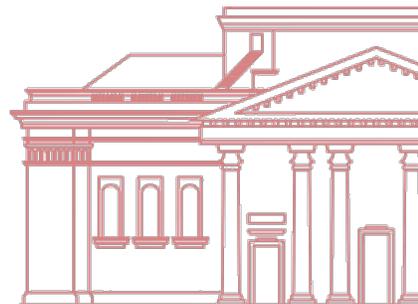




CENTRE DE RECHERCHES EN ÉCONOMIE ET DROIT
Paris Center for Law and Economics



CRED WORKING PAPER N° 2019-22

Le marché contesté du plasma

September 11, 2019

JEAN MERCIER YTHIER*

*CRED and IDEP - Université Paris II. Email: jean.mercier-ythier@u-paris2.fr

Résumé : Le don volontaire anonyme et gratuit tend à s'imposer comme la norme de référence en matière de don de sang à des fins de transfusion, en manifestant sa capacité à satisfaire les besoins en produits sanguins labiles dans des conditions de sécurité et de coût économique satisfaisantes. Mais l'économie du sang est aussi le siège de l'une des principales exceptions au principe de la non-commercialisation des parties du corps humain. On montre ainsi qu'il existe un véritable marché international du plasma, utilisé comme matière première dans la production, par l'industrie pharmaceutique, de médicaments dérivés du sang. Les années récentes ont fortement accusé le caractère massif et globalisé de ce marché. On détaille brièvement les problèmes qu'il pose et on esquisse quelques pistes de résolution partielle. On explique notamment pourquoi le développement des contrats de fractionnement est à la fois possible et souhaitable d'un point de vue économique dans les conditions actuelles.

Mots clés : don de sang ; gratuité ; plasmaphérèse ; médicaments dérivés du sang ; contrats de fractionnement

1-Don de plasma et gratuité

L'économie des produits sanguins se présente actuellement sous deux visages très différents à l'échelle globale: le marché international du plasma ; et les dons de sang anonymes, volontaires et gratuits (plus simplement dons altruistes) préconisés par une norme de l'Organisation Mondiale de la Santé depuis le milieu des années 1970.

Le marché du plasma est contesté depuis son émergence à grande échelle aux USA, à la fin des années 1960. Les critiques dont il fait l'objet ont certes été ravivées par l'expansion quantitative considérable qu'il a connue au cours de la dernière décennie. Mais les termes du débat actuel étaient déjà clairement formulés dans le plaidoyer de Titmuss (1971) en faveur du don volontaire et gratuit, et sa critique corrélative des pratiques de rémunération des donneurs. Rappelons donc brièvement ici, aux fins de mise en perspective historique, quelques éléments de description de ce contexte (celui dans lequel Titmuss s'exprime), et les termes principaux de l'argumentaire de cet auteur.

La technique de prélèvement du plasma par plasmaphérèse vient alors tout juste d'être mise au point. Elle permet de séparer, par centrifugation, en cours de prélèvement, les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes) du liquide dans lequel elles baignent (le plasma), et de les réinjecter dans l'organisme du donneur. Le prélèvement est ainsi beaucoup moins pénalisant pour le donneur, et peut par conséquent être effectué à une fréquence sensiblement plus élevée que le don de sang total (jusqu'à deux fois par semaine, dans les normes américaines). Il est, dès cette époque, effectué, avec contrepartie monétaire significative pour le donneur, dans des centres spécialisés pilotés par l'industrie pharmaceutique. Cette dernière utilise le plasma comme matière première, pour en extraire (par « fractionnement », une technique mise au point par Edwin Cohn au début des années 1940) un certain nombre de protéines thérapeutiques, que l'on peut regrouper en trois grandes familles : albumine, facteurs de coagulation et immunoglobulines. A l'époque où Titmuss formule sa critique, les facteurs de

coagulation, précieux pour les hémophiles, émergent en tant que moteur principal du marché de ces médicaments dérivés du sang.¹

Rappelons également les principaux arguments de la critique de Titmuss. Le plus central d'entre eux peut être formulé comme une crainte qu'un marché du sang ne se substitue aux autres formes du don de sang, à commencer par les formes altruistes. Cet argument (ou cette crainte) central(e) est complété de deux autres arguments principaux : (i) un argument d'aléas moral, pointant l'intérêt du donneur rémunéré à dissimuler les facteurs de risque auxquels il expose les patients transfusés grâce à son don de sang (risques de transmission de la syphilis et surtout de l'hépatite, dans le contexte de l'époque) ; et (ii) une critique d'équité distributive, pointant le fait que les dons de sang rémunérés sont effectués, très majoritairement, par des personnes vulnérables, au sens où elles sont exposées, souvent de façon cumulative, à divers handicaps tels la pauvreté, les discriminations ou certaines addictions.

L'objet de cet article est de réexaminer les problématiques éthiques et économiques du marché du plasma à la lumière des données actuelles.

Trois caractéristiques distinguent particulièrement la situation présente du contexte historique brièvement rappelé ci-dessus : la globalisation des pratiques ; le traitement des problématiques de sécurité des produits sanguins principalement par les pratiques de qualification des dons, les techniques d'inactivation d'agents pathogènes, et le développement des systèmes d'hémovigilance, sans référence très significative à la gratuité des dons ; et les vives tensions, manifestées notamment par des problématiques de pénurie, qui s'expriment actuellement sur les marchés de certains médicaments dérivés du sang et du plasma de fractionnement.

L'article est organisé comme suit. On consacre les sections 2 et 3 à la description, dans leur forme actuelle, des marchés internationaux des médicaments dérivés du sang (section 2), et du marché international du plasma de fractionnement qu'ils induisent (section 3). La section 4 développe l'analyse économique des déterminants des prix de cession du plasma-source (c'est-à-dire du plasma destiné au fractionnement, qu'il soit issu de dons gratuits ou de plasmaphérèse rémunérée). La dernière section de l'article (section 5) formule brièvement les problèmes que pose le marché du plasma de fractionnement, et esquisse quelques pistes de résolution partielle.

¹ Cf. Farrugia et Scaramuccia (2017) pour un bref résumé de l'histoire de l'industrie du plasma. Titmuss s'émeut particulièrement de l'émergence de la plasmaphérèse rémunérée qu'il constate à la fin des années 1960 (cf. par exemple pp. 59-60 de son ouvrage).

2-Le marché international des médicaments dérivés du sang.

Les médicaments dérivés du sang, on l'a rappelé plus haut, concentrent (« fractionnent ») les protéines du plasma en trois grandes familles de produits principalement : les immunoglobulines, l'albumine et les facteurs de coagulation.

Les facteurs de coagulation, utilisés dans le traitement des accidents hémorragiques, chez les patients hémophiles notamment, ont longtemps constitué un support majeur de la demande de plasma des industries de fractionnement. Ce n'est plus le cas depuis la fin des années 1990, avec le développement de facteurs de coagulation dits « recombinants », produits par génie génétique à partir de cellules animales sans aucun recours au plasma humain. Les facteurs de coagulation issus du plasma conservent toutefois une part de marché, aujourd'hui minoritaire pour les principaux produits (depuis 2004 pour le facteur VIII, 2010 pour le facteur IX), pour deux types de raisons. La première, thérapeutique, résulte de l'observation clinique d'une meilleure tolérance des facteurs de coagulation issus du plasma chez certains patients. La seconde, économique, résulte de la comparaison des coûts de production, favorable aux facteurs de coagulation issus du plasma lorsque ce dernier provient de l'aphérèse de dons de sang total non rémunéré.

La production d'immunoglobulines, utilisées dans le traitement de certaines déficiences immunitaires, est aujourd'hui et depuis une vingtaine d'années le moteur principal de la croissance, spectaculaire, de la demande de plasma de fractionnement. Le graphique ci-dessous, extrait de Berger (2016), retrace la trajectoire de la demande internationale d'immunoglobuline (en tonnes) depuis le milieu des années 1980. Le mouvement de hausse s'amorce à la fin des années 1980, et se poursuit à un rythme soutenu depuis, avec même une accélération à la fin des années 2000. L'on passe ainsi d'une demande estimée à une petite vingtaine de tonnes au début des années 90 à quelque 140 tonnes en 2014, soit une multiplication par 7 en un quart de siècle. La croissance se poursuit actuellement encore à un rythme soutenu, de l'ordre de 6 à 8% par an d'après une étude du Marketing Research Bureau (2014).

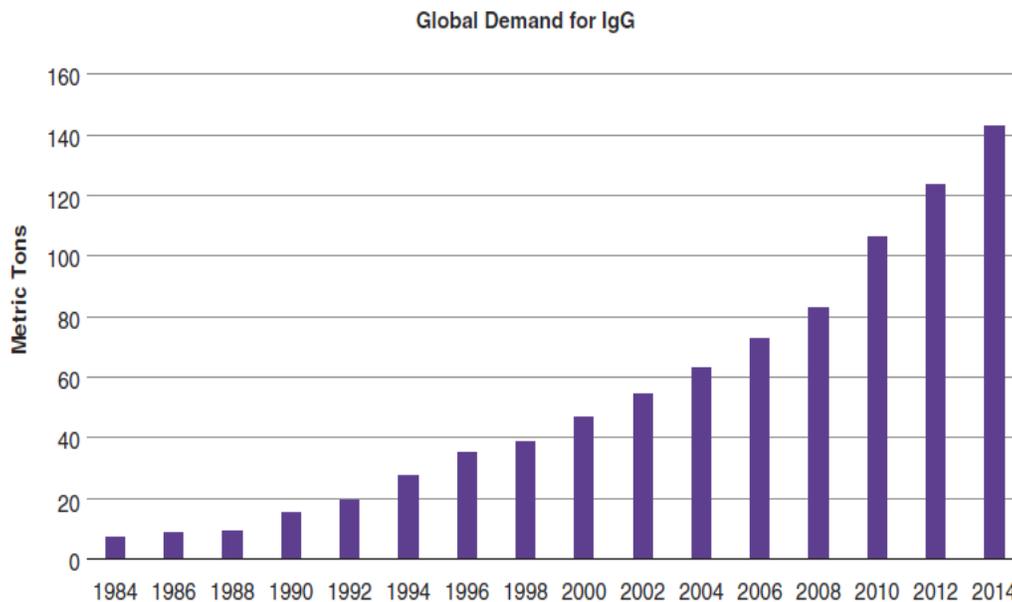


Figure 2 : Evolution de la demande mondiale d’immunoglobuline, exprimée en tonnes, 1984-2014 (source : *Immunoglobulin products, chapitre 31 de Rossi’s Principles of Transfusion Medicine, T.L. Simon et al. eds, 2016*)

L’industrie du fractionnement est très concentrée, dominée par quatre grandes entreprises multinationales à capitaux privés (Baxter, CSL-Behring, Grifols et Octapharma), même si un petit nombre d’opérateurs historiques nationaux à capitaux publics, tel le LFB en France, ou sans but lucratif , comme Sanquin aux Pays-Bas, conservent des parts significatives du marché européen.

Une caractéristique singulière de la technique de production mise en œuvre par cette industrie est sa dépendance par rapport à sa matière première principale (le plasma de fractionnement). La production de chaque lot de MDS requiert en effet la mobilisation d’un grand nombre de dons de plasma, de l’ordre de 10 000 à 50 000 selon les cas (Burnouf, 2007), représentant des volumes de plusieurs milliers de litres. Cette dépendance se reflète notamment à travers une part relative très élevée du plasma dans les coûts de production de cette industrie, de l’ordre de 20 à 40 voire 45% de ce dernier selon l’origine du plasma utilisé (Burnouf (2018), Curling et Bryant (2005)), alors que les matières premières ne contribuent qu’à hauteur de 10% en moyenne aux coûts de production de l’industrie pharmaceutique dans son ensemble. Elle se reflète également dans l’importance des volumes de plasma consommés par les industries de fractionnement, de l’ordre de 42 à 45 millions de litres au niveau mondial selon des estimations récentes (Burnouf (2018), p. 4). Les commandes de l’industrie suscitent, en particulier, un vaste marché international du plasma de fractionnement, alimenté quasi exclusivement par les exportations de plasma d’aphérèse des USA.

3-Le marché du plasma de fractionnement

Le plasma est, à notre connaissance, le seul élément du corps humain qui soit, actuellement, pleinement intégré au processus industriel et marchand dans son expression globalisée. Les quelques marchés identifiés, tels le marché du rein en Iran, souvent cité (marché régulé de cession de greffons par donneur vivant), sont de dimension modeste par l'extension géographique et/ou les volumes échangés. Ils ne sont jamais intégrés, a fortiori, à un processus industriel de production de masse.

Ce marché est contesté, notamment aux USA, où il a pris sa pleine dimension.

Ce caractère polémique nous oblige, en préambule à toute description, à un effort de précision sémantique. Nous expliquerons donc, dans un premier temps, pourquoi, à notre sens, le vocabulaire du don et de la compensation est impropre dans le cas de la plasmaphérèse rémunérée, et signalerons également, en guise d'illustration du même problème, les insuffisances des statistiques publiques sur le domaine. Puis nous donnerons quelques ordres de grandeur sur les volumes, tirés des statistiques diffusées par les industriels du secteur.

La durée typique d'une plasmaphérèse est de 1h30. La compensation monétaire couramment distribuée dans les centres de plasmaphérèse des USA est de 35 US\$ (Skinner et al. (2016)). Ramenée à la durée précédente, ce paiement correspond à une compensation horaire de 23 US\$ environ, très légèrement supérieure au taux de salaire horaire moyen des USA, qui était voisin de 22 US\$ en 2016. Par ailleurs, il est important, pour le contrôle des coûts et la rentabilité des centres de plasmaphérèse, de fidéliser la population des donneurs, afin notamment d'obtenir un taux d'occupation des lits aussi élevé que possible. Skinner et al. (2016) rapportent une fréquence moyenne de 15 plasmaphérèses par donneur et par an dans les centres spécialisés des USA. Ces données restituent ainsi l'image d'une population de donneurs réguliers, exerçant leur activité pour obtenir un revenu d'appoint de l'ordre de 525 US\$ par an en moyenne, sur la base d'une rémunération horaire égale ou supérieure au taux de salaire moyen, et donc très supérieure au taux de salaire minimum (voisin de 9 US\$ aux USA).² Il s'agit bien d'une vente, à un prix de cession aligné sur les taux de salaire couramment pratiqués sur le marché du travail américain.³

² Le nombre de donneurs rémunérés américains est évalué à 1 million environ (cf. Farrugia et Scaramuccia (2017), p. 163). Cette évaluation est à prendre toutefois avec précaution, compte tenu de la croissance très rapide du nombre de centres de prélèvements ces dernières années (doublement sur une décennie : cf. plus bas).

³ L'utilisation du vocabulaire de la compensation pour masquer ou rendre acceptables des transactions marchandes contestées a une longue histoire en sciences économiques. L'un de ses épisodes les plus représentatifs est sans doute celui des étapes qui ont marqué l'acceptation progressive du prêt à intérêts par les scholastiques entre le 13^{ème} et le 16^{ème} siècle européens. Ces étapes ont été marquées par l'extension progressive des motifs de compensation admissibles. L'étape décisive, franchie seulement par les scholastiques tardifs, a été l'extension de ces motifs à ce que l'on qualifierait en termes modernes de « coût d'opportunité », c'est-à-dire la « gêne » occasionnée par la renonciation, par le prêteur, à une utilisation alternative « avantageuse » de son capital. Le type d'usage alternatif mis en avant par les scholastiques tardifs, correspondant aux pratiques courantes des milieux d'affaires de l'époque, était l'investissement du capital dans des opérations commerciales. L'acceptation de ce motif de compensation entraînait l'acceptation de la rémunération du prêt à intérêt à un taux égal au taux de rendement du capital investi dans le commerce, et donc l'intégration du prêt à intérêt dans les opérations courantes pratiquées sur les marchés de

Niessen-Ruenzi et al. (2016) font état de pratiques identiques dans les centres de plasmaphérèse allemands.

Les polémiques qui sont à l'origine du débat sémantique brièvement tranché ci-dessus se reflètent également dans les imperfections de l'appareil statistique public. On en donnera deux illustrations rapides. Le tableau 23, en page 41 du *Global Status Report* de l'OMS (2016), fait état, pour le continent américain, d'une collecte totale de 303 000 litres de plasma de fractionnement en 2013, dont 283 000 litres de plasma récupéré à partir de dons de sang total et 20 000 litres de plasma d'aphérèse. La Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) rapporte, pour les seuls USA, la même année, une collecte de l'ordre de 30 millions de litres.⁴ Sans préjuger de la validité de la statistique diffusée par la PPTA, il apparaît clairement que celles de l'OMS occultent complètement la plasmaphérèse américaine, alors même cette dernière, si l'on en croit la PPTA, couvrirait en fait au moins les deux tiers de la demande mondiale.⁵ Dans le même ordre d'idées, la dernière étude publique complète sur le don de sang aux USA (Whitakker et al. (2011)) fait état de dons de plasma à hauteur de 6 millions d'unités environ à des fins de transfusion et 8 millions d'unités à des fins de fractionnement, avec une certaine imprécision statistique car les volumes correspondant aux unités en question ne sont pas définis dans le texte. En supposant que ces unités sont des litres (et non des poches de prélèvement, dont le volume varie typiquement entre 200ml et 800ml selon le type de prélèvement), on en déduit un volume de collecte total de l'ordre de 14 millions de litres au plus. La statistique de la PPTA pour 2011 s'élève à 20 millions de litres. Les statistiques publiques américaines les plus complètes occulteraient donc le tiers au moins de l'offre de plasma d'aphérèse nationale de l'année en question.

Les difficultés sémantiques et statistiques soulignées ci-dessus traduisent, les unes et les autres, le fait que le marché du plasma d'aphérèse est « contesté », pour reprendre l'excellente formule de Radin (2001). Ceci en complique singulièrement la description quantitative précise, et ce d'autant plus que la croissance de ce marché a été très rapide sur la dernière décennie. On se contentera ici de fournir quelques ordres de grandeur, illustrant les éléments caractéristiques suivants : une croissance très rapide de la collecte, attribuable principalement à la plasmaphérèse américaine ; et la part prédominante et croissante de cette dernière dans la couverture de la demande internationale de plasma de fractionnement des industriels du secteur.

capitaux. La compensation discutée dans le texte nous fait suivre un chemin semblable, en substituant simplement dans le raisonnement les marchés du travail aux marchés de capitaux.

⁴ <https://www.economist.com/international/2018/05/12/americas-booming-blood-plasma-industry>

⁵ La part de la plasmaphérèse américaine dans la collecte totale, évaluée par le Market Research Bureau à 63% en 2014, est comparable mais néanmoins inférieure à celle que semble impliquer la statistique de la PPTA (cf. la figure 4 de Farrugia et Scaramuccia (2017)). Les déficiences des statistiques publiques rendent inévitable un certain degré d'imprécision dans la mesure. Ceci d'autant plus que la situation de marché évolue par ailleurs très rapidement ces dernières années.

Les statistiques de la PPTA font état d'une croissance très rapide de la collecte de plasma de fractionnement aux USA, notamment sur la dernière décennie. Elle serait ainsi passée de 10 millions de litres en 2005 à environ 38 millions de litres en 2016, selon un processus de croissance très régulier d'environ 25% par an en moyenne, à l'exception d'une brève pause en 2010. Le nombre de centres de plasmaphérèse américains a doublé dans le même temps, passant de 300 à plus de 600. Alors que la quantité de plasma de fractionnement issu de dons de sang total est, quant à elle, restée stable sur la période, évoluant entre 1 et 2 millions de litres. Si l'on retient la borne haute de la fourchette d'estimation rapportée par Burnouf (2018) pour la consommation de plasma de fractionnement de l'industrie en 2014, soit 45 millions, la collecte de plasma des USA aurait ainsi fourni plus de 70% de la demande mondiale cette année-là (soit 32 millions de litres environ), dont l'essentiel sous la forme de plasmaphérèses rémunérées. Une bonne partie de ce plasma est exportée, principalement vers l'Europe (près de 16 millions de litres en direction de cette dernière en 2014 d'après la PPTA).⁶

Pour résumer, les prélèvements de plasma à des fins de fractionnement sont effectués majoritairement sur le mode de plasmaphérèses rémunérées. Ces plasmaphérèses sont concentrées très majoritairement aux USA, même si la plasmaphérèse rémunérée est pratiquée à une échelle significative également en Europe (Allemagne, Autriche, Hongrie et République Tchèque) ou en Chine notamment. Ces collectes alimentent un important marché international, satisfaisant la demande de matière première d'une industrie des MDS très concentrée, structurée autour d'un petit nombre de grandes entreprises pharmaceutiques à capitaux privés. Ce modèle central, de consolidation récente, coexiste avec des éléments issus de l'économie de dons préexistante, toujours vivaces : quantités significatives de plasma issues de don non rémunérés, sous la forme de dons de sang total (6 millions de litres pour l'ensemble Europe-Australie d'après le tableau de l'OMS déjà cité) ou de plasmaphérèse (8 millions de litres pour le même ensemble) ; parts de marché significatives d'opérateurs industriels nationaux sans but lucratif des secteurs public ou associatif dans certains pays d'Europe (France, Pays-Bas, Royaume-Uni notamment).

4-Offre, demande et formation des prix

Une fois prélevé, le plasma (ou plus généralement le produit sanguin labile) est facturé par chaque intermédiaire, jusqu'à l'utilisateur final (le patient transfusé ou l'industriel). Ces opérations de cession font ainsi apparaître classiquement des prix de cession des produits sanguins, qui pourront être, selon le type d'environnement institutionnel au sein duquel les cessions sont opérées, des prix administrés, ou simplement régulés, ou encore des prix de marché fixés de gré à gré par les contrats commerciaux passés entre acheteurs et vendeurs. Ces prix seront, dans tous les cas de figure, influencés notamment par deux types de déterminants : les coûts de production, c'est-à-dire de collecte, sécurisation, conservation, acheminement et, le cas

⁶ Un article récent de Hotchko et Roberts (2018) formule un constat semblable pour l'année 2016 : 51,2 millions de litres de plasma de fractionnement collectés, dont environ 74% (soit 38 millions de litres) aux USA. Selon la même source, 84% du volume total de plasma de fractionnement collecté en 2015 provenait de plasmaphérèse (et donc 16% seulement de plasma obtenu à partir de dons de sang total).

échéant, transformation des produits à chaque étape de leur circulation ; et le niveau de la demande, tel qu'il résulte, notamment, des protocoles de soins en vigueur et des conditions de leur financement.

La littérature économique sur ces questions s'est portée principalement sur les deux points suivants : la discussion de l'incidence des incitations monétaires sur l'offre primaire, c'est-à-dire sur les volumes collectés auprès des donneurs et sur la qualité des produits correspondants ; et l'analyse des coûts de collecte, du plasma notamment. Nous en résumons brièvement les principales conclusions ci-dessous, et utilisons celles-ci pour éclairer le contexte actuel, particulièrement dynamique, de l'économie du plasma.

4.1-Incitations monétaires et offre primaire

L'étude de l'incidence des incitations monétaires sur l'offre primaire de produits sanguins a reçu une forte impulsion initiale de l'affirmation vigoureuse par Titmuss (1971) de l'impossibilité de faire coexister durablement, au sein d'une même organisation du système de santé, un mode de collecte de type marchand, reposant sur la rémunération du « don » de sang par des entreprises (« banques de sang ») commerciales spécialisées, et un mode de collecte non marchand, reposant sur le don de sang anonyme et gratuit. Il exprimait notamment la crainte qu'en l'absence de politiques publiques actives de soutien du second mode de collecte, le premier ne finisse par s'y substituer complètement. ⁷

Cette affirmation (ou crainte) d'ordre général a été généralement interprétée par la suite en termes comportemental, en tant qu'impliquant une concurrence des motifs des donneurs, motifs vénaux d'une part et motifs altruistes d'autre part: l'introduction d'une possibilité de rémunération du donneur induirait, de facto, une réduction, voire la disparition, des dons non rémunérés. L'évaluation d'un éventuel effet d'éviction (« crowding out ») du don non rémunéré par le don rémunéré a fait l'objet d'une abondante littérature empirique sur plusieurs décennies, sans dégager de consensus quant à l'existence d'un tel effet d'éviction ni, surtout, d'une incidence négative des incitations monétaires sur l'offre totale (c'est-à-dire sur la somme des dons rémunérés et non rémunérés). Les travaux les plus récents, conduits dans le cadre d'expériences de terrain à partir d'échantillons aléatoires de grande dimension, concluent toutefois à une incidence positive des incitations monétaires sur l'offre totale (Lacetera et Macis, 2015).

On peut s'interroger sur la pertinence des protocoles méthodologiques de cette littérature empirique, au regard de la croissance massive de la plasmaphérese rémunérée des dix dernières années aux USA. Les données de fait rappelées ci-dessus (quasi-quadruplement de l'offre de la

⁷ On lit ainsi p. 252 : “There is growing disquiet in the United States, Japan and other countries with expanding commercial blood programmes that such programs are driving out the voluntary system.” Et aussi p. 273: “It is the responsibility of the state [...] to reduce or eliminate or control the forces of market coercion which place men in situations in which they have less freedom or little freedom to make moral choices and to behave altruistically if they so will.”

plasmaphérèse sur dix ans, conjugué à une évidente stabilité, en tendance, de l'offre de plasma issu de dons de sang total non rémunéré), pour partielles qu'elles soient, soldent sans ambiguïté la question de l'incidence des incitations monétaires : cette incidence s'est révélée (puissamment) positive, pour l'offre totale de plasma aux USA en tout cas.

Une étude économétrique récente, conduite sur le don de sang total en Allemagne, débouche sur des conclusions de même type (Niessen-Ruenzi et al., 2016). L'Allemagne présente, en effet, la spécificité, rare parmi les pays à haut revenu,⁸ d'avoir conservé un système mixte pour le don de sang total, combinant don de sang volontaire non rémunéré collecté par la Croix Rouge à hauteur de 75% de la collecte totale, et don de sang rémunéré collecté par des organismes publics, représentant 20% de la collecte totale, et par des centres privés liés à l'industrie du plasma représentant les 5% restants. Les prélèvements sont rémunérés sur la base de tarifs très semblables à ceux que pratiquent les centres de plasmaphérèse des USA, avec une compensation typique de 25 € par don de sang total, légèrement supérieure au taux de salaire horaire moyen allemand. Les données mobilisées par les auteurs composent, comme chez Lacetera et Macis, une expérience naturelle de grande dimension. Les résultats font apparaître une réponse positive significative de l'offre primaire de sang total allemande aux incitations monétaires, aussi bien pour le nombre de donneurs que pour le nombre de dons par donneur.

On notera que ces résultats ne sont pas, en tant que tels, en contradiction complète avec le propos, très général, de Titmuss. Les principes de méthode qui sous-tendent les études empiriques ci-dessus présupposent en effet l'existence de motifs individuels du donneur (vénaux ou altruistes, « intrinsèques » ou « extrinsèques », ...) suffisamment stables et indépendants du contexte socio-économique pour que l'on puisse les identifier d'une part, et en évaluer quantitativement l'importance respective d'autre part. Les spécificités du don de sang, et notamment sa sensibilité aux modalités d'organisation de la collecte, portent à douter de la validité de ce présupposé. Il semble assez clair, pour se limiter à un seul exemple, que la croissance très rapide de la plasmaphérèse rémunérée aux USA ces dernières années doit beaucoup à la multiplication des centres de plasmaphérèse pilotés par l'industrie du fractionnement. L'expansion de l'offre est à l'évidence, dans le cas d'espèce, le résultat conjoint des incitations monétaires et de l'expansion de l'infrastructure de collecte impulsée par l'industrie. Cette sensibilité des motifs d'action individuels au contexte socio-économique de l'action, forte dans le cas du don de sang, peut contribuer à expliquer le caractère au total peu conclusif de la littérature empirique sur le sujet. L'analyse de Titmuss se distingue de cette littérature notamment par l'influence déterminante qu'elle attribue, avec peut être un excès symétrique et inverse, au contexte organisationnel au sens large, et aux politiques publiques en particulier.

⁸ On rappelle que les USA ne rémunèrent pas le don de sang total. La spécificité allemande est partagée, en Europe, par l'Autriche, la Hongrie et la République Tchèque. Ces trois derniers pays sont également, fort logiquement, avec l'Allemagne, les principaux pays d'Europe à développer la plasmaphérèse rémunérée.

Les débats brièvement résumés ci-dessus portaient principalement sur les déterminants de la quantité offerte. Des discussions, puisées à même source, ont porté également sur l'incidence des incitations monétaires sur la qualité de l'offre, appréciée principalement en termes d'exposition aux risques de transmission de maladies par la transfusion ou les médicaments dérivés du sang. Titmuss et l'ensemble de la littérature subséquente ont conclu de façon très consensuelle à une incidence négative des incitations monétaires sur ce plan, causée par le problème d'aléas moral qu'elles suscitent chez le donneur, en l'incitant à dissimuler d'éventuels facteurs de risque dont il pourrait être porteur. On notera, toutefois, que les crises majeures suscitées par l'apparition des risques de transmission du sida puis de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont conduit à relativiser fortement la pertinence de la gratuité des dons en tant que garantie de sécurité pour les patients. La sécurité repose essentiellement aujourd'hui sur un ensemble de procédés de tri, qualification biologique, élimination préventive d'agents pathogène, et veille sanitaire appliqués sur toute la chaîne, du donneur au patient. Etant donné l'ensemble de ces procédés, le caractère rémunéré ou non du don de sang total ou de plasma n'apparaît plus aujourd'hui comme une caractéristique pertinente, du point de vue de l'exposition au risque de transmission de maladie par la transfusion ou les MDS.

4.2-Coûts de collecte et prix de cession

On a rappelé plus haut que les produits sanguins, une fois prélevés par un organisme de collecte spécialisé, faisaient l'objet de cessions, à des prix correspondant, selon le type d'environnement institutionnel encadrant ces opérations, à des tarifs réglementés, ou simplement régulés, ou encore à de simples prix de marché. L'opérateur de collecte, en particulier, qu'il soit rattaché au secteur marchand, au secteur associatif ou au secteur public, est généralement tenu d'équilibrer ses comptes. Les prix de cession ne peuvent, en d'autres termes, en moyenne sur l'ensemble des produits collectés, s'établir durablement en-dessous des coûts de collecte, validation, stockage et acheminement des produits sans compromettre l'activité de collecte. On se concentre ci-dessous sur l'analyse des coûts de collecte du plasma.

Une étude récente d'Eandi et al. (2015) fait un calcul précis des coûts de collecte du plasma dans un important centre régional de collecte de la province de Vérone en Italie.⁹ L'étude porte sur un échantillon de 70 000 dons environ, effectués en 2012, sous trois formes principalement, dons de sang total, aphérèses à composantes multiples, et plasmaphérèses. Les coûts pris en compte comportaient notamment ceux du matériel médical (coût d'usage de l'équipement, consommables et tests de validation), la rémunération du personnel en charge des activités de prélèvement et de conservation des produits, les indemnités versées aux donateurs

⁹ Dans l'organisation italienne, le don de sang est gratuit, et la production de MDS est effectuée par l'opérateur national privé (Kédron). Une caractéristique notable du système italien est qu'il parvient à l'autosuffisance, c'est-à-dire à la satisfaction de la demande en produits sanguins à partir de la collecte nationale, non seulement pour les PSL mais aussi, à peu de chose près, pour les MDS.

(frais de transport et collation) et aux associations de donneurs, les frais de distribution des produits et un ensemble de frais généraux. Une caractéristique notable de l'étude réside dans la discussion détaillée du problème d'imputation du coût de collecte aux composantes extraites du don de sang lorsque le prélèvement est effectué sous la forme d'un don de sang total ou d'une aphérèse à composantes multiples. La méthode principale qu'elle propose est d'imputer ces coûts au prorata de la contribution de chaque composante (plasma, globules rouges ou plaquettes) à la valeur totale des produits sanguins (PSL ou MDS) qu'elle génère. Le coût total estimé par cette méthode s'élevait, par litre de plasma : à 113 € pour le plasma issu de dons de sang total ; à 276 € pour le plasma d'aphérèse (coût moyen pondéré des coûts respectifs de l'aphérèse en composantes multiples et de la plasmaphérèse). Si le plasma est un simple produit dérivé d'un prélèvement de sang total dont la finalité principale est la transfusion de globules rouges (et si, donc, l'on renonce à lui appliquer la méthode d'imputation précédente), le coût du litre se réduit à 26 €.

Ces ordres de grandeur peuvent être rapprochés de l'estimation du coût de revient de la plasmaphérèse effectuée par l'Etablissement Français du Sang (EFS), à l'occasion de la tentative avortée de mise en place d'une filière française autosuffisante pour la production de MDS à la fin des années 2000. Ce coût était évalué à 255 € par litre en 2009.¹⁰ Ces niveaux de coût italien ou français sont très supérieurs à l'estimation du coût moyen de la plasmaphérèse américaine, évalué actuellement aux alentours de 150 US\$, soit environ 130 € au cours du change actuel.¹¹ Ces différences d'efficience très importantes entre les plasmaphérèses italienne ou française d'une part et américaine d'autre part sont imputables principalement à des différences quant au taux d'utilisation de l'équipement de prélèvement. Le tableau 3 de Farrugia et Scaramuccia (2017) rapporte ainsi par exemple un nombre moyen d'utilisation par machine et par jour de 1,1 en Italie et 6,3 aux USA.

Pour résumer, le coût de collecte du plasma issu du don de sang total s'établirait, après imputation entre les différentes composantes, aux alentours de 110 € par litre. Le coût de la plasmaphérèse s'établirait dans un intervalle compris entre une valeur basse de l'ordre de 130 € et une valeur haute de l'ordre de 250 €, en fonction notamment du taux d'utilisation moyen des équipements de prélèvement.

L'activité de collecte est fragilisée lorsque le prix de cession est inférieur au coût. C'est l'une des circonstances qui ont contribué, par exemple, à l'abandon, sans doute provisoire, du programme français d'autosuffisance en MDS après 2010. Le rapport de l'IGAS précité fait état d'un prix de cession du plasma d'aphérèse au LFB de 110 € par litre, se situant sur la borne haute des prix internationaux de cette matière première pour l'année en question. Ce prix, très inférieur au coût de revient, contraignait l'EFS à supporter d'importantes pertes d'exploitation sur cette

¹⁰ Cf. l'annexe 3B du rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (2010) sur les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français, notamment p. 108.

¹¹ <https://www.theatlantic.com/business/archive/2018/03/plasma-donations/555599/>

activité, absorbant par exemple en 2008 près du tiers des marges d'exploitation positives dégagées par ses autres activités (la production de concentrés de globules rouges et de concentrés de plaquettes d'aphérèse, principalement). Cette situation n'a pas été jugée soutenable à l'époque, dans un contexte économique il est vrai très perturbé par la grande crise de 2009.

La situation de marché a fortement évolué depuis l'année 2010. On a rappelé ci-dessus la pression qu'exerçait la demande croissante d'immunoglobuline sur les ressources internationales en plasma. Un récent compte-rendu de presse fait état d'un prix spot du litre de plasma aux USA de l'ordre de 500 US\$, soit environ 430 €.12 Par ailleurs, le tarif fixé par le gouvernement australien pour les cessions de plasma à l'opérateur industriel national (CSL-Behring) s'établissait à 394,45 dollars australiens, soit environ 250 € au cours du change actuel, au 1^{er} juillet 2018 (prix au kilo).13 Ces niveaux de prix sont compatibles avec une relance de la plasmaphérèse non rémunérée et surtout, si la tendance se maintient, avec une pérennisation de cette activité par des gains d'efficience adaptés. On y revient à la section suivante.

5-Autosuffisance et perspectives

On a dessiné plus haut les contours du problème éthique posé par le don de sang rémunéré. Rappelons-en ici les éléments principaux, formulés en termes très semblables par des auteurs aussi différents que Titmuss (1971), Radin (2001) ou Phillips (2009) pour n'en citer que quelques-uns. La critique centrale porte sur la concentration du prélèvement sur des publics vulnérables, caractérisés par la pauvreté, fréquemment cumulée avec d'autres formes de handicap. Il s'agit donc d'un problème de justice distributive, distingué d'autres problèmes de même type par deux caractéristiques au moins : son association étroite avec la pauvreté, d'une part, et donc avec une forme d'inégalité fondamentale par le poids et la permanence ; et, d'autre part, le type de ressource rare auquel il s'applique, les parties du corps, dont la « distribution » met en jeu des considérations de propriété de soi et de définition de la personne, elles aussi fondamentales dans la perspective des éthiques universalistes contemporaines.

Le problème ainsi caractérisé n'est pas propre au don de sang rémunéré. Il structure toute l'économie de la greffe de tissus ou d'organes. Le don de sang s'y inscrit toutefois de façon singulière, par la netteté des « modèles » mis en œuvre et par l'acuité des contrastes qui en résultent. Le plasma de fractionnement issu de plasmaphérèse rémunérée a, ainsi, le statut d'une « chose » au sens étroit d'objet matériel consommable échangé sur des marchés concurrentiels. Il s'agit, en d'autres termes, de facto, d'une matière première industrielle, dont le marché peut être comparé, dans sa composante internationale, aux marchés internationaux de ressources naturelles agricoles ou minières. Le don de sang se présente donc sous deux visages diamétralement opposés : celui de la ressource commune, constituée par don volontaire et gratuit, et correctement

12 <https://www.theatlantic.com/business/archive/2018/03/plasma-donations/555599/>

13 <https://www.blood.gov.au/national-product-list>

allouée dans des systèmes de soin transfusionnel autosuffisants; et celui de la matière première industrielle, constituée par plasmaphérèse rémunérée, et s'échangeant sur un marché concurrentiel globalisé.

La tension qui oppose ces deux modes de fonctionnement s'inscrit dans le temps long. La plasmaphérèse rémunérée a été critiquée dès l'origine pour les raisons éthiques rappelées ci-dessus. Les industriels du fractionnement ont fait valoir, en réponse, avec d'excellents arguments, la qualité du service médical rendu par les médicaments qu'ils produisent. Il n'est pas question pour nous de trancher ce débat ni de risquer des pronostics quant à son devenir proche ou lointain. Nous consacrons les dernières pages de cet article à esquisser brièvement les orientations qui nous semblent les plus susceptibles de conduire à une atténuation de ces tensions.

5.1-Autosuffisance et contractualisation du fractionnement

On a signalé plus haut que les prix internationaux du plasma de fractionnement avaient atteint des niveaux compatibles avec un développement de la plasmaphérèse non rémunérée.

Ce dernier passe notamment par le développement des contrats de fractionnement (« contract fractionation ») liant l'organisation de collecte, généralement sans but lucratif, à un opérateur industriel national, qui pourra être, selon les cas, une entreprise du secteur marchand (par exemple CSL-Behring en Australie, Kedrion en Italie ou Grifols en Espagne), du secteur public (par exemple le LFB en France), ou du secteur associatif (par exemple Sanquin aux Pays-Bas). Le prix de cession est alors fixé par l'Etat, par voie réglementaire.

Ce type de dispositif est présent depuis l'origine dans l'économie du secteur, et est généralement motivé par des objectifs d'autosuffisance nationale, c'est-à-dire par la volonté des Etats de garantir l'accès aux soins de leurs ressortissants par une production sous contrat adéquate en quantité et en qualité. On a rappelé plus haut que les objectifs d'autosuffisance sont également défendus par l'OMS, dont la recommandation WHA63.12 déjà citée « urges Member States [...] to take all the necessary steps to establish, implement and support nationally-coordinated, efficiently-managed and sustainable blood and plasma programmes according to the availability of resources, *with the aim of achieving self-sufficiency*, unless special circumstances preclude it » (c'est moi qui souligne).

L'économie des MDS combine, en d'autres termes, deux types de fonctionnement: un fonctionnement principal d'économie de marché, centré sur l'exploitation des ressources en plasma issues de plasmaphérèse rémunérée ; et un fonctionnement secondaire d'économie administrée, construit autour des contrats de fractionnement. Ce sont les mêmes acteurs industriels qui opèrent sur les deux segments.

Ces deux segments sont liés par des relations de complémentarité fondées sur les raisons prudentielles détaillées par Farrugia et Scaramuccia (2017) et Hotchko et Roberts (2018). Aux préoccupations de sécurisation des approvisionnements en MDS qui sous-tendent les objectifs

d'autosuffisance rappelés ci-dessus s'ajoutent en effet les préoccupations des industriels exposés aux chocs d'offre et de demande en raison d'une double dépendance propre à cette industrie : dépendance par rapport à une gamme restreinte de produits, les immunoglobulines, pour la composante la plus dynamique de la demande ; et dépendance par rapport à la plasmaphérèse rémunérée des USA, pour les approvisionnements en matière première. Les auteurs précités insistent particulièrement sur ce dernier aspect, dont on a vu qu'il s'était fortement accusé ces dernières années. L'un des intérêts majeurs, pour l'industrie, du développement des contrats de fractionnement dans le présent contexte, est de lui permettre de diversifier ses sources d'approvisionnement en plasma, et par là de réduire son exposition aux risques de chocs sanitaires, réglementaires ou politiques susceptibles d'affecter une plasmaphérèse américaine soumise au contrôle de la FDA et à la critique d'une partie de l'opinion publique nationale et internationale.

Les évolutions récentes du marché du plasma, et particulièrement les très fortes augmentations du prix de marché d'une part et de l'offre de plasma d'aphérèse rémunéré des USA d'autre part, créent ainsi les conditions d'un rééquilibrage. Celui-ci passe par l'augmentation de l'offre de plasma d'aphérèse non rémunéré, dans le cadre de contrats de fractionnement fixant des prix de cession suffisamment élevés pour couvrir les coûts de collecte même dans les conditions d'efficience les plus défavorables (comme par exemple le prix australien cité plus haut).

La pérennisation de ce rééquilibrage suppose, toutefois, que des gains d'efficience soient réalisés concomitamment par la plasmaphérèse non rémunérée. Ces gains d'efficience devront être suffisants, notamment, pour permettre à l'organisation de collecte d'absorber les conséquences budgétaires d'une chute brutale du prix de cession, toujours possible dans la longue durée,¹⁴ sans avoir pour autant à démobiliser massivement les donneurs. Le don gratuit repose en effet, de façon essentielle, sur une forme de contrat moral exigeant entre l'organisation de collecte et les donneurs, dont la bonne mise en œuvre suppose notamment une stabilité suffisante de la relation. L'épisode de l'abandon du programme d'autosuffisance français en 2010 mentionné plus haut fournit une bonne illustration de cette obligation. On a rappelé ci-dessus les données comptables du problème qui s'est posé alors. Celles-ci rendaient le programme fragile, mais ne suffisaient pas en tant que telles à déterminer son abandon. C'est le contexte concurrentiel, à l'origine d'une chute brutale des parts de marché du LFB, qui a obligé ce dernier à renoncer à une partie de ses commandes de plasma, et a précipité ainsi l'abandon du programme. Abandon très mal vécu par les donneurs, que l'on avait fortement mobilisés, et qui ont signifié alors par leurs représentants qu'ils n'avaient pas vocation à subir ainsi les conséquences des errements du marché.

¹⁴ La volatilité des prix est typiquement plus forte pour les matières premières que pour les produits finis. La figure 2 de Farrugia et Scaramuccia (2017) présente la série temporelle des prix des Ig aux USA sur la période 200-2015. Il serait intéressant de pouvoir présenter également une série temporelle longue des prix de marché du plasma de fractionnement. Nous n'avons pas pu nous procurer ce type de données dans le cadre de cette étude.

5.2-Innovations scientifiques et techniques et perspectives de long terme

On revient brièvement pour finir sur le problème éthique de fond que pose le développement de la médecine de transfusion.

Le thème de cet article nous a conduit à mettre un accent particulier sur la problématique de la commercialisation des éléments du corps à travers le cas singulier de la plasmaphérèse rémunérée. Cette problématique n'est, nous semble-t-il, qu'une facette d'une problématique plus générale, qui englobe aussi le don gratuit des parties du corps à des fins de transplantation. Le don de sang gratuit apparaît, à cet égard, aussi singulier dans sa réussite (manifestée par sa capacité à satisfaire la demande en produits sanguins labiles destinés à la transfusion) que la plasmaphérèse rémunérée l'est dans son écart radical à la norme de gratuité.

L'allocation des ressources communes constituées par les dons gratuits est confrontée habituellement à deux types de problèmes récurrents : les situations de pénurie, fréquentes dans le cas des transplantations d'organes, et qui se manifestent par la constitution de longues files d'attente, dont les patients ne sortent que par la greffe ou le décès ; et les situations de « surexploitation » de la ressource, prenant notamment la forme, dans le cas d'espèce, d'une « sur-exhortation » (Thorne, 2006), c'est-à-dire d'une sollicitation des donneurs excessive par la vigueur des pressions qu'elle exerce.

L'altruisme qui sous-tend le don de parties du corps effectué dans des conditions moralement valables pour les parties prenantes est, en d'autres termes, une ressource rare, dont on peut se demander si la médecine de transplantation, de création récente, ne la sollicite pas aujourd'hui avec excès. Dans le même ordre d'idées, le souci, qui me semble fondé du double point de vue de la sensibilité morale et de la prudence, de ménager cette ressource pour ne l'utiliser qu'à propos, est susceptible de conférer une valeur considérable aux innovations scientifiques et techniques permettant d'en modérer l'usage. J'en donnerai simplement deux exemples en rapport avec le don de sang, l'un rétrospectif, l'autre prospectif, pour terminer et illustrer mon propos.

Notre premier exemple a déjà été mentionné plus haut. Il s'agit de la mise au point de techniques de production de facteurs de coagulation par génie génétique, dits facteurs « recombinants », au début des années 1990. Les facteurs de coagulation ont constitué le principal moteur de l'industrie du plasma pendant les décennies 1970 et 1980, et ont permis d'améliorer considérablement le traitement de l'hémophilie. Les facteurs recombinants ont rompu ce lien, pour les pays à haut revenu tout au moins, où ces technologies ont pu être implantées et développées. Il subsiste, c'est à noter, des indications médicales issues de l'expérience clinique, conduisant à préférer dans certains cas les facteurs de coagulation issus du plasma aux facteurs

recombinants.¹⁵ Mais la demande de médicaments fondée sur ces seuls motifs médicaux est trop restreinte pour exercer une pression significative sur les ressources en plasma.

Notre second exemple se rapporte aux programmes de recherche-développement en cours, pour la mise au point de techniques de production industrielle de globules rouges à partir de cellules souches hématopoïétiques humaines. Ma récente étude sur le sujet (2015) suggère qu'une condition pour que ces techniques deviennent coût-efficaces, au sens où elles permettraient à l'industrie de produire, dans des conditions de rentabilité satisfaisantes, des concentrés de globule rouge à des prix voisins des prix de cession courants, est, essentiellement, que la performance physique des bioréacteurs se rapproche suffisamment de celle de la moelle osseuse. Cette industrie serait affranchie de toute dépendance par rapport au don de sang si, par ailleurs, elle parvenait à mettre en œuvre sa production à partir de cellules souches pluripotentes induites, voire de lignées de cellules souches immortalisées (Mercier Ythier, 2017). Ni l'une ni l'autre de ces perspectives ne sont proches ni certaines. Leur mise en œuvre complète, si elle se produit un jour, aurait comme conséquence une atténuation de la pression sur la ressource rare en dons de sang gratuit, et la libération d'une partie de celle-ci pour des usages alternatifs comme, par exemple, si c'est encore d'actualité dans le paysage technologique hypothétique que nous imaginons ici, la production d'immunoglobulines.

Le développement massif de la plasmaphérèse rémunérée peut s'interpréter comme la conséquence d'une pression excessive sur la ressource commune en don de sang gratuit. Elle participe, en d'autres termes, de la problématique éthique générale de la médecine de transplantation, dont on a vu qu'elle pouvait s'exprimer, alternativement ou cumulativement, sous la forme du rationnement (par exemple la pénurie de greffons) ou de l'épuisement (par sur-exhortation ou développement d'alternatives commerciales) des ressources rares en dons altruistes. Une solution de fond à ces problèmes, s'il en existe, passe nécessairement, à notre sens, par le développement de techniques médicales ou bio-médicales permettant de satisfaire la demande sans épuiser la ressource (en dons altruistes), techniques dont la médecine de transfusion fournit, en quelque sorte, le modèle.

Références bibliographiques

- Berger, M. (2016), "Immunoglobulin products", chapitre 31 de Rossi's Principles of Transfusion Medicine, 5ème édition, Toby L. Simon, Jeffrey McCullough, Edward L. Snyder, Bjarte G. Solheim, et Ronald G. Strauss éditeurs, Oxford: Wiley-Blackwell.
- Burnouf, T. (2007), "Modern plasma fractionation", *Transfusion Medicine Reviews* 21, 101-117.
- Burnouf, T. (2018), "An overview of plasma fractionation", *Annals of Blood*, 3:33.
- Curling, J. et C. Bryant (2005), "The plasma fractionation industry new opportunities to move forward", *BioProcess International*, 18-27.
- Eandi, M., Gandini, G., Povero, M., Zaniolo, O., Pradelli, L. et G. Aprili (2015), "Plasma fractionation in a public setting: cost analysis from the perspective of the third-party player", *Blood Transfusion* 13, 37-45.
- Farrugia, A. et D. Scaramuccia (2017), "The dynamics of contract plasma fractionation", *Biologicals* 46, 159-167.
- Inspection Générale des Affaires Sociales (2010), "Les conditions de l'autosuffisance en produits sanguins du marché français", <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000052.pdf>

¹⁵ Cf. par exemple le compte-rendu de Burnouf (2018), dernière section.

Hotchko, M. et P. Roberts (2018), “Recent market status and trends of fractionated plasma products”, *Annals of Blood*, 3:19.

Lacetera N. et M. Macis (2015), “Paid versus volunteer donations: an analysis of the behavioral and ethical issues around donor incentives”, in *Ethical Issues in Transfusion Medicine and Cellular Therapies*, Domen R. éditeur, Bethesda (MD): AABB Press.

Marketing Research Bureau (2014), “Forecast of the global immunoglobulin (IgG) market 2023”, <https://marketingresearchbureau.com/list-of-reports/worldwide-immunoglobulin-igg-forecast-2023/>

Mercier Ythier J. (2015), “Cultured blood versus donated blood: Long-run perspectives of the economy of blood”, *Bio-Medical Materials and Engineering* 25, 199-209.

Mercier Ythier J. (2017), “Who owns hematopoietic stem cells: Some fundamental legal stakes for the manufacture of cultured red blood cells”, *Journal of Transplant Surgery* 1(1), 1-7.

Niessen-Ruenzi, A., Weber, M. and D.M. Becker (2016), “Do direct cash payments increase whole blood supply?”, SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2738726>.

Phillips A. (2013), *Our Bodies: Whose Property?*, Princeton and Oxford: Princeton University Press.

Radin, M. J. (2001), *Contested Commodities*, Cambridge MA: Harvard University Press.

Skinner, M.W., Hedlund Hoppe, P.A., Grabowski, H.G., Manning, R., Tachdjian, R., Crone, J.F., et S.J. Youngner (2016), “Risk-based decision making and ethical considerations in donor compensation for plasma-derived medicinal products”, *Transfusion* 56, 2889-2894.

Thorne, E.D. (2006), “The economics of organ transplantation”, chapitre 20 du *Handbook of the Economics of Giving, Altruism and Reciprocity*, S.-C. Kolm et J. Mercier Ythier éditeurs, Amsterdam: North-Holland.

Titmuss, R. (1971), *The Gift Relationship: From Human Blood to Social Policy*, New York: Pantheon.

Whitaker B.I., Schlumpf K., et J. Schulman (2011), “The 2011 national blood collection and utilization survey report”, report of the US Department of Health and Human Services, <http://www.hhs.gov/ash/bloodsafety/2011-nbcus.pdf>.

World Health Organization (2016), “Global status report on blood safety and availability”, <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254987/1/9789241565431-eng.pdf>