

N° 357463

Société Maco Pharma

1^{ère} et 6^{ème} sous-sections réunies

Séance du 2 juillet 2014

Lecture du 23 juillet 2014

CONCLUSIONS

M. Alexandre LALLET, rapporteur public

La production de plasma à finalité transfusionnelle, dont l'Etablissement français du sang a, à l'heure où nous parlons, toujours le monopole, suppose de le sécuriser, c'est-à-dire de prévenir la prolifération d'agents infectieux. Deux grandes méthodes de sécurisation sont utilisées : la sécurisation par quarantaine et la viro-atténuation par traitement physico-chimique. Cette seconde méthode peut elle-même emprunter trois techniques : le solvant-détergent, en cause dans l'affaire Octapharma – c'est le plasma SD ; l'amotosalen, technique la plus récente – c'est le plasma IA - et, depuis mars 2008, l'adjonction de bleu de méthylène, dont il sera plus particulièrement question ici. C'est le plasma BM.

Estimant que cette dernière technique pouvait présenter ou, à tout le moins, laisser subsister un risque sanitaire sans garantir la qualité du produit, le directeur général de l'AFSSAPS a décidé en octobre 2011 de supprimer le plasma BM de la liste des produits sanguins labiles pouvant être distribués et délivrés à des fins thérapeutiques par l'EFS, ce à compter du 1^{er} mars 2012.

La société Maco Pharma a fait directement les frais de cette décision. Elle commercialise en effet le seul dispositif médical utilisé par l'EFS pour produire du plasma par bleu de méthylène. Ce dispositif, appelé « Theraflex MB – Plasma », consiste en une poche transparente, qui, une fois remplie de bleu de méthylène, est censée, sous l'effet de la lumière, neutraliser le développement d'agents pathogènes. La société vous demande d'annuler la décision d'octobre 2011 et le rejet de son recours gracieux¹.

Le directeur général de l'AFSSAPS n'avait pas à consulter préalablement la Commission nationale d'hémovigilance. En vertu de l'article R. 1221-28 du code de la santé publique, celle-ci a pour mission de donner un avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les

¹ On remarquera que la mesure litigieuse consiste, de manière radicale, à supprimer le plasma BM de la liste des produits sanguins labiles pouvant être distribués à des fins thérapeutiques, prévue à l'article L. 1221-8 du code de la santé publique. Or l'article L. 1221-10-1 du même code permet à l'ANSM de suspendre ou d'interdire l'utilisation des produits sanguins labiles dans l'intérêt de la santé publique. Nous comprenons toutefois que cette dernière disposition se rapporte à des stocks de produits déterminés, et non au procédé de fabrication de ces produits dans son principe.

« mesures *prises* ou à prendre pour prévenir la survenance ou la répétition de tout incident ou effet indésirable ». Cette formule renvoie à un rôle général de conseil, notamment *a posteriori*, mais ne subordonne pas la légalité des décisions modifiant la liste des produits sanguins labiles à la consultation préalable de cette commission. L'article L. 1221-8 du même code se borne d'ailleurs à prévoir une consultation de l'EFS.

La société ne peut pas plus utilement soutenir que la décision aurait dû être précédée d'une évaluation conjointe du Theraflex avec elle, conformément aux dispositions de l'article R. 5212-20 du même code. Cette obligation ne pèse sur le directeur général de l'AFSSAPS que lorsque lui a été signalé un incident « *mettant en cause* » un dispositif médical, en vue de l'éventuelle suspension de sa fabrication ou de sa commercialisation. En l'occurrence, si la mesure a pour effet collatéral de priver le dispositif Theraflex de tout intérêt en France, sans préjudice d'ailleurs de son éventuelle exportation, elle a pour seul objet d'interdire le plasma viro-atténué par bleu de méthylène, c'est-à-dire le « produit fini », qui procède de manipulations multiples et fait intervenir d'autres matériels médicaux susceptibles d'être à l'origine des risques sanitaires identifiés. Elle a été prise dans le cadre du dispositif d'hémovigilance portant sur le plasma lui-même, et non à la suite d'un signalement portant sur le Theraflex au titre du dispositif dit de matériovigilance. Ce dernier n'a donc pas été « mis en cause » au sens de l'article R. 5212-20.

Pour la même raison, il ne peut être reproché au directeur général de l'AFSSAPS de ne pas avoir procédé à des expérimentations préalables du Theraflex pour déceler d'éventuels effets indésirables. Ces expérimentations, prévues à l'article R. 5211-22, visent à garantir que le dispositif médical répond aux exigences essentielles de sécurité et de santé. Selon l'article R. 5211-17, elles sont menées au moment de la certification de conformité du produit, préalablement à sa mise sur le marché. En l'espèce, l'AFSSAPS n'a pas suspendu ou interdit la commercialisation du Theraflex et, l'aurait-elle fait qu'aucune disposition n'imposait, à notre connaissance, de procéder aux mêmes expérimentations que celles qui ont précédé la certification.

Nous en venons au moyen, très étayé, tiré de l'erreur d'appréciation qu'aurait commise l'AFSSAPS sur l'existence d'un risque justifiant la radiation du plasma viro-atténué par bleu de méthylène. Votre contrôle ne peut qu'être restreint sur ce point, comme l'a d'ailleurs rappelé l'ordonnance du juge des référés du Conseil d'Etat qui a rejeté la demande de suspension, faute de moyen propre à créer un doute sérieux en l'état de l'instruction (ordonnance du 10 avril 2012). Outre la grande technicité de la matière, il faut bien voir qu'il n'y a ni droit, ni critère d'inscription sur la liste des produits sanguins labiles autorisés : c'est à l'AFSSAPS de définir la stratégie nationale en la matière afin de garantir la disponibilité du plasma transfusionnel, ce qui relève d'un choix largement discrétionnaire. Conformément à votre jurisprudence, vous devez aussi tenir compte des « *précautions qui s'imposent en matière de santé publique* », qui conduisent à accorder le bénéfice du doute à l'autorité sanitaire, tout particulièrement dans le domaine du sang et de ses composants.

La mesure litigieuse est expressément motivée par deux considérations cumulatives :

- D'une part, la fréquence, plus élevée pour le plasma BM que pour les principaux autres plasmas, de réactions allergiques sévères sur la période 2005-2010 ;

- D'autre part, des écarts importants de concentration en fibrinogène dans le plasma produit par les différents établissements de transfusion sanguine relevant de l'EFS, avec, pour certains, des concentrations très faibles témoignant, selon la décision, d'une « difficulté de maîtrise du procédé de fabrication de ce plasma ». Précisons que le fibrinogène, aussi appelé facteur 1, est une protéine qui, sous l'effet d'une enzyme appelée thrombine, permet la coagulation du sang en cas d'hémorragie. Il s'agit donc d'une substance indispensable en cas de transfusion de plasma, qui détermine en grande partie la qualité du produit.

Sur le premier point, il ressort des données de l'ANSM, issues des travaux de la commission nationale d'hémovigilance, que l'utilisation de plasma BM a donné lieu à la déclaration d'épisodes allergiques graves plus nombreux que pour d'autres plasmas. La société estime toutefois que la différence n'est pas statistiquement significative, et critique la méthodologie employée par l'Agence. Répondant aux récriminations de la requérante, l'Agence l'explique dans ses écritures. Nous ne sommes pas convaincu, à l'analyse, que cette méthodologie soit biaisée. La prise en compte des données d'hémovigilance des plasmas utilisés sur la période 2005-2007 apparaît pertinente pour apprécier l'innocuité relative du plasma BM, quand bien même ce dernier n'a lui-même été utilisé qu'à compter de mars 2008. Il est logique, compte tenu de la faible occurrence des effets indésirables, que l'Agence se soit basée sur une période longue. La contre-expertise commanditée par la société, qui conclut à une différence non significative sur la seule période 2008-2011, est, elle, plus contestable de ce point de vue, d'autant que l'année 2011 a été marquée par un problème spécifique et bien identifié concernant le plasma SD utilisé à Bordeaux. Le regroupement de deux types de plasma alternatifs auquel a procédé l'Agence n'est guère critiquable dès l'instant où ces derniers présentaient la même fréquence d'anomalies. Enfin, si l'échelle de sévérité et d'imputabilité des allergies a été revue en cours de période, un reclassement a été effectué, sans qu'on puisse déceler un biais statistique majeur dans cette opération. Signalons aussi que l'étude de l'ANSM a fait l'objet d'une publication scientifique, dont la seule critique émane d'experts ayant déclaré un conflit d'intérêts avec Maco Pharma. Au total, le surcroît d'effets indésirables graves signalés en cas d'utilisation du plasma BM, y compris un décès en septembre 2008, nous paraît avéré, même si le dossier - en particulier, une étude de 2013, fait ressortir une baisse tendancielle des épisodes allergiques qui évoque une courbe d'apprentissage des établissements de transfusion sanguine. L'Agence aurait pu privilégier une surveillance accrue plutôt qu'une interdiction, mais on ne peut pas lui reprocher de s'être fondée sur des éléments erronés².

S'agissant du second motif, la société élève essentiellement quatre critiques, qui ne nous paraissent pas fondés :

- En premier lieu, elle remet en cause l'exploitabilité des données résultant du contrôle de qualité externe mené par la direction des laboratoires et des contrôles de l'ANSM, en raison du faible nombre de lots étudiés. Mais l'Agence s'est principalement fondée sur les données de contrôle qualité de l'EFS, qui porte sur un échantillon bien plus important ; elle admet tout à fait que la fiabilité des

² On notera d'ailleurs que l'ANSM reconnaît elle-même qu'une amélioration a pu résulter en 2011 du changement de fournisseur de bleu de méthylène par la société Maco Pharma, à la demande de l'Agence.

données de son contrôle de qualité externe est plus discutable, mais précise que celles-ci ont surtout servi à corroborer les éléments fournis par l'EFS.

- En deuxième lieu, la société soutient que les données ne montrent pas une meilleure qualité du plasma IA par rapport au plasma BM, au contraire. Mais les données sur lesquelles la société se fonde sont, ici, précisément celles dont elle critique l'exploitabilité, et l'ANSM indique qu'une telle comparaison est prématurée compte tenu de l'utilisation plus récente et plus limitée du plasma IA. En outre, l'Agence ne s'est pas fondée sur cette comparaison ; elle a seulement constaté des écarts importants entre sites de l'EFS quant au taux de fibrinogène avec, dans de nombreux cas, un taux inférieur au seuil communément admis, et d'ailleurs officialisé en 2012, de 2 g/L. Le moyen de rupture d'égalité soulevé incidemment sur ce point ne peut prospérer : à supposer qu'il soit de meilleure qualité ou de qualité équivalente, le plasma BM ne devrait être privilégié que sous réserve de son innocuité, dont on a vu précédemment qu'elle était discutable. Au demeurant, c'est peut-être le maintien du plasma IA sur la liste qui est contestable et, sauf à démontrer que l'approvisionnement en plasma serait irrémédiablement compromis par la radiation des 2 types de plasmas, le principe d'égalité ne saurait contraindre l'Agence à y maintenir le plasma BM.

- En troisième lieu, elle reproche à l'Agence d'avoir occulté les données disponibles à compter de l'été 2011. Mais la période postérieure au 10 octobre 2011, date de la décision, ne peut être prise en compte, et les données immédiatement antérieures n'invalident pas le constat général.

- Enfin, la société conteste l'imputabilité du problème à son dispositif. Mais cette argumentation est inopérante : il s'agit seulement d'évaluer le rapport bénéfique / risque du plasma BM, et non de déterminer la responsabilité de la société dans les problèmes identifiés.

En résumé, il nous semble que les écritures des parties mettent surtout en lumière les incertitudes qui entourent l'innocuité et la qualité du plasma BM. Mais, précisément, ce sont moins les certitudes scientifiques acquises à l'examen des données que le trouble qu'elles créent et l'incapacité persistante de l'EFS à expliquer les résultats qui ont justifié la mesure attaquée. Le doute qu'instille l'argumentation qui vous est présentée est réel, mais il ne nous paraît pas suffisant pour considérer que la suspicion de l'Agence n'était pas elle-même légitime et de nature à justifier la mesure.

La teneur de l'avis émis par l'EFS qu'invoque la société conforte à nos yeux la décision qu'elle attaque. Certes, cet avis est pour le moins réservé, puisqu'il se borne à « prendre acte » du projet de décision et de ses motifs. Mais le manque d'enthousiasme de l'EFS s'explique par son positionnement, comme producteur et exploitant du plasma : l'établissement est vraisemblablement en partie à l'origine du problème ; et il doit veiller à l'approvisionnement constant en plasma, dont il tire une bonne partie de ses ressources. Il est surtout significatif que l'EFS n'a pas contesté la fiabilité des constats auxquels a procédé l'Agence ; au contraire, un courrier du président de l'EFS au directeur général de la santé de mars 2011 montre qu'il les partageait.

Enfin, l'existence de plasmas alternatifs, en particulier du plasma sécurisé par « quarantaine » qui couvre environ 50 % des besoins, permet de relativiser l'incidence de la mesure sur l'approvisionnement de l'EFS, qui n'a pas, à l'expérience, été compromis. L'Agence a veillé à différer son entrée en vigueur de près de 5 mois afin de permettre à l'établissement de s'adapter à cette nouvelle donne.

Au total, nous comprenons parfaitement le sentiment d'injustice de la société, dont l'activité est handicapée par la décision litigieuse, alors même que les difficultés constatées ou suspectées sont potentiellement imputables à l'EFS et que le plasma BM reste utilisé dans certains autres pays européens. Mais on peut difficilement reprocher à l'Agence d'avoir fait prévaloir, dans le doute, les considérations sanitaires au vu des constats qu'elle avait opérés sur le « produit fini » lui-même, et d'avoir, ce faisant, commis une erreur manifeste d'appréciation.

PCMNC au rejet de la requête.