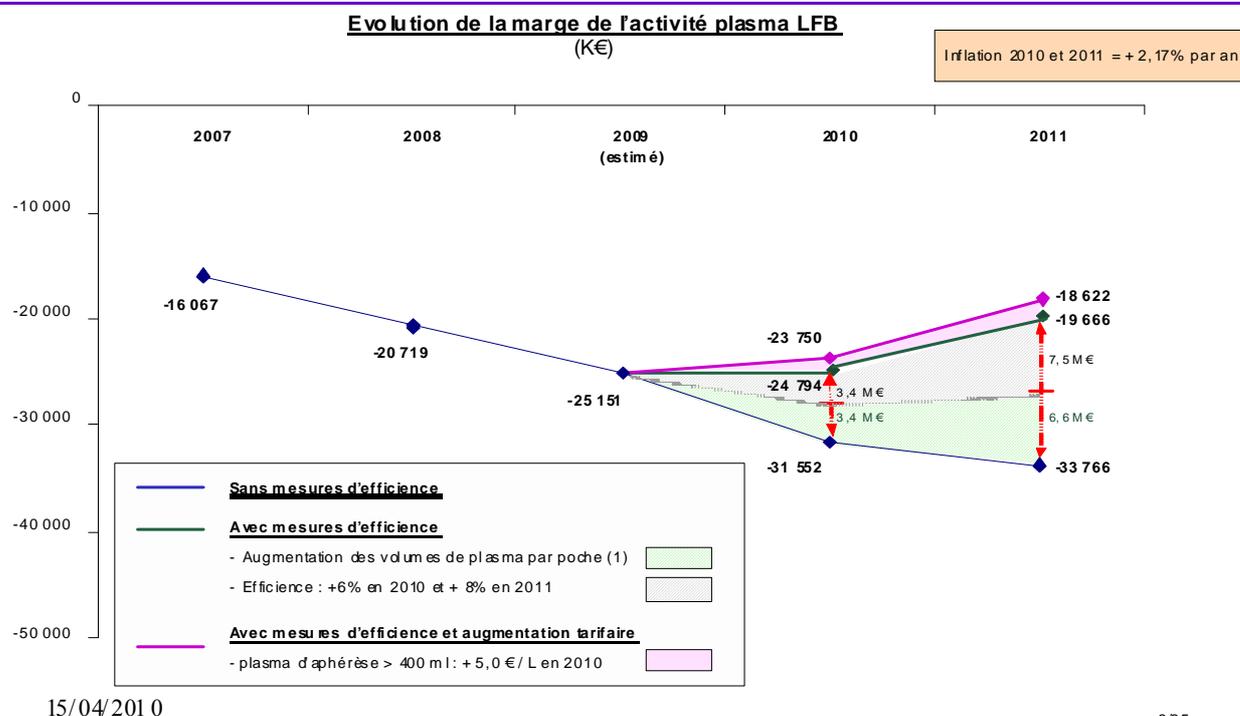
Source : EFS, document de travail, séminaire efficience 22 janvier 2010,

[306] Ces simulations reposent sur une augmentation du volume de plasma collecté par poche et sur des gains d'efficience annuels proches de ceux préconisés par la mission RGPP. A l'horizon 2011, après des efforts concentrés sur les deux années 2010-2011, le coût unitaire du plasma d'aphérèse serait de 211,9 €/litre. Avant la baisse des volumes prévus suite à l'accident de Lyon, cette simulation de l'EFS conduisait à un coût plus faible (193€/litre). Il est à noter que les hypothèses retenues dans cette simulation permettent de stabiliser la marge négative de la collecte pour fractionnement qui s'établirait à un niveau proche de 20M€ en 2011.

Graphique 19 : Evolution de la marge EFS sur le plasma pour fractionnement



- Les mesures d'efficience budgétées doivent permettre de gagner 6,8 M€ en 2010 et 14,1 M€ en 2011
- L'augmentation du tarif du plasma d'aphérèse va permettre de gagner 1,0 M€ en 2010 et 2011



6/35

(1) Plasma de sang total : 284 ml en 2010 et 290 ml en 2011 ; plasma d'aphérèse simple : 692 ml en 2010 et 720 ml en 2011

Source : EFS

[307] L'EFS a effectué d'autres simulations pour la mission. En particulier, la poursuite de l'augmentation du volume de plasma par poche (jusqu'à 806 ml) et une modification du taux d'encadrement des lits (passage de trois à quatre lits par infirmière), combiné à un effort de productivité de 8%, permettrait d'atteindre un coût unitaire de 173€/litre.

[308] La mission tire deux conclusions principales de ces travaux et de ses échanges avec l'EFS :

- la réflexion de l'EFS est avancée sur un ensemble de mesures d'efficience, permettant en particulier l'augmentation du volume par poche pour atteindre un niveau conforme aux limites européennes en la matière. Combiné à la mutualisation des plateaux de qualification, ce plan d'action vise à rendre atteignable une cible de réduction du coût unitaire du plasma d'aphérèse de l'ordre de 20% à 25% par rapport à 2008 pour le ramener à un niveau d'environ 190-200€/litre à l'horizon 2011-2012 (le passage à un taux d'encadrement de quatre lits par infirmière étant une option considérée comme non entérinée à ce stade) ;
- sur le prélèvement, ces actions indispensables consistent à améliorer l'efficience des modes d'intervention existant. La question d'une évolution plus structurante de la collecte, dans la répartition de ces modalités (mobile ou en site permanent), de ces zones (rurales/urbaines) du public visé, n'est pas traitée en elle-même par ce plan d'action.

[309] Sans minimiser aucunement l'intérêt et l'ampleur du travail nécessaire pour atteindre un coût unitaire du plasma d'aphérèse située autour de 190-200€/litre, la mission estime qu'il ne peut s'agir que d'une étape. Le maintien d'un écart encore aussi important avec le prix international du plasma d'aphérèse ne peut être considéré comme satisfaisant à long terme, même s'il permettait de stabiliser la contribution négative de la plasmaphérèse au résultat d'exploitation de l'EFS en 2011 :

- même si un ralentissement de la croissance de la demande en médicaments dérivés du sang est en cours et pourrait se prolonger quelques années, cette croissance demeure positive. Elle pourrait en outre accélérer fortement après 2012 sous l'effet des extensions d'indication des immunoglobulines, en particulier à la maladie d'Alzheimer (*cf. Partie I*). La stabilisation de la marge négative de l'EFS sur la plasmaphérèse ne serait donc que temporaire et risque d'occulter le risque qu'un tel déséquilibre financier ne tende à s'accroître à nouveau après 2012 ;
- l'existence même d'une marge négative de cette ampleur n'est pas satisfaisante en termes de finances publiques puisqu'elle implique que l'équilibre global de l'EFS est atteint par des marges positives sur d'autres produits du fait de tarifs élevés payés par les hôpitaux et financés *in fine* par l'assurance maladie.

3. LE SURCÔUT POTENTIEL DE LA COLLECTE ETHIQUE NE PEUT EXPLIQUER L'ESSENTIEL DE L'ECART AVEC LE PRIX INTERNATIONAL DU PLASMA D'APHERESE

[310] Face à ce constat du maintien d'un important écart entre le coût cible du plasma d'aphérèse (de l'ordre de 200€/litre fin 2011 et son prix de marché international (près de deux fois moindre), la mission estime nécessaire de s'interroger sur l'existence de facteurs structurels de surcoût et sur les leviers d'action possible sur ces facteurs structurels.

[311] Plusieurs questions peuvent être identifiées :

- quelle part du surcoût résiduel est éventuellement due à des exigences particulières que l'EFS subit ou s'impose elle-même ? encadrement médical, nombre de lits par infirmière, procédures de réhydratation des donneurs... ?
- quelle part de ce surcoût est éventuellement liée à une organisation de la collecte trop sous-optimale (coûts relatifs collecte mobile/fixe, coût de recrutement des donneurs et fidélité/fréquentation, lieux de collecte inadaptes, plages horaires inadaptes ...) ?
- quelle part de ce surcoût est inhérente au caractère bénévole et gratuit du don ?

[312] Il est évidemment très difficile de répondre précisément et à ces questions et de distinguer de façon incontestable la part des différents facteurs. Ceci supposerait de pouvoir procéder à un étalonnage approfondi de la structure des coûts de différents acteurs représentatifs de la collecte bénévole et rémunérée au plan international, ce qui était nettement au-delà des possibilités d'investigation de la mission. Celle-ci ne prétend donc pas avoir collecté davantage que quelques indices permettant d'apprécier très grossièrement les ordres de grandeur de certains de ces facteurs.

[313] Ces indices sont issus des entretiens que la mission a menés auprès de représentants de la Croix-Rouge allemande de la zone Bade-Wurtemberg-Hesse ainsi que de Sanquin, la fondation néerlandaise en charge de la collecte et du fractionnement. La mission a également pu consulter une étude effectuée pour le compte du Ministère de la santé néerlandais¹²⁵ procédant à un étalonnage de cinq pays dont la France. L'EFS a fourni une estimation du coût de certaines exigences spécifiques à la France.

¹²⁵ Etude du cabinet Plexus : Europese benchmark kort houdbare bloedproducten, 20 août 2009. <http://www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/kamerstukken/2009/08/20/europese-benchmark-kort-houdbare-bloedproducten.html>. Les pays étudiés étaient les Pays-Bas, la Finlande, l'Irlande, la France et la Belgique (Wallonie uniquement). L'EFS a pu obtenir en tant que participant à l'étude une version en anglais présentant les résultats pour la France, en cours d'analyse.

3.1. *Le coût du caractère éthique de la collecte ne peut servir de justification générale au surcoût constaté à l'EFS*

[314] L'existence d'un surcoût lié au caractère éthique de la collecte éthique est parfois avancée pour justifier l'impossibilité qu'il y aurait pour les collecteurs éthiques à viser des coûts comparables à ceux des collecteurs commerciaux privés. La mission a cherché à tester la validité de cette affirmation, plusieurs éléments pouvant conduire à une appréciation inverse :

- « l'indemnisation » des donneurs à un coût. En Allemagne, selon les différentes informations recueillies, « l'indemnisation » ne serait pas inférieure à 15€ par prélèvement, ce qui représente environ 20€/litre. C'est tout à fait conséquent, puisque que cela représenterait donc au minimum 20% du coût du prélèvement, si on l'estime à 100€/litre (en laissant alors une faible marge par rapport au tarif auquel ce litre est vendu). En contrepoint, la promotion du don a elle-même un coût. L'EFS le chiffre à environ 15€/litre de plasma d'aphérèse. Les réseaux de collecte « indemnisée » ont probablement des coûts publicitaires également, quoiqu' inférieurs au coût de la promotion du don éthique ;
- la Croix-Rouge de Bade-Wurtemberg Hesse a indiqué à la mission produire du plasma d'aphérèse à un coût permettant de dégager une marge par rapport à un tarif de 100€/litre¹²⁶ ;
- qu'il s'agisse des réseaux Croix-Rouge ou des partenariats entre organismes publics de collecte et associations de donneurs, la collecte éthique bénéficie de l'apport gratuit de bénévoles, ce qui n'est pas le cas des réseaux commerciaux privés de collecte rémunérée. Toutefois, l'activité des bénévoles porte surtout sur le don de sang total. La Croix-Rouge allemande a indiqué qu'il n'y avait pas de bénévoles dans les centres de plasmaphérèse.

[315] Le fondement d'un avantage économique des collecteurs qui « indemnisent » les donneurs réside dans la capacité à obtenir un meilleur taux d'utilisation des lits de collecte. La programmation des rendez-vous et le respect strict de ces rendez-vous seraient largement facilités par l'incitation que représente « l'indemnisation » et permettrait donc d'optimiser le recours aux équipements et au personnel. Au plan théorique cet argument paraît recevable. En pratique, l'étude commanditée par le Ministère néerlandais de la Santé a calculé un taux d'occupation des capacités de collecte dans les cinq pays examinés : dans aucun de ces pays, qui pratiquent tous la non-rémunération des donneurs au sens du Conseil de l'Europe, ce taux ne dépassait 41%. Il est à noter qu'il porte sur les capacités de collecte de l'ensemble des produits sanguins labiles et pas seulement sur les capacités de collecte par plasmaphérèse.

[316] Compte tenu du faible nombre de pays étudiés, de la difficulté à réunir de tels chiffres et plus encore à les comparer, ce constat est à prendre avec prudence (il n'est notamment pas cohérent avec l'estimation par l'EFS de ses propres taux d'occupation des lits, *cf. infra*). Par ailleurs, on peut supposer le taux d'occupation des lits de plasmaphérèse est supérieur à ce chiffre car, s'agissant d'un prélèvement fréquent, il se prête à la fixation de rendez-vous et le taux de remplissage des lits est donc probablement moins aléatoire que pour la collecte de sang total.

[317] Concernant l'EFS, une enquête de 2005 menée auprès des établissements régionaux conduisait à estimer, sur la base de temps théoriques d'activité d'infirmières, un rendement de 55% par rapport à la production maximale possible, ce qui se rapproche d'une estimation de taux d'occupation des lits. Sur la base d'enquêtes complémentaires, l'EFS estime que ce ratio pourrait désormais atteindre 66%.

¹²⁶ Toutefois, la Croix-Rouge de Bade-Wurtemberg-Hesse ne pratique que très peu de plasmaphérèse, l'essentiel du plasma collecté par ce procédé dans le réseau de la Croix-Rouge allemand l'étant dans la zone orientale du pays. Tout dépend donc des imputations de coût issues de la comptabilité analytique, que la mission n'a pu consulter, ainsi que des modalités concrètes de collecte dans cette zone où la Croix Rouge est en concurrence avec les réseaux commerciaux privés (nombre de lits par infirmières, niveau de rémunération du personnel, politique de recrutement des donneurs).

- [318] Sans chercher à établir de façon incontestable un potentiel « surcoût éthique », il peut être intéressant de tenter d'illustrer ce qu'il pourrait représenter sous certaines hypothèses.
- [319] Pour l'EFS, les coûts de collecte hors consommables (puisque ce dernier poste varie directement selon la quantité prélevée) représentent environ 40% du coût unitaire complet du plasma d'aphérèse, soit environ 100 €/litre. Cela permet de simuler ce que représenterait un surcoût éthique matérialisé par une sous-occupation relative des lits par rapport à un collecteur non éthique.
- [320] Ainsi, si la sous-occupation relative incontournable des lits était de 25% (par exemple un taux d'occupation de 66% au lieu de 88% retenu comme hypothèse pour les collecteurs qui indemnisent les donneurs), cela représenterait pour l'EFS un surcoût d'environ 25€/litre, soit 10% de son coût complet du plasma d'aphérèse. Par rapport à un coût unitaire de référence de 100€/litre, cela représente un surcoût d'environ 25%.
- [321] Ce chiffre est à prendre comme un majorant :
- Il faudrait en déduire le surcoût net pour les collecteurs non éthiques de l'indemnisation des donneurs, après prise en compte du coût pour les collecteurs éthiques de la promotion du don ;
 - il est obtenu à partir des coûts 2008 de l'EFS, qui sont trop élevés puisque la RGPP a mis en lumière 20 à 40% de gains d'efficience possible sur la collecte ;
 - Il n'est pas évident qu'un tel niveau de sous-occupation relative des lits chez les collecteurs éthiques constitue une fatalité. Une gestion rigoureuse des plannings associée à des modes de relation personnalisés avec les donneurs (programmation des rendez-vous, relance téléphonique) peut sans doute en réduire l'ampleur, même si une telle gestion a elle-même un coût.
- [322] Une telle simulation est évidemment très grossière, mais elle suggère que **le surcoût potentiel lié au caractère éthique de la collecte (qu'il reste à démontrer) ne pourrait expliquer l'intégralité de l'écart résiduel entre le coût unitaire du plasma d'aphérèse de l'EFS après les mesures d'efficience prévues (190-200€/litre) et le tarif international de ce plasma (100 €/litre environ).**
- [323] L'écart de coût avec les collecteurs privés non éthiques provient donc également d'autres facteurs.

3.2. L'organisation du réseau de collecte EFS paraît en décalage avec les besoins d'une plasmaphérèse efficiente

- [324] Au sein des cinq pays¹²⁷ de l'étude effectuée pour le ministère néerlandais, la France n'apparaît pas comme le pays le plus mal positionné en termes de coût. Ceci est en particulier dû à un niveau de coûts indirects relativement modéré. En revanche, les coûts directs en France semblent relativement élevés et ceci est particulièrement vrai pour la plasmaphérèse¹²⁸. Ces résultats sont intéressants, mais il convient de garder en tête que pour la réponse aux besoins croissants de plasma, l'EFS n'est pas en concurrence avec les autres collecteurs éthiques nationaux, mais bien avec les réseaux privés de collecte non éthique qui doivent assurer la rentabilité de leur plasmaphérèse par rapport à un tarif proche de 100€/litre.

¹²⁷ Rappelons que les autres pays concernés, Finlande, Irlande, Belgique (Wallonie) et Pays-Bas n'incluent pas de pays de population comparable à la France et que l'Irlande n'envoie pas de plasma collecté localement au fractionnement.

¹²⁸ La version néerlandaise de l'étude présente le coût du panier de PSL selon la structure du marché néerlandais, qui comprend plus de plasmaphérèse qu'en France, et la France y est moins bien positionnée que dans la version de l'étude dont dispose l'EFS où le coût du panier est présenté selon la structure du marché français.

- [325] L'organisation d'une collecte sûre et efficace de produits sanguins est en effet devenue une activité économique stratégique : des opérateurs privés se sont spécialisés dans ce métier, soit indépendamment des fractionneurs (en particulier en Allemagne et en Autriche), soit au sein de ceux-ci.
- [326] La mission ne s'est pas penchée en détail sur les conditions qui permettent à ces collecteurs d'atteindre leur niveau d'efficacité, mais les échanges avec la Croix-Rouge allemande, qui revendique une efficacité comparable et avec Sanquin, qui a massivement développé la plasmaphérèse aux Pays-Bas, donnent quelques pistes. Celles-ci suggèrent quelques facteurs d'efficacité :
- une collecte en site fixe ;
 - une collecte en site urbain (avec une capacité de mobilisation des donneurs meilleure dans des villes moyennes plutôt que dans les grandes métropoles) ;
 - une capacité d'attirer les donneurs à des horaires (y compris le soir, le week-end) et dans des lieux (centres commerciaux...) pratiques pour eux, avec une attention majeure portée à l'accueil et aux relations personnalisées.
- [327] Or la collecte française se caractérise plutôt par l'importance de la collecte mobile en milieu rural et l'implantation de sites fixes, en particulier dans des locaux de type hospitaliers.
- [328] Ce décalage de l'organisation française avec les pratiques des collecteurs privés commerciaux explique probablement également une partie significative des surcoûts de l'EFS, liés à une moindre capacité de maximisation de l'occupation de ses lits de plasmaphérèse.

3.3. Les autres facteurs de surcoût

- [329] La partie II et notamment l'annexe 2 récapitulent les exigences qui sont spécifiques à la France dans le processus de qualification des dons.
- [330] Une utilisation inappropriée des différentes professions dans le processus de collecte est probablement une source de surcoûts importants pour l'EFS (*cf. annexe 1B illustrant les pratiques allemandes et néerlandaises*).