

**MINISTÈRE DE L'EMPLOI
ET DE LA SOLIDARITÉ**

**INSPECTION GÉNÉRALE
DES AFFAIRES SOCIALES**

**MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION
NATIONALE, DE LA RECHERCHE
ET DE LA TECHNOLOGIE**

**INSPECTION GÉNÉRALE
DE L'ÉDUCATION NATIONALE**

**RAPPORT SUR L'ÉVOLUTION DE L'INSTITUT
NATIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINE**

Présenté par

**M. Pierre DELOMENIE,
Mme Hélène STROHL,
Inspecteurs généraux
des affaires sociales**

**M. Régis DEMOUNEM,
M. Jean FIGARELLA,
Inspecteurs généraux
de l'éducation nationale**

**IGAS
Code mission : SA/EP/EQ/99039
Rapport n° 1999067
Mai 1999**

**IGEN
Rapport n° 99-008**

SOMMAIRE

Introduction	1
PREMIERE PARTIE Présentation de l'INTS	2
<i>1.1 Les activités</i>	2
<i>1.2 Le fonctionnement</i>	3
<i>1.3 Les personnels</i>	4
<i>1.4 Le budget</i>	5
DEUXIEME PARTIE Pertinence et qualité des activités de l'INTS	7
<i>2.1 Les activité de laboratoire : référence et recherche</i>	7
<i>2.2 La formation</i>	12
TROISIEME PARTIE Devenir de l'INTS	16
<i>3.1 Le devenir de l'INTS doit tenir compte de la situation particulière de la transfusion sanguine, milieu faible et peu attractif</i>	16
<i>3.2 Le devenir institutionnel de l'INTS passe par une intégration, sous conditions, dans l'EFS</i>	17
<i>3.3 Une délocalisation compromettrait gravement l'avenir de l'INTS</i>	18

I - Le constat

L'institut National de Transfusion Sanguine (INTS) est un GIP employant près de 130 personnes réparties sur quatre sites parisiens et doté d'un budget de fonctionnement de l'ordre de 60 MF (1/3 produits propres, 2/3 subventions). L'INTS n'étant cité dans aucun texte législatif ou réglementaire, ses missions sont définies par la convention constitutive du GIP, signée le 14 mars 1994 et approuvée le 31 mars de la même année.

- L'INTS a pour objet l'exercice d'activités :
 - . de référence et d'expertise, notamment en matière de groupes sanguins et de virologie ;
 - . de recherche, fondamentale et appliquée, en particulier liée aux activités de référence ;
 - . de formation, professionnelle et universitaire, initiale et continue.
- Les activités de référence et de formation sont globalement satisfaisantes, tant par leur niveau que par leur adéquation aux besoins. Le jugement sur les activités de recherche est plus nuancé, une seule équipe effectuant de la recherche fondamentale de niveau international.
- Il convient de souligner la pauvreté de l'environnement national de l'INTS, qu'il s'agisse de la formation universitaire en transfusion sanguine ou de la recherche menée au sein des établissements de transfusion.

II - Les propositions

II.1 - L'avenir institutionnel de l'INTS

Trois hypothèses ont été étudiées :

- éclatement de l'INTS ;
 - maintien, avec autonomie renforcée, de l'INTS ;
 - intégration de l'INTS dans l'EFS.
- L'éclatement de l'INTS pourrait prendre la forme du rattachement des activités

- . de référence à l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) ou à l'EFS (Etablissement Français du Sang) ;
- . de recherche aux EPST, en particulier l'INSERM, et aux universités;
- . de formation aux universités.

Cette solution est peut être envisageable à long terme. Dans l'immédiat, elle ne peut qu'être écartée compte tenu de la faiblesse déjà soulignée du milieu, qui implique de ne pas se priver d'un instrument qui a le mérite d'exister.

- Le maintien de l'INTS, avec autonomie renforcée (conseil scientifique spécifique, président du conseil d'administration propre), aurait l'avantage d'afficher une activité scientifique clairement indépendante des établissements de production (EFS) et de contrôle (AFSSAPS).

Les risques majeurs de cette solution sont :

- . l'aggravation d'une sclérose déjà perceptible de l'INTS, liée à l'endogamie transfusionnelle et au quasi-monopole de l'INTS ;

. le dilemme auquel sera confronté l'EFS : soit se limiter à un strict rôle de production de produits sanguins labiles, ce qui paraît peu souhaitable, soit développer en propre des activités de référence et de recherche appliquée pour asseoir sa légitimité médicale et scientifique, ce qui entraînerait des doublons et donc une dispersion de moyens déjà peu importants.

- L'intégration de l'INTS dans l'EFS apparaît finalement comme la solution la moins mauvaise :

. l'inclusion des laboratoires de référence dans l'EFS est le prolongement naturel de ses activités opérationnelles.

Les laboratoires ne pourront être accusés d'être « juge et partie », puisque c'est l'AFSSAPS qui prend les décisions et qu'elle peut s'appuyer sur d'autres experts, en complément de l'INTS ;

. pour la recherche, son intégration pourrait créer une perte de crédibilité scientifique du fait de l'« image administrative » de l'EFS. Le risque peut être écarté par la conclusion d'une convention entre l'EFS et l'INSERM sur les thématiques de recherche à développer, leur financement et leur évaluation. L'activité recherche de l'INTS, et donc de l'EFS, serait soumise alors aux règles définies par la convention, ce qui serait un progrès ;

. l'inclusion de l'activité de formation implique parallèlement une ouverture de la formation vers l'extérieur, par appel d'offres sur cahier des charges. Mais la situation de quasi-monopole de l'INTS pour la formation universitaire est en partie inévitable, du fait du nombre réduit de stagiaires à former et de la faiblesse actuelle de l'offre universitaire, qui est à développer, dans ce domaine.

Par ailleurs, l'intégration de l'INTS au sein de l'EFS pourrait faciliter une mobilité souhaitable des personnels médicaux, scientifiques et techniques entre l'INTS et les ETS (Etablissement de Transfusion Sanguine).

Cette intégration pourrait s'effectuer dans les conditions suivantes :

. maintien d'une certaine autonomie de l'INTS au sein de l'EFS, peut-être analogue à celle dont disposeront les établissements locaux de l'EFS, ce qui permettrait psychologiquement de mieux faire accepter cette évolution ;

. convention d'objectifs entre l'EFS et la CNAMTS (qui finance les deux tiers de l'INTS) pour les fonctions INTS qui l'intéressent, l'emploi des fonds étant retracé dans une section budgétaire spécifique de l'EFS. La CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) est prête à s'engager dans cette voie.

II. 2 - La délocalisation de l'INTS

En dehors de raisons d'aménagement de territoire qu'il ne lui appartient pas de juger, la mission n'a relevé que des inconvénients au transfert éventuel de l'INTS à Lille.

En effet, il apparaît que :

- les enseignants et chercheurs seraient peu nombreux à suivre, tant en raison de la faiblesse de la recherche dans ce domaine à Lille que parce que les contacts internationaux se feraient plus difficilement ;
- une délocalisation aurait un coût élevé, notamment en raison de la convention collective de l'INTS ;
- les directeurs d'ETS consultés voient d'un oeil critique cette localisation, qui impliquerait pour leur personnel en formation des déplacements plus longs et plus complexes ;
- enfin, pour des raisons de sécurité sanitaire, il paraîtrait dangereux de délocaliser la banque de sangs rares et le laboratoire de référence qui y est associé.

Introduction

Par lettre de mission figurant en annexe 1, Madame la Ministre de l'Emploi et de la Solidarité, Monsieur le Ministre de l'Education Nationale, de la Recherche et de la Technologie et Monsieur le Secrétaire d'Etat à la Santé et à l'Action Sociale demandaient à l'IGAS et à l'IGEN de mener une mission d'enquête conjointe sur l'avenir de l'institut national de la transfusion sanguine dans le cadre de la transformation de l'Agence française du sang, en un opérateur unique, l'Etablissement français du sang, regroupant en un établissement public tous les établissements de transfusion sanguine.

Les inspections devaient examiner la qualité des activités de recherche, de référence et de formation de l'INTS, la pertinence de son intégration éventuelle, tout ou partie dans l'Etablissement français du sang, ces questions devant être examinées dans l'éventualité d'un transfert à Lille de l'établissement public et des activités de l'INTS.

C'est par des entretiens, avec des personnalités de l'INTS, de l'AFS (Agence Française du Sang), des établissements de transfusion sanguine et quelques personnes extérieures que les inspections ont pu formuler une opinion sur le devenir de l'INTS (annexe 2).

Pour ce qui est de l'évaluation du niveau scientifique des prestations de l'Institut national de transfusion sanguine, il était demandé à la mission de s'appuyer sur Monsieur le professeur Bruno VARET, membre du conseil scientifique de l'institut national de transfusion sanguine et de l'AFS. Monsieur le professeur VARET, qui a bien voulu collaborer avec la mission, lui a ainsi fourni une analyse des publications de l'Institut national de transfusion sanguine, un paysage de la recherche en transfusion sanguine et une opinion sur l'environnement scientifique et médical de Lille.

La durée impartie à la mission n'a pu permettre qu'un niveau réduit d'investigations. La mission n'a pas pu effectuer de contrôle de la gestion ni des activités de l'INTS. Notamment les rapports du comptable et du contrôleur d'Etat n'ont pas été confrontés aux pièces. De même la qualité des prestations, tant de recherche que de référence et de formation, n'a pu être évaluée sur place et sur pièces.

Les hypothèses testées selon différents critères en dernière partie de rapport (autonomie, intégration dans l'établissement français du sang et éclatement) n'ont pas été évaluées du point de vue financier. Il appartiendra au conseil du groupement d'intérêt public et donc à ses partenaires et aux services du ministère de préparer une analyse financière de telle ou telle option qui serait retenue par les ministres.

Le présent rapport abordera successivement les questions suivantes :

- présentation de l'INTS ;
- qualité et pertinence des activités de référence, de recherche et de formation ;
- devenir institutionnel et délocalisation.

PREMIERE PARTIE

Présentation de l'INTS.

1.1 Les activités

L'INTS a pour objet l'exercice d'activités :

. de référence et d'expertise, notamment en matière de groupes sanguins et de virologie ;

. de recherche, fondamentale et appliquée, en particulier liée aux activités de référence ;

. de formation, professionnelle et universitaire, initiale et continue.

Les activités de référence et de recherche s'exercent dans le cadre de sept unités, regroupées en quatre départements.

Les axes de travail visent à accroître la sécurité transfusionnelle par des études ayant pour objet l'immunologie transfusionnelle (érythrocyte, plaquette) et les maladies virales transmissibles afin de maîtriser, autant que faire se peut, les effets secondaires de la transfusion.

Les activités scientifiques sont sous la responsabilité d'un directeur scientifique, M. CARTRON, directeur de la plus importante unité de l'INTS. Le conseil scientifique de l'AFS doit définir la politique scientifique du groupement. Il est composé de douze membres, dont trois sont issus du milieu de la transfusion sanguine (deux français et un hollandais). Il consacre en général une journée par an à une présentation, par les responsables d'unité, de leur activité.

Des activités de formation complètent l'ensemble : formations universitaires et techniques, initiales et continues. Elles sont orientées par le Comité d'orientation et de réflexion des enseignements de transfusion sanguine (CORE), constitué par douze membres, nommés pour trois ans ; ils se réunissent deux fois par an. Ce programme de formation, étalé sur l'année civile, est donc arrêté par ces membres, représentant le ministère de l'Education nationale, de la recherche et de la technologie, la direction générale de la santé et la direction des hôpitaux du ministère de l'Emploi et de la Solidarité, l'Agence française du sang, sous l'autorité du président, Monsieur CONSEILLER.

L'objectif de l'enseignement initial est de faire acquérir des compétences professionnelles, une formation à et par la recherche dans les disciplines liées à la transfusion sanguine.

La formation continue vise l'ensemble des personnels de la transfusion sanguine, aux divers maillons de la chaîne allant du donneur au receveur et en particulier la

collecte, la surveillance des donneurs, la qualification des dons, la préparation des produits finis, la distribution et la prescription. L'INTS recherche par ce moyen l'amélioration de la sécurité transfusionnelle par la prévention renforcée des risques liés à la transfusion sanguine, l'identification des risques émergents ou potentiels et l'adaptation des activités aux évolutions scientifiques et technologiques.

1.2 Le fonctionnement

L'Institut national de la transfusion sanguine est un groupement d'intérêt public, constitué entre l'Agence française du sang (établissement public à caractère administratif) et la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, membres fondateurs qui détiennent chacun 40 % des droits. L'Etat (ministère chargé de la santé) est membre de droit, avec 20 % des droits du GIP (annexe 3). La convention constitutive du GIP a été approuvée par arrêté du 31 mars 1994.

Ce sont essentiellement des raisons conjoncturelles qui ont conduit à ce montage : sans doute la nécessité de faire vite et de ne pas perdre le potentiel existant : le GIP est une structure de création et de dissolution simple, tout en prévoyant un encadrement par la puissance publique important : commissaire du gouvernement, contrôleur d'Etat ; le personnel de la FNTS (Fondation Nationale de Transfusion Sanguine) étant de droit privé, le GIP a permis de conserver à ces personnels leur statut de droit privé, même si un changement de convention collective est intervenu et qu'on a largement gelé les augmentations des salaires des personnels par rapport à ce qui aurait été si l'établissement avait conservé la convention collective de l'UCANSS (Union des Caisses nationales de Sécurité Sociale) ; le souci de ne pas pénaliser la création de l'AFS par une trop grande diversité des problèmes à résoudre.

L'INTS est administrée par un conseil d'administration et un conseil scientifique (ce dernier étant celui de l'AFS). Le directeur de l'INTS, depuis 1991, Philippe ROUGER, professeur de médecine, praticien hospitalier, est membre de ces conseils ; par ailleurs, sans que cela soit imposé par les textes, le président de l'AFS a toujours été le président du conseil d'administration de l'INTS.

Il n'y a pas de procédure d'audit ou de surveillance interne de la qualité des prestations effectuées, hormis la procédure de droit commun d'évaluation de l'Unité INSERM abritée par l'INTS.

L'INTS est abritée sur plusieurs sites : 6, rue Alexandre Cabanel pour une surface de 4 550 m²¹, 20, rue Bouvier pour une surface utile de 450 m² et à l'hôpital Saint Antoine pour 100 m² (délibération du comité de décentralisation du 12 décembre 1996). De plus, l'INTS occupe quelques bureaux administratifs 37, rue Violet.

¹ L'agence française du sang était abritée dans les mêmes locaux pour une surface de 1 134 m².

1.3 Les personnels

L'INTS comprend 129 salariés (annexe 4) dont 3 professeurs des universités, praticiens hospitaliers, 3 maîtres de conférence des universités dont 2 praticiens hospitaliers, 1 praticien hospitalier, 5 directeurs de recherche, 2 chargés de recherche, 5 ingénieurs, 3 techniciens et 3 administratifs qui sont des personnels statutaires de l'INSERM ou du CNRS. Les personnels sous convention collective de l'INTS sont les suivants : 28 administratifs, 74 personnels scientifiques et médicaux dont 4 chefs d'unité et 3 adjoints, 12 ingénieurs, 32 biotechnologistes, 3 techniciens et 3 administratifs.

Il y a donc cinq types de contrats de travail à l'INTS :

- les personnels statutaires, de l'Université, des hôpitaux sont rémunérés pour leur part hospitalière par l'INTS, soit sous forme de remboursement à leur établissement hospitalier de rattachement, soit après détachement ;
- les personnels de l'INSERM sont payés par l'INSERM, mais ont une autorisation de cumul pour consultations à l'INTS, délivrée chaque année par l'INSERM et qui leur permet d'avoir des compléments de salaire à l'INTS ;
- les personnels employés à durée indéterminée à l'INTS sont payés selon une convention collective spécifique, négociée après la dévolution de l'ancienne association ;
- il n'y a de contrats à durée déterminée que pour les motifs prévus par le droit du travail, essentiellement remplacement de salariés absents ;
- quant aux boursiers de l'INTS, on ne sait pas quel doit être leur statut; le comptable doit se rapprocher du ministère de l'éducation nationale pour régler ce problème.

L'appartenance des personnels de haut niveau à un statut soit universitaire, soit INSERM ou CNRS rend toute opération visant à mettre en cause l'autonomie de l'INTS relativement délicate : en effet tous ces personnels peuvent décider de quitter cet organisme et se faire rapatrier dans leurs institutions d'origine, desquels ils sont détachés pour tout ou partie. Ce risque serait bien sûr renforcé en cas de délocalisation.

Quant aux personnels propres de l'INTS, il est possible d'envisager leur intégration dans l'EFS ; néanmoins dans le cas d'une délocalisation, ce changement serait interprété en droit du travail comme un changement de conditions du travail et les personnels pourraient être considérés comme licenciés de fait en cas de refus de cette novation : dans leur convention collective ils ont droit en moyenne à 19 mois d'indemnité de licenciement, ce qui équivaut environ à 50 millions de francs, dans l'hypothèse la pire, celle où tous les salariés choisiraient le licenciement.

1.4 Le budget

Présentation du budget

En 1997 le budget de l'INTS a été de 85,652 millions de francs.

En 1996, l'INTS avait eu un résultat d'exploitation bénéficiaire, de 6 MF, ce qui n'a pas été le cas en 1997, où le résultat déficitaire a été de 0,4 MF. Le résultat a amputé le compte réserves facultatives de l'établissement, qui est passé de 16,6 MF à 16,1 MF.

Le résultat déficitaire est imputable à une baisse des recettes (- 2,8 MF pour les subventions, - 0,7 MF pour les produits propres), par rapport aux charges ; en effet, en 1997 les recettes ont été de 61,8 MF contre 62,2 MF de charges. Les principales charges sont les dépenses de personnel (58 %), qui ont augmenté de 1,2 MF en 1997. 64 % des recettes de l'INTS proviennent de la subvention publique, 31 % des produits propres dont 13 % pour les activités de formation, 14 % pour les produits des laboratoires et 4 % pour les produits de recherche.

En 1997, il y a donc eu une faible érosion des produits propres : - 0,7 MF. Ce maintien ne doit cependant pas cacher une certaine redistribution des produits entre les différents pôles d'activité : la recherche reste stable, mais le montant des produits de formation ne cesse d'augmenter (+ 10 % en 3 ans : 1994-97) alors que le montant des produits des laboratoires de référence baisse : - 7 % pour la même période).

La hausse traduit une augmentation et une diversification de l'activité, la baisse des produits des laboratoires de référence est causée pour une faible part par une baisse quantitative de l'activité, pour une part plus élevée par un changement de cotation. La CNAMTS a en effet décidé de rembourser les actes figurant à la nomenclature au tarif de ville, quand bien même ils sont souvent plus spécialisés, et estime que cette subvention est une subvention d'équilibre, dessinée à prendre en charge la part « santé publique » de ces actes, c'est-à-dire le rôle pionnier et spécialisé de ces laboratoires, comme la formation et la recherche appliquée, éléments d'une meilleure sécurité transfusionnelle.

Un organisme financé aux deux tiers par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

Les recettes de l'INTS ont été en 1997 les suivantes :

Subventions publiques transitant par l'AFS (CNAMTS 2/3, Etat 1/3) : 39,178 MF;
Produits propres : 19,668 MF

La subvention ne représente pas la seule contribution de la CNAMTS. En effet, l'immeuble de la rue Cabanel appartient à la CNAMTS qui le loue à un loyer relativement modéré (l'INTS acquittait des loyers annuels pour un total de 0,8 MF en 1997), ce qui dès lors qu'elle est le principal financeur de l'Institut ne saurait choquer.

Enfin la CNAMTS a accepté de financer l'aménagement de l'immeuble, notamment la mise aux normes des laboratoires en versant une subvention à l'AFS et à l'INTS, dite au titre du schéma directeur. L'AFS, qui a déménagé, a dédit les travaux. L'INTS y reste pour l'instant engagé. Si une décision de déménagement devait être prise, elle devrait être rapide, car les travaux envisagés rue Cabanel sont spécifiques à l'usage que veut en faire l'INTS.

L'objet de l'INTS, recherche, formation, référence en transfusion sanguine n'est ni directement intégrable à l'objet du financement de l'assurance maladie, le soin, ni étranger. En effet, on peut estimer que ces activités sont indispensables au bon fonctionnement de la collecte, de la production et de la diffusion des produits sanguins.

Il serait cependant intéressant pour le bon fonctionnement de l'INTS comme pour la transparence des financements de la CNAMTS que les objectifs à poursuivre, annuellement ou pluriannuellement, soient identifiés dans un programme, objectifs auxquels souscriraient financeur et financé. L'Etat et la CNAMTS pourraient d'ailleurs s'associer dans cette définition des objectifs à fixer à l'institution s'occupant de formation - recherche - référence en transfusion sanguine.

Une absence de comptabilité analytique

Pour cela, il serait bon qu'une comptabilité analytique minimale permette une étude des prix de revient des différentes activités. Si dans le bilan financier, le comptable présente une ventilation des charges et des produits par secteur (formation, recherche, référence) il a inclus une quatrième activité, administration - direction et surtout il n'a pas réellement ventilé les charges de personnels selon les activités ; en effet certains personnels consacrent tout leur temps à une activité, mais la majeure partie répartit ses activités entre ces quatre fonctions. Il faudrait donc ventiler les coûts de la fonction direction en coûts indirects pour les trois autres fonctions.

De plus, un certain nombre de coûts de la production de l'INTS sont cachés : en effet, si les professeurs d'Université sont payés par l'INTS pour leur indemnité de praticien hospitalier, ne peut-on estimer que l'INTS profite pour part de leur salaire universitaire ? Il en est bien évidemment de même pour les chercheurs CNRS et INSERM, rendant toute comparaison de coûts avec un organisme privé (un laboratoire par exemple) ou un organisme public (un laboratoire de CHU ou une Université) compliquée.

En conclusion, l'INTS a une situation financière saine (équilibre dépenses, recettes, provisions importantes), mais cette apparente bonne santé financière est entièrement imputable au financement de la CNAMTS. Pour que ce montage ne soit pas critiquable, il faudrait que des objectifs pour chaque activité et leurs coûts soient identifiés.

DEUXIEME PARTIE

Pertinence et qualité des activités de l'INTS

2.1. Les activités de laboratoire : référence et recherche

Les activités opérationnelles de laboratoire s'exercent dans le cadre de sept unités, réparties sur trois sites, et dont les principales caractéristiques sont résumées dans le tableau figurant en annexe 5.

Les équipes

Un modèle donné en exemple : l'érythrocyte

Dans le domaine de l'érythrocyte, l'INTS mène trois activités :

- une activité directement opérationnelle : l'approvisionnement et la gestion de la banque nationale de sangs rares, implantée dans des conditions déplorables à l'hôpital Saint-Antoine, à laquelle on peut rattacher l'échantillothèque des globules rouges, installée dans des conditions identiques à Saint-Antoine ;
- une activité de laboratoire de référence exercée, comme la précédente, par le CNRGS (Centre National de Référence pour les Groupes Sanguins), dirigée par le professeur ROUGER: ce centre se consacre à l'étude des problèmes complexes d'immunologie du globule rouge et des groupes sanguins rares. Le laboratoire du CNRGS est installé dans des locaux neufs et bien équipés rue Bouvier, à proximité de l'hôpital Saint-Antoine. Le CNRGS constitue et distribue un panel national d'hématies tests de référence permettant de faciliter le phénotypage par les laboratoires. Il collabore avec l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) pour l'enregistrement des réactifs (au titre de l'arrêté du 8 février 1984) et dans le cadre du contrôle de qualité en immunohématologie, en validant les échantillons destinés au contrôle : ces collaborations ne font pas l'objet de relations contractuelle ou financière ;
- une activité de recherche fondamentale : elle est effectuée par l'unité biochimie génétique et INSERM U76, installée dans des locaux rénovés et bien équipés, rue Cabanel. Cette unité dirigée par M. CARTRON, directeur scientifique de l'INTS, est quantitativement la plus importante de l'INTS, et regroupe du personnel INSERM, CNRS, universitaire et propre à l'INTS. L'origine diversifiée du personnel est mise en avant comme un élément clé du fonctionnement permettant de réunir des compétences ou des approches différentes. Elle se consacre à la biologie des groupes sanguins humains et s'attache en particulier à la caractérisation biochimique et génétique des structures antigéniques présentes à la surface des globules rouges, à l'analyse moléculaire des désordres acquis et héréditaires de la membrane érythrocytaire, à l'étude de la biosynthèse et de la fonction des antigènes de la surface des érythrocytes

humains. L'unité mène également des recherches plus technologiques sur la purification des protéines.

Cette activité se situe donc en amont de celle du CNRGS, qui a ainsi bénéficié de certains transferts méthodologiques et technologiques, notamment en matière de techniques de biologie moléculaire. C'est l'articulation des activités de référence et de recherche, débouchant sur l'opérationnel, dans le domaine de l'érythrocyte qui est donné en exemple de la démarche originale et singulière de l'INTS.

Une extension envisagée du modèle : la virologie

Deux unités oeuvrent, de manière totalement indépendante, dans le domaine des maladies transmissibles, ou, pour être plus précis, des maladies virales :

- l'unité virologie et centre de référence des hépatites : constituée uniquement de personnel INTS, dirigée par le docteur COUROUCE, elle est située rue Cabanel dans des locaux vétustes, inadaptés, et mal équipés. Utilisant les outils classiques de radio et enzymo-immunologie, et de biologie moléculaire, elle s'intéresse avant tout aux rétrovirus (HIV et HTLV), aux virus des hépatites et aux virus émergents (TTV, GBV-C). A côté d'activités de recherche appliquée et d'épidémiologie, elle a essentiellement un rôle d'expertise et d'évaluation. Dans ce cadre, cette unité a de nombreuses collaborations avec l'AFSSAPS : évaluation des réactifs, réévaluations périodiques des réactifs commercialisés, fourniture de « panels » pour ces travaux d'expertise, validation des échantillons utilisés pour le contrôle de qualité en sérologie virale, réalisation d'analyses sous-traitées par l'AFSSAPS (recherche des anti-corps anti-HTLV). Ces collaborations sont effectuées à titre gratuit ou onéreux, dans le cadre ou non de conventions ;

- l'unité d'étude bioclinique des maladies transmissibles : cette unité est dirigée par le docteur LEFRERE et est implantée à Saint-Antoine. Elle ne comporte que du personnel INTS, l'exception de son responsable pour qui a été récemment créé un poste de MCU-PH à Paris VI. Malgré la proximité des thématiques, cette équipe n'a aucun lien avec celle du docteur COUROUCE. Sa caractéristique, en théorie, est d'avoir une approche à la fois clinique, biologique et épidémiologique des maladies virales transmissibles par le sang. A côté d'activités d'évaluation et d'expertise de méthodes de dépistage des génomes viraux dans les dons de sang, d'organisation de contrôles de qualité, elle réalise des études de prévalence de marqueurs viraux chez les donneurs et participe à des protocoles d'expertises cliniques.

Le recrutement en cours du professeur BARIN vise à développer à côté des activités actuelles de référence, d'expertise et de recherche appliquée des activités de recherche plus fondamentales sur le modèle précédemment évoqué de l'immuno-hématologie. Le but est également d'unifier l'ensemble des activités de virologie des deux unités et de faire en sorte que les travaux soient réalisés en complémentarité. Ces objectifs demanderont des moyens supplémentaires en locaux, personnel et matériel et à terme l'intégration dans une structure de recherche reconnue.

Des équipes moins intégrées

- L'unité immunologie plaquettaire : installée rue Cabanel, dans des locaux vétustes et inadaptés, avec des moyens en personnel (INTS uniquement) et matériels réduits, elle est dirigée par le docteur KAPLAN. Cette unité joue un rôle proche de celui du CNRGS, mais dans le domaine de la plaquette. Les études concernent en particulier la standardisation des recherches et identification des anticorps antiplaquettaires et du génotypage plaquettaire, les thrombopénies foetales et néonatales, et les thrombopathies.

- L'unité immunologie transfusionnelle : installée rue Cabanel dans des locaux corrects, c'est une petite unité limitée au docteur LAMBIN et à une biotechnologiste. Les études concernent la destruction des globules rouges sous l'effet des allo-anticorps et des auto-anticorps. Elles visent essentiellement la mise au point de méthodes de dosage des anticorps responsables de la maladie hémolytique du nouveau né et de caractérisations des antigènes dans le cadre de l'anémie auto-immune.

- L'unité polymorphisme génétique : installée rue Cabanel dans des locaux rénovés, bien équipée, cette unité est dirigée par le professeur ROUGER. Son positionnement à l'INTS tient plus à l'histoire des analyses de filiation, autrefois basées sur l'étude des groupes sanguins, et à l'agrément personnel du professeur ROUGER, qu'à une logique thématique. Cette unité procède en fait à des analyses de filiation dans le cadre de la loi de juillet 1994.

L'organisation

Un organigramme prévisionnel, voire artificiel

Dans la « Note de présentation de l'Institut National de la Transfusion Sanguine 1999 » datée du 22 février 1999, et remise à la mission figure page 24 l'organigramme opérationnel de l'INTS (cf annexe 6).

Cet organigramme appelle les remarques suivantes :

- il apparaît prévisionnel, puisqu'il prévoit un département « Maladies transmissibles », dirigé par le professeur BARIN, qui n'a pas encore pris ses fonctions à l'INTS. Ce département comprend l'unité du docteur LEFRERE, qui se positionne davantage en coordination qu'en intégration. De plus, le département « Hématologie transfusionnelle et biotechnologie appliquée », du professeur WAUTIER, comporte une « Unité de développement clinique et biotechnologie », dirigée par le même professeur WAUTIER, unité qui n'existe qu'à l'état de projet ;

- le souci, explicitement exprimé, de placer chaque activité spécifique opérationnelle sous l'autorité directe d'un des membres scientifiques du comité de direction (CODIRIS) amène l'élaboration d'un organigramme certes symétrique (quatre départements, huit unités) mais en partie artificiel. Outre le problème déjà cité de l'intégration, encore jamais réalisée, du docteur LEFRERE, la mention de l'unité immunologie transfusionnelle du docteur LAMBIN à côté de l'unité de M. CARTRON dans le département de ce dernier « Biochimie et génétique transfusionnelle » prête à

sourire, tant par les différences de thématique que de moyens et de niveau. De même, quelle sera l'unité future du département du professeur WAUTTER qui regroupera sa future unité avec l'unité d'immunologie plaquettaire du docteur KAPLAN ? De plus, la logique de synergie exposée par le professeur ROUGER n'aurait-elle pas dû amener la fusion de son département avec celui de M. CARTRON ?

Un directeur scientifique et un conseil scientifique aux rôles effacés

- Le directeur scientifique de l'INTS est M. CARTRON, responsable de la seule unité INSERM de l'institut. D'après les dires de M. CARTRON, son activité de directeur scientifique comprend :

- + l'animation scientifique (colloques, séminaires, rapports annuels d'activité) ;
- + la coordination des thématiques de recherche, le suivi et l'évaluation de la recherche ;
- + les relations avec les instances scientifiques ;
- + la veille scientifique et technologique, avec les budgets afférents aux thématiques de recherche ;
- + le contrôle et le respect des règles d'éthique.

Pour ce qui est du second point, il faut remarquer qu'il n'existe pas de réunion régulière des chefs d'unités, ni de réunion plus large des cadres de l'institut. Cet état de fait, déploré par certains, tire sans doute son origine du mode de gestion du professeur ROUGER, consistant en des entretiens directs et individuels avec les différents chefs d'unité, sur l'ensemble des sujets, y compris scientifiques. M. CARTRON estime que les colloques, séminaires et réunions du comité d'entreprise suffisent à l'information réciproque des chercheurs. Par ailleurs, les restructurations de laboratoire ont été relativement limitées depuis la création du GIP et aucune thématique nouvelle n'est venue s'ajouter à l'héritage des professeurs SALMON et SOULIER. Dans ces conditions, on peut comprendre le propos, peut-être excessif, d'un responsable d'unité déclarant que « le directeur scientifique n'existe que sur le papier ».

- Selon l'article 18 de la convention constitutive du GIP INTS « la politique scientifique du groupement est définie par le Conseil scientifique de l'Agence française du sang ». L'examen des procès-verbaux de cette instance, les entretiens tant avec des membres de l'INTS qu'avec les présidents et membres du conseil scientifique amènent à conclure que tel n'est pas le cas. Le conseil scientifique a, selon des modalités variables suivant les années, procédé à une appréciation de la qualité du travail des différentes unités. Cette appréciation ne s'est jamais accompagnée d'une visite des laboratoires, ni de véritables échanges, conseils, orientations avec les chercheurs. De plus, les conclusions du conseil scientifique, sauf pour la dernière évaluation, n'ont pas été communiquées directement aux responsables d'unité. Le président du conseil scientifique n'a été entendu qu'une fois, le 3 novembre 1994, par le conseil d'administration. C'est d'ailleurs à cette même séance du conseil d'administration qu'a été votée une délégation donnée au directeur du GIP précisant que « le Directeur du

Groupement communique aux membres du Conseil d'Administration les avis du Conseil scientifique et propose les orientations pratiques qui en découlent en vue de délibérations au sein du Conseil d'Administration ».

Cette délégation a permis, selon le professeur ROSA, au professeur ROUGER de s'opposer à une communication directe entre le conseil scientifique, et en particulier son président, et les équipes de laboratoire comme en témoigne le procès-verbal du conseil scientifique du 29 novembre 1996 : « A la question du Président sur les moyens de porter directement à la connaissance des personnels les conclusions du Conseil scientifique, le Professeur ROUGER indique que, du fait de la délégation qu'il a reçu du conseil d'administration, il doit soumettre au conseil d'administration de l'INTS les conclusions du Conseil scientifique et leur traduction en termes d'activités. Il précise en outre qu'il s'entretient personnellement avec chaque responsable d'activité des conclusions du conseil scientifique concernant ladite activité et des mesures à prendre ».

Les résultats

Une absence de vie collégiale

L'Institut apparaît davantage comme la juxtaposition ou, au mieux, la fédération d'équipes suivant isolément leur propre logique, que comme une institution ayant son existence propre. L'absence d'unité de lieu, le mode de gestion du directeur général, le rôle effacé du directeur scientifique, l'absence de réunion régulière, la tendance naturelle des équipes de recherche à s'isoler dans leurs propres thématiques peuvent expliquer cette situation. L'INTS représente certainement un pôle de compétence, mais n'a pas réussi à être le catalyseur d'activités de recherche au sein de la transfusion sanguine ou en interface avec les hôpitaux et les grands organismes de recherche. Cet échec trouve sans doute son origine dans l'organisation fonctionnelle de l'ensemble et dans l'absence de projet global bien identifié qui fait que certaines équipes sont connues à titre individuel, et non comme appartenant à l'INTS.

Un champ d'action statique

Si les équipes de l'INTS ont bien su s'adapter à l'évolution des techniques (et l'unité INSERM U76 a joué un rôle moteur à cet égard), il n'en demeure pas moins, comme cela a déjà été évoqué, que les thématiques de recherche ont peu évolué, restant essentiellement consacrées aux groupes sanguins et à la virologie.

Dans le domaine des constituants du sang, les protéines n'ont guère fait l'objet de recherches tandis que celles sur les plaquettes n'ont sans doute pas eu le développement souhaitable.

Pour ce qui est des maladies transmissibles, l'activité a été limitée à la virologie mais rien n'a été initié en bactériologie et en parasitologie. Les recherches plus transfusionnelles (conditions de prélèvement, de conservation, d'utilisation des produits sanguins labiles) n'ont pas ou peu été engagées.

Lors de sa première réunion d'évaluation des activités de l'INTS, le 17 octobre 1994, le conseil scientifique précisait : « L'orientation des recherches actuelles est

nécessairement ontogénique en fonction de l'histoire des équipes formant l'Institut. Un équilibre est à atteindre entre les thématiques « classiques » qui peuvent être effectuées dans les laboratoires dépendant d'autres institutions (CNRS, INSERM, Institut Pasteur, Université), et des recherches finalisées que ces instituts ne mènent pas. C'est, a-t-il semblé au Conseil, un objectif particulièrement important pour l'INTS que d'arriver à identifier le plus précisément possible sa place en matière de recherche ». Force est de constater que près de cinq ans après ce constat que la mission partagée, aucun progrès sensible n'a été réalisé.

De même, la remarque du conseil scientifique du 29 novembre 1996 regrettant « que l'approche de la recherche soit principalement orientée vers le donneur, et que le côté receveur soit négligé » ne semble guère avoir reçu de réponse.

Des équipes à plusieurs niveaux

Le travail des équipes de l'INTS n'a jamais fait l'objet d'une véritable évaluation détaillée et approfondie. L'unité INSEM de M. CARTRON a certes été évaluée, avec des résultats très satisfaisants, selon les modalités propres à cet organisme. Les autres unités de l'institut ont fait l'objet d'une appréciation par le conseil scientifique.

Ces travaux, ceux réalisés pour la mission par le professeur VARET (annexe 7), les entretiens réalisés amènent à proposer la typologie suivante :

- une seule équipe, celle de M. CARTRON, fait réellement de la recherche fondamentale reconnue au plan international ;
- deux équipes, celles de M. ROUGER (CNRGS) et du docteur COUROUCE, constituent des laboratoires de référence, effectuant de la recherche très appliquée ;
- une équipe, celle du docteur KAPLAN, a essentiellement une activité de référence, mais a mené des actions de recherche intéressantes.

Quant aux équipes de M. ROUGER (polymorphisme génétique) et du docteur LAMBIN, elles se situent, pour des raisons spécifiques à chaque équipe, dans un contexte particulier qui ne permet guère de les inclure dans un jugement d'ensemble.

Enfin, l'éloge nuancé fait par le conseil scientifique des travaux du docteur LEFRERE illustre bien la situation singulière, pour ne pas dire marginale, de ce dernier.

2.2. La formation

La formation est de bonne qualité et remplit un besoin

Les informations transmises par l'INTS révèlent une formation continue diversifiée, aux exigences graduées, de la seule initiation pour des personnels administratifs et techniques, non spécialistes et qui désirent mieux s'insérer dans le secteur professionnel, à la maîtrise puis au perfectionnement approfondi et à la

spécialisation. De plus, la fonction est diversifiée dans sa nature. Elle comporte des unités de valeur, des unités spécialisées, des stages pratiques et techniques.

Les 37 unités de valeur constituent une formation associée à l'Université Pierre et Marie Curie (Paris VI). Les disciplines intégrées sont l'hématologie, l'immuno-hématologie, l'immunologie, les maladies infectieuses, la virologie, la génétique, la chimie des protéines, la biologie de la transplantation, la biologie cellulaire et moléculaire, l'épidémiologie, la médecine clinique. Les unités de valeur conduisent à un diplôme universitaire ou à un diplôme qualifiant. Par exemple, le diplôme « immuno-hématologie » comporte 7 unités de valeur, le diplôme « immuno-génétique humaine » est obtenu à partir de 8 unités de valeur. Un diplôme de formation en médecine du don est fondé sur un équilibre entre les données biologiques et cliniques de base en transfusion sanguine et les stages pratiques.

L'organisation de la formation continue est elle-même diversifiée. L'enseignement interactif comporte des supports variés : vidéo-cassettes, diaporamas, démonstration en laboratoires, et des séquences en alternance de cours théoriques, d'entretiens, d'études de cas, de tables rondes et de séminaires. Un travail préparatoire à chaque stage de cinq jours est conçu sous la forme d'un envoi de documents et de cours. Une évaluation, contrôle des connaissances validée par l'université de Paris VI, est organisée à la fin de chaque stage correspondant à une unité de valeur. Un prolongement de la formation est permis par un accès libre au centre de documentation de l'INTS, autre élément important de l'unité de formation.

Les intervenants sont très nombreux. Outre le personnel statutaire de l'INTS, au nombre duquel on compte 32 enseignants, parmi lesquels on reconnaît des professeurs et des chercheurs reconnus par la communauté scientifique, l'équipe d'encadrement comporte 9 personnes de structures associées par convention, 21 chercheurs enseignants de plusieurs disciplines associés ou invités, 13 chargés d'enseignement qui exercent une autre activité professionnelle et apportent leur concours spécifique, 86 intervenants et partenaires ponctuels. Les personnels de l'INTS assurent 50 % de la formation, tandis que les personnes associées et autres intervenants assurent l'autre moitié, soit 30.000 heures stagiaires. En outre des organismes contribuent au développement du programme en participant aux actions : des établissements de transfusion, des CHU (8), l'INSERM, des universités (6).

Porter un avis de pertinence sur ces actions est difficile : on peut se féliciter du fait que l'INTS se soit impliqué dans la formation continue depuis que celle-ci est une obligation législative pour les professions de la santé, dès 1996. La réforme du système transfusionnel français nécessite en effet, la mise à niveau de l'ensemble des personnels, l'actualisation scientifique et technique des métiers de la santé en général.

Le principe de la liaison entre disciplines fondamentales et pratiques transfusionnelles est aussi bien marqué dans la formation initiale destinée à des étudiants médecins, pharmaciens ou scientifiques.

Quatre diplômes universitaires de 3^{ème} cycle sont habilités par l'Université Paris VI : la capacité en technologie transfusionnelle destinée à des médecins souhaitant exercer dans les ETS, le diplôme universitaire de transfusion sanguine, le diplôme

d'études spécialisées complémentaires en hémobiochimie-transfusion destiné aux internes et le diplôme d'université de médecine transfusionnelle destiné aux médecins prescripteurs et utilisateurs de produits sanguins. La Faculté de Médecine de St Antoine et celle de Broussais-Hôtel-Dieu apportent leur concours à ce dernier. En outre, une formation par la recherche est organisée sous la forme de deux modules du Diplôme d'Etudes Approfondies « Thérapeutiques biotechnologiques » : protéines transfusionnelles, produits thérapeutiques d'origine humaine.

Les 171 étudiants formés en 1997 - 1998 peuvent contribuer à créer une dynamique dans un secteur dont on a entendu dire qu'il était caractérisé par la démobilitation des acteurs et la disparité relative des pratiques. Les « bonnes pratiques », la Standardisation des techniques liées à l'essor de la biologie moléculaire, le contrôle permanent des réactifs en dépendent. L'articulation visée entre activités de recherche et formation et le lien fort entre diplômes universitaires et diplômes qualifiants sont de nature, en effet, à induire une interaction très positive.

Au total, même si l'appel d'offre de formation n'existe pas au niveau national, le recyclage et la sensibilisation aux risques émergents ou potentiels de 1.650 personnes par an est remarquable. Les personnels de transfusion sanguine, les personnels des établissements de soins privés ou publics, les techniciens des établissements de transfusion sanguine, des hôpitaux et des laboratoires ainsi que des personnels administratifs, non spécialistes, ont pu bénéficier de ces formations.

Le programme mobilise sur les enjeux de la sécurité transfusionnelle, mais les aspects éthiques sont également présents.

De plus les disciplines scientifiques à l'interface de l'acte transfusionnel sont bien représentées dans ces activités de formation associées à des universités, à l'INSERM, aux CHU. Les unités de valeur de formation générale font une large place à la biologie du sang et à l'immuno-hématologie érythrocytaire, avec des travaux pratiques sur les groupages sanguins et le dépistage d'anticorps irréguliers, anti-érythrocytes. De même dans les unités de formation spécialisée (15), il nous semble très important d'avoir introduit le diagnostic sur les anémies hémolytiques auto-immunes, les allo et auto-érythrocytes, les connaissances les plus actuelles sur les bases approfondies concernant les groupes sanguins, la génétique des populations ou encore l'immunologie leucoplaquettaire et granulocytaire. Les stages pratiques de 4 à 5 jours proposent eux-mêmes des actualisations techniques sur le dosage des protéines plasmatiques, le typage plaquettaire, par exemple, en appui sur les différentes méthodes de la biologie moléculaire.

Des thèmes en développement comme la thérapie génique, l'hépatite C, l'impact des techniques biomoléculaires en transfusion sanguine, la thérapie cellulaire, la maladie à prions sont ainsi programmés annuellement. L'INTS vise aussi le développement d'un programme de coopération comportant un cursus commun avec d'autres pays européens (Royaume-Uni et Hollande pour l'instant). Cette ouverture semble intéressante.

Ces activités qui lient la formation et la recherche, les pratiques transfusionnelles à leurs fondements scientifiques et techniques nous semblent très bien orientées. Si des

contacts sont élargis à d'autres universités et si une évaluation externe était mise en place, l'unité formation de l'INTS pourrait continuer à apporter une contribution majeure à un plan national de formation. La détermination nationale en besoins de formation n'exclut pas, nous semble-t-il, la facilitation nécessaire de recherche par l'INTS des réponses à des besoins, ancrées dans l'actualisation des connaissances scientifiques et techniques et leur rapide évolution.

Le coût réel de la formation est impossible à déterminer

Selon les chiffres donnés par l'INTS, la formation est assurée pour moitié par des personnels de l'INTS et par des intervenants extérieurs, pour 1.109 heures.

En moyenne chaque cadre médico-scientifique de l'INTS investit 14 % de son temps dans la formation. On l'a vu, les produits de formation représentent eux aussi 13% des produits de l'établissement.

La masse salariale représentant environ 50 % des charges, on pourrait se dire que l'activité de formation serait largement bénéficiaire. Il n'en est rien, puisqu'on n'y compte pas le coût des intervenants extérieurs, ceux des ETS notamment, ni même la part universitaire de certains personnels de l'INTS. Il paraît donc difficile avec les chiffres dont on dispose de faire des études de coûts. Pourtant, celles-ci seront indispensables, si l'on souhaite casser le quasi-monopole de l'INTS, et notamment diffuser davantage ces formations à l'intérieur des universités, de manière à ce qu'elles atteignent des professionnels qui ne sont pas directement des transfuseurs, mais des cliniciens, prescripteurs et soignants des receveurs.

TROISIEME PARTIE

Devenir de l'INTS

3.1. Le devenir de l'INTS doit tenir compte de la situation particulière de la transfusion sanguine, milieu faible et peu attractif

On ne peut pas aborder la question du passé, du présent et de l'avenir de l'INTS sans avoir à l'esprit « l'affaire du sang contaminé ». Au-delà des jugements politiques et des prises de position citoyennes sur cette tranche d'histoire, il faut avoir ces événements à l'esprit, parce qu'ils sont paradigmatiques des problèmes que peuvent poser l'organisation et la délivrance de soins dans une société complexe. Cette affaire n'est pas allée sans traumatismes profonds dans le monde de la transfusion, cela va sans dire, mais aussi dans celui de l'hôpital, de l'université et surtout de l'administration de la santé.

Et l'on a constaté, lors de cette mission, que l'interprétation, la lecture que faisait tout un chacun des causes de l'affaire du sang contaminé, allait déterminer les préconisations quant à l'avenir de l'INTS. En effet, comme le disait une directrice d'établissement de transfusion sanguine, "l'INTS, c'est notre vitrine, notre fierté ; il n'y avait rien et maintenant il y a une formation de bon niveau, une activité de référence qui marche et des activités de recherche internationalement reconnues, il ne faut pas nous l'enlever". Mais comme le disait aussi un acteur du monde administratif, l'INTS n'a fait que continuer le développement historiquement autarcique du monde de la transfusion.

C'est pourquoi il nous a semblé utile de repérer, dans l'analyse faite par les acteurs rencontrés ce qu'ils identifiaient comme causes de dysfonctionnements et d'en faire des critères de jugement des trois solutions avancées : autonomie, intégration dans l'E.F.S., redistribution des fonctions exercées.

Comment renforcer l'attractivité du milieu de la transfusion pour les médecins et scientifiques ?

La transfusion sanguine est devenue depuis des années le parent pauvre de l'hématologie : à celle-ci les postes universitaires, à celle-la les postes dans les établissements de transfusion. Cette absence d'attractivité a été renforcée depuis l'affaire du sang contaminé. Le milieu de la transfusion apparaît aussi comme un milieu scientifiquement peu développé par rapport aux recherches « nobles » en hématologie ou immunologie.

Cette absence d'attractivité s'illustre très concrètement par le faible nombre d'hospitalo-universitaires directeurs d'établissements de transfusion sanguine ; l'INTS, avec sa capacité à attirer des hospitalo-universitaires et des chercheurs extérieurs à la transfusion sanguine, a comblé un manque.

De plus, la transfusion sanguine n'est pas une discipline médicale ; elle attire peu de jeunes médecins ou pharmaciens (d'autant plus pour ces derniers qu'ils sont écartés de la capacité en transfusion sanguine) parce que le mythe du « sang artificiel » continue de décourager les jeunes, et qu'elle n'est pas très attractive en termes de carrière universitaire et scientifique, notamment parce que les établissements de transfusion sanguine sont à l'écart des centres hospitaliers universitaires.

Il faut en outre que la discipline transfusionnelle atteigne une certaine masse critique, en termes scientifiques et en termes de formation, pour pouvoir être légitime. Or, le nombre de personnes à former, en termes de flux, ne nécessite pas forcément des centres nombreux : ainsi la capacité en transfusion sanguine, organisée par l'interrégion Nord-Est de la France ne regroupe qu'une dizaine d'étudiants ; celle de Rhône-Alpes n'en regroupe même plus une dizaine, une fois formé le stock.

Comment lutter contre la tendance du milieu de la transfusion à vivre de manière autarcique ?

La encore, c'est la poule et l'oeuf : le milieu de la transfusion dira qu'il a toujours été marginalisé, à l'hôpital au mieux comme budget annexe, sinon dans un statut d'association, à l'université dans l'absence de postes pour les transfuseurs. Le milieu universitaire et certains dans l'administration estiment au contraire que c'est parce que le milieu de la transfusion s'est organisé de manière autarcique qu'il a échoué à nouer les liens nécessaires avec les prescripteurs notamment.

Car c'est bien la l'enjeu de demain : la sécurité transfusionnelle, ce n'est pas seulement la production de produits « sécurisés », mais c'est aussi la bonne adéquation du risque de transfusion au risque thérapeutique : transfuser moins, transfuser mieux.

Cet objectif demande une collaboration de proximité entre le milieu transfusionnel, l'hôpital et les grands organismes de recherche.

3.2. Le devenir institutionnel de l'INTS passe par une intégration, sous conditions, dans l'EFS

Trois hypothèses ont été envisagées : l'éclatement de l'INTS, une autonomie renforcée, l'intégration à l'EFS.

L'éclatement de l'INTS ne paraît pas une bonne solution à court terme

L'éclatement de l'INTS pourrait se faire par rattachement de ses diverses fonctions aux organismes déjà spécialisés : l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou l'EFS pour l'activité de référence, les EPST et les universités pour la recherche, les universités et d'autres centres de formation pour la formation.

Cette solution aurait l'avantage d'ancrer chacune de ces activités dans un milieu plus large que le milieu transfusionnel, mais elle paraît peu réaliste du fait même de leur faiblesse dans le milieu transfusionnel et en dehors de celui-ci. En effet, perdues au milieu d'autres domaines notamment pour la recherche et la formation, on peut craindre

que ces activités avec pour thème la transfusion ne risquent de s'amoinrir. Il faut en tous cas constater qu'en dehors de l'INTS, peu de recherche et très peu de formation se font. Pour la recherche, le bilan « Eléments de réflexion sur la recherche en transfusion sanguine » réalisé en 1998 par le conseil scientifique de l'agence française du sang est tristement éloquent. Cet état de fait, confirmé par le professeur VARET (annexe 8), ne peut être imputé uniquement à une volonté hégémonique de l'équipe de direction de l'INTS, car il y a aussi le désintérêt des milieux universitaires et de la recherche pour ces questions. Or ces secteurs sont vitaux pour la bonne sécurité de notre système de transfusion. C'est pourquoi, pour l'instant, la mission déconseille fortement cette solution qui ne pourra être envisagée que dans un second temps, lorsque l'offre de formation et de recherche sera suffisamment développée.

Une autonomie renforcée de l'INTS, au moment même de la création de l'EFS, risque soit d'affaiblir celui-ci, soit d'entraîner des doublons coûteux

Pour que l'autonomie de l'INTS soit réelle, il faudrait le doter d'un conseil scientifique et d'un président de conseil d'administration différents de ceux de l'EFS. Cette solution aurait alors le mérite d'afficher une activité scientifique clairement indépendante des établissements de production - distribution (EFS) et de contrôle (AFSSAPS). L'INTS jouerait alors un rôle d'expert indépendant. Mais cet expert serait-il entendu et écouté ? Rien ne l'assure. Et surtout, l'EFS pourrait-il se passer de développer pour son propre compte des activités de référence et de recherche appliquée sans mettre en doute sa crédibilité scientifique et médicale ? Or cette solution créerait alors des doublons coûteux.

D'autre part, et principalement, il paraît dangereux de continuer à laisser l'INTS vivre à part, sans confrontation directe avec la pratique hospitalière et avec les universités, ce qui serait le risque d'une autonomie renforcée.

Il faut noter enfin que le maintien du statut quo actuel est un faux semblant dans la mesure où le conseil scientifique et le président communs ne sauraient à long terme garantir ni une véritable indépendance, ni un contrôle efficace, risquant de laisser ainsi tout pouvoir au directeur

L'intégration à l'EFS apparaît finalement comme la solution la moins mauvaise

Certes cette solution présente les inconvénients inverses des deux précédentes :

- premier inconvénient : l'intégration pourrait créer, notamment pour les activités de recherche, une perte de crédibilité du fait de l'inclusion de l'INTS dans un établissement public qui n'est pas un EPST.

Pour pallier cet inconvénient, la mission propose que soit passée, comme cela est envisagé par les deux institutions, une convention entre l'EFS et l'INSERM. Une telle convention prévoirait des programmes de recherche sur la transfusion et leur financement, mais aussi des procédures de sélection des équipes et d'évaluation de la recherche plus satisfaisantes que celles en vigueur à l'INTS. A cet égard, la mission partage l'approche générale du professeur Patrice DEBRE (annexe 10), qui lui paraît

être une bonne base de discussion pour l'organisation future de la recherche en transfusion sanguine (élargissement du champ, composition de centres multidisciplinaires, évaluation).

Pour ce qui est des activités de formation, il serait bon de faire cesser le monopole de fait de l'INTS ; des appels d'offres sur cahier des charges pourraient ouvrir vers d'autres institutions de formation. Il faut noter cependant que le faible nombre d'étudiants à former ne permettrait pas de multiplier beaucoup l'offre de formation initiale universitaire. Il faudrait également que l'EFS envisage des procédures de conventionnement avec certaines universités pour développer des formations de médecine transfusionnelle, pour les futurs spécialistes de transfusion, mais aussi pour les praticiens qui seront utilisateurs de transfusions.

- deuxième inconvénient : un INTS intégré dans l'EFS ne serait-il pas juge et partie, notamment pour les activités de référence ?

Cette question ne semble pas très difficile à résoudre : en effet, c'est l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé qui prendra les décisions et on imagine mal l'EFS fournir des « faux résultats » par le biais de son département référence, en cas de conflit. De plus, c'est le rôle de l'AFSSAPS de faire appel à un « panel » diversifié d'experts, de manière à pouvoir trancher en toute indépendance et en connaissance de cause.

Il y a par contre deux avantages importants à la solution de l'intégration :

- l'EFS acquerrait dès sa fondation une efficacité et une légitimité médicale et scientifique, ce qui faciliterait notamment son rôle d'opérateur unique, à la tête du futur réseau d'établissements locaux de transfusion sanguine ;
- la mobilité pourrait fonctionner entre personnels des ETS et ceux du département recherche, référence, formation de l'EFS, ce qui n'aurait que des avantages tant pour les structures que pour les personnels, et contrasterait heureusement avec l'immobilisme actuel.

Mais cette intégration devrait se faire à des conditions bien précises :

- il convient de conserver une synergie mais aussi une indépendance dans la mise en oeuvre des activités de formation, de recherche et de référence.

Pour atteindre ces objectifs, plusieurs moyens sont proposés :

. créer au sein du budget de l'EFS une section budgétaire spéciale pour les activités du département recherche - formation - référence ;

. passer une convention d'objectifs entre la CNAMTS et l'EFS dans laquelle seraient visées les activités de ce département, propres à satisfaire à des objectifs de santé publique ;

. garantir une certaine autonomie de fonctionnement (les objectifs étant déterminés dans le cadre de l'EFS avec la CNAMTS, l'INSERM et les universités) de ce département, semblable au type de rapport entre la direction centrale et les établissements locaux de transfusion sanguine;

- il convient d'encadrer les activités de recherche dans des procédures précises qui garantissent leur adéquation aux besoins, leur niveau et leur indépendance. Pour cela, la convention avec l'INSERM précédemment citée serait un bon instrument ;
- il faut développer une meilleure articulation entre les activités de recherche et de formation et les activités hospitalo-universitaires en général. Pour cela, si le département recherche, référence et formation de l'EFS n'était pas situé sur le même lieu que l'EFS, il serait bon qu'il soit localisé dans un hôpital universitaire.

Parce qu'elle présente le moins d'inconvénients et des avantages, c'est donc la solution de l'intégration sous conditions à l'EFS qui est préconisée.

3.3. Une délocalisation compromettrait gravement l'avenir de l'INTS

La mission ne se prononce pas sur la question de la délocalisation de l'EFS qui ne relevait pas de la lettre de mission.

Elle a en revanche examiné la question de la localisation du département recherche, référence et formation de l'EFS, dans le cas d'une délocalisation à Lille.

Tout d'abord, et bien que l'intégration de l'INTS soit préconisée, il n'est pas nécessaire que ce département soit localisé au même endroit que le siège. En effet, il y aura forcément un directeur de ce département, et une relative autonomie de gestion. Il n'y a donc pas plus de nécessité de proximité que pour n'importe quel département recherche - formation d'une administration : le centre de formation de la protection judiciaire de la jeunesse par rapport au ministère de la justice ; l'école nationale de la santé publique par rapport au ministère chargé de la santé... Il y aura sans doute moins de contacts quotidiens entre ce département et le siège qu'entre chacun des établissements de transfusion et le siège.

En revanche, il a semblé à la mission qu'en dehors de motifs liés à l'aménagement du territoire et étrangers à la problématique d'une meilleure efficacité de l'INTS, il n'y aurait que des inconvénients à le délocaliser, fût-ce dans une ville aussi proche de Paris que Lille :

- les enseignants et chercheurs, notamment ceux de haut niveau, seraient peu nombreux à suivre, en raison de la faiblesse de la recherche dans ce domaine précis à Lille, soulignée par le rapport déjà cité du conseil scientifique de l'agence française du sang, montrée par le document du professeur VARET (annexe 9), confirmée par l'état des lieux réalisé, à la demande de la mission, par l'INSERM (annexe 11), et par l'entretien avec M. SAMARUT(CNRS) A titre d'exemple, la quasi-totalité des hospitalo-universitaires et le directeur de l'unité INSERM, ainsi qu'une majorité de ses chercheurs, ne suivraient pas à Lille. Or, on est dans un domaine dans lequel le vivier est assez restreint pour que ceci pose problème;

- pour ce qui est des autres personnels et notamment les personnels administratifs et techniques, il faut noter qu'une délocalisation pourrait aboutir à un coût élevé, si nombre de personnels décidaient de ne pas suivre : dans la convention collective de l'INTS et vu l'ancienneté des personnels, les indemnités de licenciement qui en découleraient seraient de l'ordre de un à deux ans, soit un coût pouvant avoisiner les 50 millions de francs pour ce seul poste. Le risque est d'autant plus réel que le personnel propre de l'INTS est déjà âgé (45,6 ans) ;
- les directeurs d'ETS estiment quant à eux que la localisation du département formation à Lille renchérirait notablement le coût des formations, tant pour les formateurs (souvent personnels d'ETS) que pour les stagiaires (souvent aussi personnels d'ETS). Cette localisation diminuerait d'ailleurs la participation des personnels d'ETS à la formation, notamment pour des raisons de temps : venir de province à Lille implique souvent de venir la veille, quand Paris est accessible dans la journée ;
- localiser le département recherche formation à Lille impliquerait de le couper du département référence, en partie du moins. En effet, pour des raisons de sécurité faciles à comprendre (le réseau de transports aériens met Paris seulement en liaison directe avec toutes les villes de France susceptibles de fournir ou de recevoir des lots de sangs rares), la banque de sangs rares et le laboratoire associé doivent rester à Paris. Or, on l'a dit, un des reproches fait à l'INTS est le manque de communication entre les différents pôles de référence et surtout de recherche. Il vaut donc mieux que ces activités soient regroupées sur un seul site.

Pour toutes ces raisons et répétons-le, sans qu'il n'y ait aucune raison intrinsèque favorable à la solution lilloise, il vaut mieux garder le département recherche - référence - formation de l'EFS en région Ile-de-France, si possible, en le rapprochant d'un site hospitalo-universitaire.



Pierre DELOMENIE Hélène STROHL Régis DEMOUNEM Jean FIGARELLA

Liste des annexes

- Annexe 1 : Lettre de mission.
- Annexe 2 : Liste des personnes entendues
- Annexe 3 : Convention constitutive du GIP INTS
- Annexe 4 : Liste du personnel de l'INTS
- Annexe 5 : Tableau synoptique des laboratoires de l'INTS
- Annexe 6 : Organigramme opérationnel de l'INTS
- Annexe 7 : Analyse de l'activité de l'INTS dans le domaine de la recherche (professeur Bruno VARET)
- Annexe 8 : Paysage de la recherche en transfusion sanguine, INSERM et CNRS, hors INTS (professeur Bruno VARET)
- Annexe 9 : Le site de Lille et la recherche en transfusion sanguine (professeur Bruno VARET)
- Annexe 10 : La recherche à l'établissement français du sang (professeur Patrice DEBRE)
- Annexe 11 : Recherches en cours sur les produits sanguins hématopoïétiques à l'INSERM (INSERM)

Annexe 1

Lettre de mission

REPUBLIQUE FRANCAISE

**La Ministre de l'Emploi
et de la Solidarité**

**Le Ministre de l'Education Nationale
de la Recherche et de la Technologie**

**Le Secrétaire d'Etat à la Santé
et à l'Action Sociale**

Cab FV/SR

**La Ministre de l'Emploi
et de la Solidarité
et
Le Ministre de l'Education Nationale
de la Recherche et de la Technologie
et
Le Secrétaire d'Etat à la Santé
et à l'Action Sociale**

à

**Madame le Doyen de l'Inspection
Générale de l'Education Nationale
et
Monsieur le Chef de l'Inspection
Générale des Affaires Sociales**

OBJET : Situation de l'Institut National de la Transfusion Sanguine dans le cadre de la constitution de l'Etablissement Français du Sang.

La loi du 1er juillet 1998, relative au renforcement de la veille sanitaire et du contrôle de la sécurité sanitaire des produits destinés à l'homme, a décidé, en son article 18, d'une nouvelle réforme de l'organisation du service public de la transfusion sanguine. Schématiquement, elle transforme l'actuelle Agence Française du Sang en un opérateur unique, l'Etablissement Français du Sang (EFS), qui regroupera en son sein tous les établissements de transfusion sanguine, aujourd'hui au nombre de 41.

Dans le cadre de la réflexion organisée en vue de la mise en place de l'EFS, qui interviendra au plus tard le 31 décembre 1999, se pose la question du devenir de l'Institut National de la Transfusion Sanguine (INTS). Issu, dans le contexte créé par la loi du 4 janvier 1993, de la réorganisation des activités transfusionnelles jusqu'alors exercées par la Fondation Nationale de la Transfusion Sanguine (FNFS), l'INTS est un groupement d'intérêt public constitué entre la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, l'Agence Française du Sang et l'Etat.

La création d'un opérateur unique de la transfusion sanguine pose la question du maintien ou non de l'INTS en tant que structure distincte de l'EFS.

Une réponse de cette nature soulève un certain nombre de questions préalables, et notamment :

- peut-on envisager une intégration des activités de recherche dans des conditions permettant de maintenir un bon niveau de ces activités et des liens forts avec l'environnement scientifique de la transfusion sanguine ?

- comment réaliser l'intégration des activités de formation alors que celles-ci servent, par ailleurs, de support à une activité universitaire qui dépasse le champ de la seule formation professionnelle ?

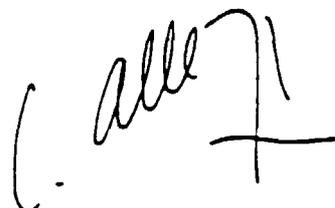
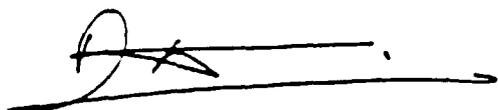
Dans ces conditions, nous vous demandons de réaliser une mission conjointe des deux inspections générales afin de nous faire toute proposition qu'elles jugeraient utile sur l'évolution de l'INTS à partir d'une évaluation de ses missions et d'une analyse du rôle qu'il pourrait jouer dans le cadre de la réforme de l'organisation de la transfusion sanguine.

Par ailleurs, devra être prise en compte par la mission, la perspective de localisation à Lille de tout ou partie des activités de l'INTS. La mission pourra à cet égard, faire toute proposition utile à partir d'une analyse des liens entre l'INTS et les organismes hospitaliers, universitaires et de recherche.

Compte tenu des aspects scientifiques de ces questions, nous souhaitons que le Professeur Bruno VARET, membre du conseil scientifique de l'Agence Française du Sang, soit associé à cette mission.

Compte tenu des délais fixés par la loi du 1er juillet 1998, nous vous serions obligés de bien vouloir nous remettre les conclusions de cette mission dans les meilleurs délais possibles et, en tout état de cause, pour le 31 mars 1999 au plus tard.

Martine AUBRY



Claude ALLEGRE

Bernard KOUCHNER



Annexe 2

Liste des personnes entendues

LISTE DES PERSONNES ENTENDUES

M. le professeur BARIN, futur responsable du département maladies transmissibles
 Mme le professeur BARRE-SINOUSI, Institut Pasteur
 Mme BOUCHARDEAU, INTS, secrétaire du comité d'entreprise
 M. BOUREZ, CNAMTS, agent comptable
 Mme BOURJADE, DGS, sous-directeur système de santé et qualité des soins
 M. CARTRON, directeur scientifique de l'INTS, responsable de l'unité biochimie génétique transfusionnelle et INSERM U76
 M. le professeur CAZENAVE, directeur de l'ETS de Strasbourg
 M. CHARPY, président de l'Agence Française du Sang
 Mme COUDURIER, directrice de l'ETS d'Annemasse
 Mme le docteur COUROUCE, INTS, responsable de l'unité virologie transfusionnelle
 Mme DEBBIA, INTS, déléguée CGT
 M. le professeur DEBRE, Hôpital Pitié-Sapetrière, Paris
 M. DHUICQUE, inspecteur général des affaires sociales
 M. DRAICCHIO, DGS, bureau VS4
 M. FRANKA, INTS, agent comptable
 M. le professeur GENETET, ancien directeur de l'ETS de Rennes
 M. le professeur GENTILINI, président du conseil scientifique de l'AFS
 M. le professeur GIRARD, conseiller d'Etat, ancien directeur général de la santé
 M. le professeur GRISCELLI, directeur général de l'INSERM
 M. le professeur HERVE, directeur médical et scientifique de l'AFS
 M. HONORE, CNAMTS, membre du conseil d'administration de l'INTS
 Mme HUET, INTS, déléguée CFDT
 M. le professeur JANOT, directeur des laboratoires de contrôle de l'Agence du médicament, directeur de l'ETS de Nancy
 M. JOHANNET, directeur général de la CNAMTS
 M. le médecin-général JOUSSEMET, directeur du Centre de Transfusion Sanguine des Armées, Clamart
 Mme le docteur JULLIEN, DGS, bureau VS4
 Mme le docteur KAPLAN, INTS, responsable de l'unité immunologie plaquettaire
 M. le docteur LAMBIN, INTS, responsable de l'unité immunologie transfusionnelle, élu CGC
 Mme le docteur LAPERCHE, INTS, unité virologie transfusionnelle
 M. le docteur LE PENNEC, INTS, CNRGS
 M. le docteur LEFRERE, INTS, responsable de l'unité d'étude bioclinique des maladies transmissibles
 M. le professeur LEVERGER, Hôpital Trousseau, Paris
 M. MARIMBERT, conseiller d'Etat, ancien président de l'Agence française du sang
 M. le professeur MENARD, directeur général de la santé

M. MILLOT, CNAMTS, membre du conseil d'administration de l'INTS
Mme MORENNE, INTS, élue CFDT
Mme le docteur NOIZAT-PIRENNE, INTS, CNRGS
M. PIVETEAU, CNAMTS, directeur de la gestion du risque
M. le professeur REIFFERS, président de l'université Bordeaux II
M. le doyen REY, conseiller au cabinet de M. le ministre de l'Education nationale, de la recherche et de la technologie
Mme le docteur ROQUEL, inspecteur général des affaires sociales, commissaire du gouvernement auprès de l'INTS
M. le professeur ROSA, ancien président du conseil scientifique de l'AFS
Mme ROUFFANCHE, secrétaire du conseil scientifique de l'AFS
M. le professeur ROUGER, directeur général de l'INTS
M. le professeur SALMI, université Bordeaux II
M.SAMARUT, CNRS, directeur des sciences de la vie
M. le doyen THIBAUT, Paris VI
M. le professeur TREPOT, Hôtel-Dieu, Lyon
Mme VAN HUFFEL, INTS, unité polymorphisme génétique
Mme VEBER, conseiller au cabinet de M. le secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale
Mme le professeur VIGNON, Paris V, ancien directeur de l'ETS de l'hôpital FOCH
M. le professeur WAUTIER, directeur adjoint de l'INTS

Annexe 3

Convention constitutive du GIP INTS

CONVENTION CONSTITUTIVE

Il est constitué entre :

- L'Agence française du sang (AFS),
- la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS),

un GROUPEMENT D'INTERET PUBLIC, dont ils sont membres fondateurs et qui est régi par les lois n° 82 610 du 15 juillet 1982, n° 87 571 du 23 juillet 1987 et n° 93-5 du 4 janvier 1993, par les décrets, n° 88 1034 du 7 novembre 1988, n° 89 918 du 21 décembre 1989 et n° 93-312 du 9 mars 1993, et par la présente convention.

TITRE I

Constitution du groupement

Article 1- Dénomination et siège du groupement

Le groupement est dénommé : "Institut national de la transfusion sanguine" (INTS).

Le siège du groupement est fixé 6 rue Alexandre Cabanel à Paris 15ème. Il peut être transféré en tout autre lieu par décision du conseil d'administration à la majorité absolue.

Article 2 - Objet

Le groupement a pour objet l'exercice d'activités de référence, de recherche et de formation, en vue de contribuer à l'amélioration de la sécurité transfusionnelle, à la prévention des risques, et à l'adaptation de l'activité transfusionnelle aux évolutions scientifiques et technologiques dans le cadre des orientations nationales définies par l'Agence française du sang.

Il est notamment chargé :

Au titre des activités de référence :

- de tenir pour le compte de l'Agence française du sang et sous son contrôle un fichier national de référence des sujets de groupes sanguins rares;
- d'organiser les laboratoires de référence au service des établissements de transfusion sanguine, en immunologie et virologie pour les produits sanguins d'origine humaine.

Au titre des activités de recherche :

- de développer la recherche liée aux activités de référence;
- de rechercher l'amélioration de l'utilisation des produits sanguins et des tests de dépistage dans l'intérêt de la santé publique.
- de prendre part à des échanges internationaux de recherche dans les limites d'un mandat défini par l'Agence française du sang.

Au titre des activités de formation :

- de permettre aux étudiants de suivre un enseignement professionnel, et une formation à la recherche, dans les disciplines liées à la transfusion sanguine, sanctionnés le cas échéant par un diplôme universitaire;
- d'assurer la formation continue des personnels des établissements de transfusion sanguine dans le cadre de directives posées par l'Agence française du sang en vue de contribuer à la mise en oeuvre des bonnes pratiques de la transfusion sanguine établies par l'Agence et homologuées par arrêté du ministre de la santé.

L'INTS participe à également à tout programme de formation, notamment de formation à la recherche, ou à tout programme de recherche, liés à son objet, dans un but d'intérêt général de santé publique.

En outre, l'INTS contribue à la qualité des réactifs nécessaire à la sécurité transfusionnelle, et peut exercer des activités de biologie qui sont liées à la transfusion sanguine, dans le cadre et selon les procédures prévus par les textes législatifs et réglementaires en vigueur.

Article 3 - Transfert des activités de l'entité anciennement dénommée "Institut National de Transfusion Sanguine" au groupement.

Le groupement reprend les activités exercées jusqu'à ce jour par l'INTS au sein de la Fondation Nationale de la Transfusion Sanguine (FNFS).

A ce titre, l'actif du présent groupement comporte les actifs nets affectés à l'ensemble des activités de l'INTS, qui lui ont été dévolus par le conseil d'administration de la FNTS en vertu de la délibération adoptée le 14 décembre 1992 au vu des travaux de la commission de liquidation et en vertu de la délibération adoptée le 23 décembre 1993, sous réserve d'une acceptation de la liste desdits actifs par le conseil d'administration du groupement.

En outre, les contrats de travail du personnel affecté aux activités de l'ancienne entité dénommée INTS, dont la liste est annexée à la présente convention, subsistent entre le groupement et le personnel, en application du code du travail (annexe 1).

Le groupement assure la continuité des droits et obligations attachés à l'INTS, dont la liste est fixée dans une convention particulière signée entre le groupement et la FNTS.

Une convention particulière signée entre le groupement et la FNTS définira les modalités de remboursement par le groupement des charges assumées pour son fonctionnement par la FNTS, entre le 1er janvier et la date de parution de l'arrêté d'approbation de la convention constitutive du présent groupement.

Article 4 - Durée.

Le groupement est constitué pour une durée de quinze années.

Article 5 - Adhésion, exclusion, retrait.

- Adhésion.

Au cours de son existence, le groupement peut accepter de nouveaux membres, par décision à la majorité absolue du conseil d'administration.

- Exclusion.

L'exclusion d'un membre peut être prononcée par le conseil d'administration à la majorité absolue, en cas d'inexécution de ses obligations ou pour faute grave. Le membre concerné est entendu préalablement par le conseil d'administration.

- Retrait.

En cours d'exécution du contrat, tout membre peut se retirer du groupement pour motif légitime à l'expiration d'un exercice budgétaire, sous réserve qu'il ait notifié son intention trois mois avant la fin de l'exercice et qu'il se soit acquitté de ses obligations financières vis à vis du groupement pour l'exercice en cours et les précédents dans des conditions approuvées par le conseil d'administration.

TITRE II

Dispositions financières et comptables

Article 6 : Droits et obligations.

Les droits des membres fondateurs du groupement sont les suivants :

- | | |
|--|------|
| -Agence française du sang : | 40% |
| -Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés : | 40 % |

Le ministère chargé de la santé est membre de droit du groupement il dispose de 20% des droits.

Le nombre des voix attribuées à chacun des membres lors des votes au conseil d'administration sera proportionnel à ses droits statutaires.

Seuls les membres qui contribuent financièrement aux charges du groupement sont redevables des obligations du groupement.

Article 7 : Capital.

Le groupement est constitué initialement sans capital. Le cas échéant il peut bénéficier ultérieurement d'un apport en capital par un acte de dévolution, de don ou de legs de toute personne publique ou privée.

Article 8 : Contribution des membres

Les charges de l'exercice seront notamment couvertes par les contributions des membres, fournies sous forme :

- de participation financière au budget annuel définie dans une convention particulière,
- de mise à disposition de personnes continuant à être rémunérées par l'un des membres.
- de mise à disposition de locaux,
- de mise à disposition de matériel qui reste la propriété du membre.
- ou de toute autre forme de contribution, notamment d'une subvention pour la première installation du groupement telle que précisée en annexe à la présente convention (annexe 2).

Article 9 : Personnel du groupement.

Des personnels peuvent être mis à la disposition du groupement par ses membres.

Ils conservent leur statut d'origine. Ils sont assurés et rémunérés par leur employeur d'origine, qui assure leur couverture sociale et conserve la responsabilité de leur avancement. Ils sont placés sous l'autorité fonctionnelle du directeur du groupement. Ils sont remis à la disposition de leur organisme d'origine par décision du conseil d'administration sur proposition du directeur du groupement, à la demande de leur organisme d'origine, en cas de retrait, de liquidation judiciaire, de dissolution ou d'absorption de cet organisme. La mise à disposition de personnels peut donner lieu à remboursement par le groupement de la rémunération et des charges afférentes à l'employeur d'origine.

Des agents de l'Etat ou de toute autre collectivité publique peuvent être mis à disposition ou détachés, conformément à leurs statuts et aux règles de la fonction publique.

Pour couvrir des besoins en personnels par des profils de compétence adaptés à ses missions, le groupement peut employer du personnel propre. Ces recrutements sont soumis à l'approbation du Conseil d'administration.

Des conventions particulières sont signées entre les parties intéressées pour régler les modalités de la prise en charge de la situation individuelle des agents employés par le groupement.

Article 10 - Propriété des équipements.

Le matériel acheté ou développé en commun appartient au groupement. En cas de dissolution du groupement, il est dévolu selon les règles fixées à l'article 25 de la présente convention.

Les matériels mis à la disposition du groupement par l'un de ses membres restent la propriété de ce dernier.

Le groupement utilise le cas échéant les matériels qui lui sont attribués par la voie de dévolution, de don ou de legs par des personnes publiques ou privées.

Article 11 - Tenue des comptes et gestion.

La tenue des comptes du groupement est assurée, en vertu des dispositions du décret n° 62-1587 du 29 décembre 1962 portant règlement général sur la comptabilité publique, par un agent comptable nommé par le Ministre du budget.

Le groupement ne donnant lieu ni à la réalisation, ni au partage des bénéfices, l'excédent éventuel des recettes d'un exercice sur les charges correspondantes est reporté sur l'exercice suivant.

Des régies de recettes et d'avances pourront être créées en application du décret n°92-681 du 20 juillet 1992 modifié relatif aux régies de recettes et d'avances dans les organismes publics.

Au cas où les charges dépasseraient les recettes de l'exercice, le conseil d'administration devrait statuer sur les modalités de report du déficit sur l'exercice suivant ou sur toute autre solution.

Article 12 - Budget.

Le budget approuvé chaque année par le conseil d'administration inclut l'ensemble des opérations de recettes et de dépenses prévues pour l'exercice. Il fixe le montant des crédits destinés à la réalisation des objectifs spécifiques du groupement en distinguant :

- les dépenses de fonctionnement :
 - .les dépenses de personnel,
 - .les frais de fonctionnement divers.
- le cas échéant les dépenses d'investissement.

Article 13 - Contrôle économique et financier de l'Etat.

Le groupement est soumis au contrôle de la Cour des Comptes dans les conditions prévues par la loi n° 67-48 du 22 juin 1967. Par ailleurs, les dispositions du titre II du décret n° 55-733 du 26 mai 1955 portant codification et aménagement des textes relatifs au contrôle économique et financier de l'Etat lui sont applicables.

Le contrôleur d'Etat, nommé auprès du groupement participe de droit, avec voix consultative, aux instances de décisions du groupement.

Article 14 - Commissaire du gouvernement.

Un commissaire du gouvernement est nommé par le Ministre d'Etat des affaires sociales, de la santé et de la ville, auprès du groupement. Il exerce ses fonctions conformément à l'article 4 du décret n° 88-1034 du 7 novembre 1988, complété par l'article 2 du décret n° 89-918 du 21 décembre 1989.

TITRE III

Administration du groupement

Article 15 : Conseil d'administration.

Le Groupement est administré par un conseil d'administration, qui tient lieu et place d'assemblée générale, composé de 5 personnes physiques :

Au titre des membres fondateurs :

- a) deux représentants de l'AFS désignés par son président,

b) deux représentants de la CNAMTS désignés par son conseil d'administration,

Au titre des membres de droit :

un représentant du ministère chargé de la santé.

Chaque membre du groupement dispose au conseil d'administration des voix correspondant à ses droits tels que mentionnés à l'article 6.

Les membres du Conseil d'administration sont nommés, ainsi que leurs suppléants, pour un mandat d'une durée de trois années renouvelables.

Le mandat d'administrateur est exercé gratuitement. Toutefois, le Conseil d'administration peut allouer des indemnités pour des missions qu'il confie aux administrateurs dans le cadre du budget.

Le conseil se réunit sur convocation de son président au moins trois fois par an et aussi souvent que l'intérêt du groupement l'exige.

Il se réunit de droit à la demande du tiers de ses membres sur un ordre du jour déterminé.

Le conseil d'administration délibère notamment sur :

- 1) les mesures générales relatives à l'organisation et au fonctionnement du groupement;
- 2) l'adoption du programme annuel d'activités et du budget correspondant y compris le cas échéant les prévisions d'engagement du personnel;
- 3) l'approbation des comptes de chaque exercice;
- 4) toute modification de l'acte constitutif;
- 5) la prorogation ou la dissolution anticipée du groupement ainsi que les mesures nécessaires à sa liquidation;
- 6) l'admission de nouveaux membres;
- 7) l'exclusion d'un membre;
- 8) les modalités financières ou autres du retrait d'un membre du groupement;
- 9) la nomination et la révocation du directeur du groupement
- 10) les conditions de recrutement et d'emploi du personnel.
- 11) l'adoption du règlement intérieur.
- 12) l'adoption d'une convention particulière relative aux brevets et à l'exploitation des résultats, visée à l'article 19 de la présente convention.

13) l'approbation de conventions passées avec d'autres organismes.

14) l'acceptation de la dévolution d'actifs au groupement par d'autres personnes morales de droit public ou privé.

Le Conseil d'administration ne délibère valablement si au moins la moitié de ses membres sont présents ou représentés. Chaque administré peut donner mandat à un autre administrateur de le représenter.

Les décisions du Conseil d'administration sont prises à la majorité absolue des voix. En cas de partage des voix, celle du président est prépondérante. Les modalités de remplacement du président sont prévues par le règlement intérieur.

Le Conseil d'administration peut déléguer certains de ses pouvoirs au président.

Le Conseil délibère valablement que si la moitié de ses membres sont présents ou représentés. Si la réunion ne peut se tenir valablement, les membres sont convoqués pour une nouvelle réunion dans un délai qui ne peut être supérieur à quinze jours. Les délibérations sont alors valables quel que soit le nombre des membres présents ou représentés.

Article 16 : Président du conseil d'administration.

Le conseil d'administration élit parmi ses membres, pour la durée de son mandat, un président.

Le président du conseil d'administration :

- convoque le conseil aussi souvent que l'intérêt du Groupement l'exige et au moins trois fois par an;
- arrête l'ordre du jour du conseil et en préside les séances.
- propose au Conseil de délibérer sur la nomination ou la révocation du Directeur du Groupement.

Article 17 : Directeur du Groupement.

Sur proposition de son président, le conseil d'administration nomme un directeur n'ayant pas la qualité d'administrateur.

Le directeur assure le fonctionnement du groupement dans les conditions fixées par le conseil d'administration. Il participe avec voix consultative au conseil d'administration.

Dans les rapports avec les tiers, le directeur du groupement engage le groupement

pour tout acte entrant dans son objet.

Article 18 : Conseil scientifique.

La politique scientifique du groupement est définie par le conseil scientifique de l'Agence française du sang.

TITRE IV

Propriété industrielle.

Article 19 : Secret et confidentialité.

Toute information relative aux activités de recherche du groupement est confidentielle à l'égard des tiers. Le groupement et chacun de ses membres veillent à assurer cette confidentialité, en prenant notamment toutes les mesures propres à garantir le secret des recherches en cours. Chacun des membres s'interdit de diffuser ou de communiquer les informations, notamment les secrets de fabrication, qui lui auront été désignées comme confidentielles par le membre dont elles proviennent.

Le conseil d'administration est compétent pour déterminer la durée du secret en fonction des informations auxquelles il s'applique.

Article 20 : Brevets et exploitation des résultats.

Le groupement détient la propriété des inventions, des brevets et du savoir-faire résultant de ses recherches. Une convention particulière, approuvée par le conseil d'administration détermine en tant que de besoin les règles relatives au dépôt, à l'exploitation des brevets, à la constitution des dossiers techniques, en ce qui concerne les inventions nées de travaux effectués dans le cadre du groupement.

TITRE V

Dispositions diverses.

Article 21 : Marchés

Le directeur du groupement est désigné, par la présente convention, responsable des marchés publics au sens du code des marchés publics qui est applicable au groupement.

Le règlement intérieur du groupement fixe la composition et les conditions de fonctionnement de la commission des marchés.

Article 22 : Règlement intérieur.

Le conseil d'administration établit en tant que de besoin un règlement intérieur relatif au fonctionnement du groupement.

TITRE VI

Dissolution - Liquidation - Condition suspensive.

Article 23 : Dissolution.

Le groupement est dissous de plein droit par l'arrivée du terme de sa durée contractuelle, par la réalisation ou l'extension de son objet, sauf prorogation.

Il peut être dissous :

- par abrogation de l'acte d'approbation, pour justes motifs ;
- par décision du conseil d'administration.

Article 24 : Liquidation.

La dissolution du groupement entraîne sa liquidation, mais la personnalité morale du groupement subsiste pour les besoins de celle-ci.

Le conseil d'administration fixe les modalités de la liquidation et nomme un ou plusieurs liquidateurs.

Article 25 : Dévolution des biens.

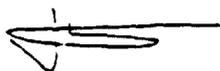
En cas de dévolution volontaire, statutaire ou prononcée par l'autorité administrative, les biens du groupement sont dévolus à une ou plusieurs personnes morales de droit public, suivant les règles déterminées par le conseil d'administration.

Article 26 : Condition suspensive.

La présente convention est conclue sous réserve de son approbation par l'autorité administrative, qui en assure la publicité conformément à l'article 21 de la loi du 15 juillet 1982 et du décret n° 88-1034 du 7 novembre 1988 modifié.

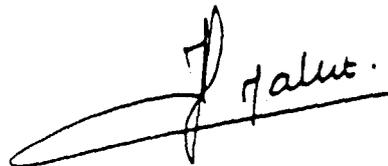
FAIT à Paris le 14 MARS 1994

Pour l'Agence française du sang



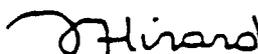
Le Président
Monsieur Jean Marimbert

Pour la Caisse nationale de l'assurance
maladie des travailleurs salariés



Le Président du conseil d'administration
Monsieur Jean-Claude Mallet

En présence du Directeur Général de la Santé
Monsieur Jean François Girard



Annexe 4

Liste du personnel de l'INTS

DIRECTION-ADMINISTRATION

Directeur général
Directeur adjoint
Directeur scientifique
Secrétaire général
Chef des services financiers
Adjoint Agent comptable

FOUGER	PHILIPPE
WALTIER	JEAN-LUC
CARTRON	JEAN-PIERRE
DOINEL	CHRISTIAN
FRANKA	JEAN
SELLOUK	MARIE-CHRISTINE

PU-PH Univ Paris6
PU-PH Univ Paris7
DR1 INSERM
INTS
Min. Budget
Min. Budget

Chargé de mission
Chargé de mission

HOSSENLOPP	CLAUDINE
HERGON	ERIC

INTS
INTS

Assistante de direction
Assistante de direction
Assistante de direction

CHAMERY	SUZANNE
JOULIA	MIRELLE
FRISON	MARTINE

INTS
INTS
INTS -AFS

Chargé de mission/secrét. général
Chargé gestion-responsable paie

REBOS	BRIGITTE
BASSEVILLE	GILLES

INTS
INTS

Informatique

Responsable informatique

Recrutement en cours

INTS

Agence comptable

Technicien admin. & comptable
Agent polyvalent services administratifs
Technicien admin. & comptable

FAURE	RENE
CHIKHOUNE	FATIHA
ILLOUL	JEANNE

INTS
INTS
INTS

Achats, réception

Technicien admin. & compt.-Resp.Achats
Technicien admin. & comptable
Agent polyvalent

DODDE	SYLVIE
POTIER	ANNICK
GLANDIERE	GERMAINE

INTS
INTS
INTS

Radioprotection

Coordonnateur technique
Consultant Radioprotection

WINCHENNE	J-JACQUES
GAMBINI	DENIS

INTS
MCU-PH AP-HP

Accueil-standard

Agent polyvalent

MORAIS	ODETTE
--------	--------

INTS

SERVICES TECHNIQUES-MAINTENANCE

Chef d'atelier & maintenance
Technicien de maintenance
Technicien de maintenance
Ouvrier qualifié Services techniques

BODIN	PASCAL
ARAB	ACUSCH
QUERIC	PASCAL
MOKRANI	J-PAUL

INTS
INTS
INTS
INTS

ENSEIGNEMENT - FORMATION CONTINUE

Chef d'unité
Chargé de gestion
Secrétaire
Agent polyvalent
Coordonnateur technique
Biotechnologiste approfondi
Biotechnologiste

VAN HUFFEL	VERONIQUE
CHAPMAN	MARIE-FRANCE
VILEYN	FREDERIQUE
BOURCIER	ALEXIS
JOSEPH	DEBIS
HALLE	LILIANE
COLLEC	EMMANUEL

INTS
INTS
INTS
INTS
INTS
INTS
INTS

DOCUMENTATION

Documentaliste-Bibliothécaire
Documentaliste-biblioth. Resp. Documentation
Assistant de documentation

JABER	M-DANELE
SCHMITZ	FRANCOISE
PERROT	FRANCOISE

INTS
INTS
INTS

BIOCHIMIE GENETIQUE -INSERM U76

Chef d'Unité

CARTRON	JEAN-PIERRE
---------	-------------

Dir. Unité INSERM

Administration

Secrétaire assistante

BOFFETY	JOCELYNE
BRANKOVIC	CLAIRE
GASTREIN	CHRISTINE

INTS
AI INSERM
AJA INSERM

Services communs

Agent polyvalent laboratoire

AMIOT	MARTINE
BOLANDER	EVELYNE
KACI	ZAOUINA

CEC INSERM
CEC INSERM

Technologie de purification des protéines

Biotechnologiste

BERTRAND	OLIVIER
HATTAB	CLAUDE
COCHET	SYLVIE
DARDY	JEROME

DR2 INSERM
INTS
AI INSERM
AI INSERM

Biochimie génétique

Chef projet
Ingenieur de recherche
Biotechnologiste
Biotechnologiste

BAILLY	PASCAL
LOPEZ	CLAUDE
TOURNAMILLE	PATRICIA
HUET	MARTINE
LUCIEN	NICOLE

INTS
INTS
AI INSERM
INTS
INTS

Génétique moléculaire

Biotechnologiste approfondi

COLIN	YVES
LE VAN KIM	CAROLINE
KROVIARSKI	YOLANDE
CHANTELOUP-MOURO	ISABELLE
CHERIF-ZAHAR	BAYA
RAHUEL	CECLE
TOURNAMILLE	CHRISTOPHE
RAYNAL	VIRGINE

DR2 CNRS
MCU Univ. Paris7
IR Ass. C. Bernard
CR1 INSERM
CR1 CNRS
RI INSERM
INTS
TR INSERM

Biologie cellulaire de l'hématopoïèse

Ingenieur de recherche

CHRETIEN	STANY
LOPEZ	MANUEL
BONY	VIVIANE

INTS
DR2 INSERM
AI INSERM

Recombinaison homologue

Biotechnologiste approfondi
Adjoint chef d'unité

D'AMBROSIO	ANNE-MARIE
GOOSSENS	DOMINIQUE

INTS

INTS

IMMUNOLOGIE TRANSFUSIONNELLE

Chef d'unité
Biotechnologiste

LAMBIN	PATRICK
DEBBIA	MARTINE

INTS

INTS

GROUPES SANGUINS-TECHNOLOGIE APPLIQUEE

Ingénieur d'études

GANE	PIERRE
------	--------

INTS

CNRGS

Directeur
Chef d'unité
Adjoint chef d'unité
Assistant
Secrétaire assistante
Secrétaire Assistante
Aide technicien de laboratoire
Agent polyvalent

FOUGER	PHILIPPE
LEPENNEC	PIERRE-YVES
NOIZAT-PIRENNE	FRANCE
KLEIN	MARIE-THERESE
SALMASLIAN	CECILE
GIRAULT	MURIEL
RAZAKANDRAINY	M-BRIGITTE
THEVENY	KATICA

PU-PH Univ Paris6

PH AP-HP

INTS

INTS

INTS

INTS

INTS

INTS

CNRGS-Contrôle réactifs

Technicien de laboratoire

FRAVAL	DANIELLE
ZAQUI	FRANCOISE
LASCAUX	JEANNE-MARIE
HONEYWOOD	YAN

INTS

INTS

INTS

INTS

CNRGS-Immunohématologie

Biotechnologiste
Biotechnologiste approfondi
Biotechnologiste approfondi

GIEN	DOMINIQUE
DUBEAUX	ISABELLE
MORENNE	ISABELLE
FOUPEL	SYLVIE
BRADDOCK	DANIELE
ROUZAUD	ANNE-MARIE
LE BESNERAIS	MONIQUE
DOSDA	FRANCOISE

INTS

INTS

INTS

INTS

INTS

INTS

INTS

INTS

CNRGS-Congélation référence

Technicien de laboratoire
Biotechnologiste

FERRAND	GILLES
VERGET	ALINE

INTS

INTS

BIOTECHNOLOGIE TRANSFUSIONNELLE APPLIQUEE

Adjoint chef d'unité
Biotechnologiste approfondi
Biotechnologiste approfondi
Biotechnologiste

NOIZAT-PIRENNE	FRANCE
JUSZCZAK	GENEVEVE
PATEREAU	CLAUDE
ROUSSEL	MICHELE

INTS

INTS

INTS

INTS

ETUDES BIOCLINIQUES-BIOLOGIE MOLECULAIRE APPLIQUEE

Chef d'unité
Coordonnateur technique
Ingenieur de recherche
Technicien de laboratoire
Aide technicien de laboratoire

LEFFERE	JACQUES
SALPETRIER	JACQUELINE
MARIOTTI	MARTINE
LERABLE	JOELLE
THAUVIN	PARFAITE

INTS, Univ. Paris6
INTS
INTS
INTS
INTS

IMMUNOLOGIE PLAQUETTAIRE

Chef d'unité
Secrétaire assistante
Ingenieur d'études
Biotechnologiste
Biotechnologiste
Biotechnologiste
Technicien de laboratoire
Aide technicien de laboratoire

KAPLAN-GOUEZ	CECLE
MARIE-CAETANO	TEREZA
JALLU	VINCENT
MARTAGEIX	CORINNE
CASTELLANO	FRANCOISE
CHESNEL	NELLY
BIANCHI	FREDERIC
JULIEN	ERIC
KAST	M-CRISTINE
QUESNE	JEANNE
MALOT	NICOLE

INTS
INTS

POLYMORPHISME GENETIQUE

Chef d'unité
Biotechnologiste
Technicien de laboratoire

ROUGER	PHILIPPE
VAN HUFFEL	VERONIQUE
GUILLET	MARIE-FRANCE
LALAU	GHISLAINE

PU-PH Univ Paris6
INTS
INTS
INTS

VIROLOGIE TRANSFUSIONNELLE

Chef d'unité
Adjoint chef d'unité
Secrétaire
Secrétaire
Ingenieur de recherche
Coordonnateur technique
Biotechnologiste approfondi
Biotechnologiste
Biotechnologiste
Biotechnologiste
Technicien de laboratoire
Technicien de laboratoire
Technicien de laboratoire
Aide technicien de laboratoire
Aide technicien de laboratoire

COUROUCE	ANNE-MARIE
LAPERCHE	SYRIA
RENGARD	VIRGINE
SAKSIK	NATHALIE
BOUCHARDEAU	FRANCOISE
LE MARREC	NADINE
GIRAULT	ANNE
RAZER	ANNE
FAUCHER	VERONIQUE
HENRIOT	JACQUELINE
PORTAL	CHRISTINE
JOURDAIN	CATHERINE
BEAULIEU	MARIE-JEANNE
HAJFANI	THOURIA
VERA	ELIANE

INTS
INTS

J.O 21/3/99

BARIN	FRANCS
SUREAU	CAMILLE
WAUTIER	LARIE-PAULE

PU, PH Univ Paris5
DR2 CNRS
AI INSERM

Annexe 5**Tableau synoptique des laboratoires de l'INTS**

Tableau synoptique des équipes de l'INTS

Unité	Responsable	Personnel permanent (hors responsable)	Site	Etat des locaux	Superficie
CNRGS	Pr ROUGER	1 PH + 25 INTS	Bouvier St Antoine	Neuf A refaire	675 m ² 85 m ²
Banque de sang Polymorphisme génétique	Pr ROUGER	3 INTS	Cabanel	Neuf	163 m ²
Virologie	Dr COURROUCE	14 INTS	Cabanel	A refaire	651 m ²
Etude bioclinique des maladies transmissibles	Dr LEFRERE	4 INTS	St Antoine	A refaire	130 m ²
Immunologie transfusionnelle	Dr LAMBIN	1 INTS	Cabanel	RAS	157 m ²
Immunologie plaquettaire	Dr KAPLAN	10 INTS	Cabanel	A refaire	401 m ²
Biochimie génétique transfusionnelle INSERM U76	M. CARTRON	10 INTS 13 INSERM 2 CNRS 1 MCUH 1 Claude Bernard	Cabanel	Neuf	1449 m ²

Annexe 6

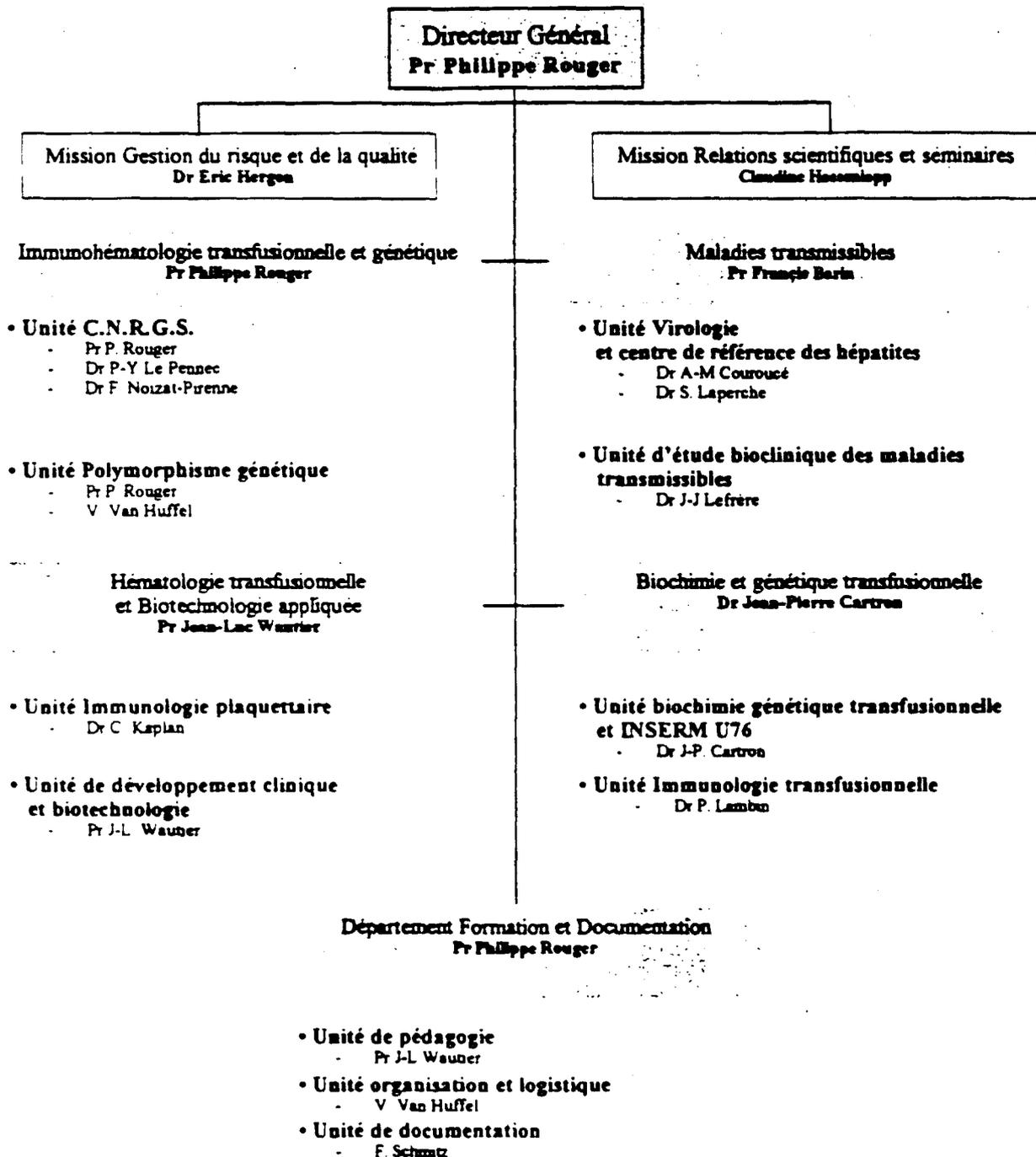
Organigramme opérationnel de l'INTS

V. LES ASPECTS OPERATIONNELS

V.1. L'ORGANIGRAMME OPERATIONNEL

0 0 2 9

Chaque activité spécifique opérationnelle est placée sous l'autorité directe d'un des membres scientifiques du comité de direction (CODIRIS).



Annexe 7

**Analyse de l'activité de l'INTS
dans le domaine de la recherche
(professeur Bruno VARET)**

1. ANALYSE DE L'ACTIVITE DE L'INSTITUT NATIONAL DE TRANSFUSION SANGUINE DANS LE DOMAINE DE LA RECHERCHE

Cette analyse est basée sur le rapport annuel 1997 remis au Conseil Scientifique de l'AFS et sur la liste des publications 1998 communiquée par le Directeur Général de l'INTS.

1. **La présentation du rapport** souffre de l'absence d'organigramme qui permette de mieux comprendre la conformation de l'INTS, et les relations qui pourraient exister entre les différentes unités auxquelles il est fait allusion dans le rapport. De plus, on ne sait pas quel personnel est affecté à chacune de ces unités, ni en terme de chercheurs, ni en terme de techniciens, ce qui est un élément important pour juger de l'activité scientifique.
2. **Les thématiques retenues** (recherches sur les activités de références, recherches appliquées) sont dans l'ensemble logiques. On comprend mal cependant la thématique « thrombopathies ». On peut à l'inverse s'étonner, compte tenu du caractère national de l'Institut, du nombre finalement très restreint des thématiques spécifiques transfusionnelles retenues. On comprend mal pourquoi deux Unités différentes se préoccupent de problème de sérologie. Tout cela s'explique à l'évidence par des raisons historiques.

3. Analyse des activités de recherche

3.1 Unité d'Immunologie plaquettaire

Les publications ont été dans l'ensemble de très bonne qualité en 1997 avec 2 Blood et 2 Brit. J. Hematol., 1 Thrombosis Hemostasis. L'activité est nettement moins satisfaisante en 1998 avec 1 Br. J. Hematol. On peut penser que cela s'explique en partie par les changements de structure de l'Unité mais il est possible que la thématique elle-même ait du mal à progresser car c'est manifestement la situation de l'ensemble des recherches dans le domaine.

3.2 Immunologie Transfusionnelle

Les publications sont dans l'ensemble moyennes. On note une activité tout à fait logique : la purification isoforme de l'érythropoïétine humaine qui est sans relation avec la thématique de l'Unité et qui n'est clairement pas compétitive (il s'agit aussi d'un reliquat historique).

3.3 INSERM U 76

Les thématiques essentielles sont :

- a. **Génétique moléculaire des protéines de la surface des globules rouges (classique « antigène de groupe sanguin »)**

- b. Purification de ces protéines
- c. Hématopoïèse moléculaire

Les publications sont de nombre et de qualité élevés avec en 1997 deux J.B.C., un Blood, un Brit. J. Hematol., un Am. J. Human Genet., un Oncogene et en 1998, cinq J.B.C., quatre Blood, trois Br. J. Hematol., un Genomics et un Mol. Cell. Biol.

Il faut noter cependant que plusieurs de ces articles (en 1997 un J.B.C., un Oncogène, en 1998 deux J.B.C., un Mol. Cell. Biol.) sont réalisés dans le cadre de l'INSERM U 363 de l'ICGM à Cochin où un chercheur INTS est détaché depuis plusieurs années.

3.4 Unité Etudes Biochimiques et Transfusionnelles

Le titre même de cette Unité témoigne d'un certain flou dans la thématique. Elle a presque exclusivement une activité de recherche appliquée. Les publications sont néanmoins très honorables avec en 1997, quatre Transfusion, deux Blood et en 1998 deux Transfusion.

En résumé, il est difficile de juger de la valeur scientifique d'une structure dont on ne connaît pas le nombre de chercheurs ni de techniciens. Il est clair que l'activité de l'Unité INSERM 76 est d'excellent niveau international. L'unité d'Immunologie plaquettaire a une bonne activité en 1997 et une chute en 1998 qui n'est peut être pas seulement due à des problèmes « matériels ».

Les publications de l'unité « Etudes Biochimiques et Transfusionnelles » a une activité satisfaisante mais cela serait à réévaluer en fonction du nombre de chercheurs impliqués.

L'Unité « Immunologie Transfusionnelle » qui a pourtant en principe une thématique centrale pour un tel institut sont très moyennes.

Si l'INTS devait être maintenu, il faudrait que son conseil scientifique dispose d'un rapport plus précis et qu'il soit habilité à visiter les différentes Unités de l'Institut et à auditionner les personnels, chercheurs et techniciens, hors de la présence du Directeur Général.

L'impression globale est que l'activité scientifique de l'Unité INSERM 76 est l'alibi qui permet de justifier l'activité de recherche de l'ensemble de l'Institut.

Annexe 8

**Paysage de la recherche en transfusion sanguine
INSERM et CNRS
hors INTS
(professeur Bruno VARET)**

PAYSAGE DE LA RECHERCHE EN TRANSFUSION SANGUINE, INSERM ET CNRS HORS INTS

Le Conseil Scientifique de l'AFS s'est indirectement penché sur ce problème :

- 1. en élaborant une liste assez exhaustive des thèmes de recherche qui peuvent concerner la transfusion sanguine**
- 2. en analysant l'activité de recherche des différents établissements de transfusion sanguine français.**

Ces travaux ont fait apparaître a) que seule une partie des activités de recherche intéressant la transfusion sanguine était effectivement réalisée au sein des ETS. C'est notamment vrai pour la recherche en sciences humaines et sociales dont l'importance est évidente depuis les remous qui ont secoué la transfusion sanguine française et que l'on ne peut développer qu'en apportant des financements spécifiques à des équipes essentiellement CNRS . b) l'activité scientifique de recherche en transfusion sanguine n'était vraiment satisfaisante que dans trois centres : l'INTS (mais cela résulte essentiellement de l'activité de l'INSERM U76), l'établissement de Transfusion Sanguine de Strasbourg (grâce également à l'activité d'une Unité INSERM), l'établissement de Transfusion Sanguine de Franche-Comté (malgré l'absence d'Unité statutaire INSERM ou CNRS).

La question centrale est en fait de savoir si une structure de type INTS est nécessaire au développement de la recherche en Transfusion Sanguine. Cela paraît a priori logique pour la recherche appliquée concernant les activités de référence d'intérêt national, essentiellement en Immunologie des groupes sanguins et en Virologie. Pour les autres aspects de la recherche transfusionnelle appliquée, cela n'a rien d'évident notamment si on en juge sur le niveau des publications de l'INTS. Il serait logique que le retour de la transfusion sanguine dans le giron universitaire favorise le développement de bonnes équipes de recherche appliquée dans les CHU. Quant à la recherche plus fondamentale, comme celle qui est réalisée dans le cadre de l'U76, elle n'a nullement besoin d'un Institut spécifique. Pour réellement développer la recherche en transfusion sanguine, une agence de moyens de type ANRS semble plus adaptée qu'un Institut qui tend naturellement à se replier sur lui-même, voire à empêcher le développement de structures qui lui soient extérieures.

Annexe 9

**Le site de Lille et la recherche
en transfusion sanguine
(professeur Bruno VARET)**

LE SITE DE LILLE ET LA RECHERCHE EN TRANSFUSION SANGUINE

L'INSERM et le CNRS (ainsi que l'Institut Pasteur sur lequel je n'ai pas d'information précise) sont bien représentés à Lille. On y trouve :

- 10 Unités INSERM dont plusieurs ont une orientation qui n'est pas très éloignée de celle de la transfusion sanguine. C'est notamment le cas de l'Unité 167 (Relation Hôte-Parasite et stratégies vaccinales), de l'Unité 447 (Mécanismes moléculaires de la pathogénie microbienne, qui inclut une équipe dont la thématique est Captation du Fer et Régulation et une autre Développement de Vaccins et Présentation d'Antigènes) de l'Unité 459 (Signaux, récepteurs et différenciation cellulaire) et de l'Unité 524 (Génétique moléculaire et approches thérapeutiques des hémopathies malignes).
- l'Institut de Biologie de Lille du CNRS qui comporte 4 Unités dont les thématiques sont également plus ou moins proches de la Transfusion Sanguine (UMR 319, URA 1854, EP10, EP560).

Il est donc clair que Lille n'est pas un désert scientifique. La question centrale concernant l'activité de la recherche de l'INTS n'est cependant certainement pas celle de sa localisation géographique.

Annexe 10

**La recherche à l'établissement français du sang
(professeur Patrice DEBRE)**

LA RECHERCHE A L'ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG

1. ELEMENTS DE REFLEXION STRATEGIQUE

1.1. L'EFS doit poursuivre et développer une mission de recherche, et à ce titre ses objectifs doivent être doubles et si possible interactifs :

- 1) - Développer une recherche en transfusion sanguine
- 2) - Accroître la vocation de recherche des établissements de transfusion sanguine, car, de plus, elle stimule indirectement d'autres domaines d'actions (qualité des soins, nouvelles technologies, gestion des risques, etc.).

1.2. La recherche transfusionnelle effectuée dans les ETS est proportionnelle en qualité et quantité à sa taille, et par là même comparable à certaines institutions de même taille. Elle reste cependant insuffisante pour couvrir l'ensemble des domaines de recherche à cibler.

1.3. La recherche en transfusion n'est pas seulement effectuée aujourd'hui dans les ETS, ni par des membres des ETS, mais aussi au sein d'autres structures labellisées ou non, médecins et chercheurs de diverses institutions, universités, EPST (INSERM ou CNRS), hôpitaux.

1.4. La recherche transfusionnelle hors ETS est essentiellement effectuée sur site hospitalier, et donc souvent autour d'un ETS, ce qui permet d'évoquer son développement dans le cadre d'une politique de site.

2. RECOMMANDATIONS

- Développer l'intégration de la recherche en transfusion sur site (cf. infra : centres intégrés de recherche) ;
- Susciter des actions de recherche propres à l'EFS, et des actions communes avec des partenaires institutionnels ;
- Stimuler la recherche en transfusion en intéressant de nouveaux partenaires sur des thèmes d'intérêt commun ;
- Couvrir les domaines de recherche en
 - 1) - clinique et épidémiologie ;
 - 2) - thérapeutiques innovantes ;
 - 3) - sciences humaines et sociales ;
 - 4) - biologie de la transfusion (nsques infectieux, physiologie du greffon, rejet immunitaire) ;
- Dissocier l'évaluation des programmes (comité sectoriel), actions de recherche (direction scientifique), évaluation stratégique (conseil scientifique).

3. PROPOSITIONS

3.1. Création d'une direction scientifique au sein de l'EFS composée d'un directeur assisté de quatre conseillers dans les domaines de recherche clinique et épidémiologique, innovations thérapeutiques, biologie de la transfusion, sciences humaines et sociales.

Les missions de cette direction sont de

- animer la recherche dans les différents domaines cités ;
- établir des programmes d'appel d'offres EFS ou d'autres en partenariat ;

- interagir avec les partenaires extérieurs à l'EFS dont les domaines de recherche pourraient être menés en partenariat institutionnel (ex : INSERM), ou non (industrie) ;
- faire des propositions d'actions de recherche en coopération internationale au niveau européen et PVD.

3.2. L'évaluation des programmes est effectuée par quatre comités sectoriels d'une dizaine de membres (recherche clinique épidémiologique, innovations thérapeutiques, biologie de la transfusion, sciences humaines et sociales).

3.3. Les actions de recherche comportent :

3.3.1. Des programmes :

- programmes propres à l'EFS et programmes en partenariat dans des domaines partagés avec d'autres institutions, où l'EFS pourrait être pilote.

3.3.2. Bourses pré et post-doctorales :

Parmi ces dernières, pourrait se discuter des postes contractuels co-gérés avec le secteur hospitalier de type Assisant Hospitalier de Recherche (AHR) dont la finalité de formation par la recherche serait le retour vers les ETS.

3.3.3. Des actions structurantes:

3.3.3.1. Thématiques sous forme d'actions coordonnées : réseau de recherche thématisé sur les thèmes sélectionnés ; animation et orientation de recherche coordonnée.

3.3.3.2. Sur site : création sur appel d'offres de Centres de Recherche Intégrés ; ces centres multidisciplinaires associeraient des équipes cliniques et de différentes disciplines biologiques et de recherche autour de programmes liés à la transfusion. Ils pourraient être constitués d'équipes pouvant appartenir à différentes institutions (EFS, EPST, INSERM ou CNRS, université, hôpital). Ils seraient évalués à rythme régulier et sur programme (tous les trois ans). Ils pourraient recevoir un soutien financier et un flechage en personnel technique ;

3 3 4 Actions de recherche et de formation en recherche à visée internationale (sous forme d'une action coordonnée).

3 3 5 Actions de transfert et innovations technologiques en partenariat industriel.

3.4. Le rôle du conseil scientifique serait de valider ou d'inciter les actions de la direction scientifique, et de s'assurer de leur coordination avec les actions médicales et techniques de l'EFS.

Annexe 11**Recherches en cours sur les produits sanguins
hématopoïétiques à l'INSERM (INSERM)**

**RECHERCHES EN COURS SUR LES PRODUITS SANGUINS HEMATOPOIETIQUES A
L'INSERM**

Cette recherche est effectuée dans 37 unités de l'INSERM, 5 Equipes de Recherche INSERM, 2 Contrats de Recherche INSERM (CRI), 1 Contrat Jeune Formation (CJF), 1 Institut Fédératif de Recherche (IFR), et 1 Service Commun (SC).

Les structures INSERM travaillant dans ce domaine sont surtout localisées dans la région parisienne (25) ; 15 sont localisée en province, et 1 à Pointe-à-Pitre.

Un très petit nombre d'entre elles sont associées à des centres de transfusion. Ce sont notamment :

- Unité INSERM 76 (directeur : Jean-Pierre CARTRON) à l'INTS, Paris,
- Unité INSERM 311 (directeur : Jean-Pierre CAZENAVE) à l'ETS de Strasbourg,
- Equipe INSERM 99-08 (directeur : Daniel HANAU) à l'ETS de Strasbourg,
- Contrat de Recherche INSERM 95-03 (directeur : Pierre CHARBORD) au CRTS de Besançon

Les recherches en cours portent sur :

- 1) la biologie des produits sanguins hématopoïétiques, notamment les antigène des groupes sanguins, la différenciation et la prolifération des cellules sanguines, et l'hémostase ;
- 2) la génétique et l'immunogénétique des cellules sanguines : modèles expérimentaux (modèles animaux d'hématopoïèse) ;
- 3) la thérapie cellulaire et la thérapie génique appliquées aux cellules sanguines (greffe de moëlle et d'organes, notamment d'îlots pancréatiques) ;
- 4) méthodes d'évaluation épidémiologique des risques et accidents des transfusions sanguines ;
- 5) physiologie et physiopathologie des vaisseaux et étude des lipides.

A l'issue de l'appel d'offres "Agence Française du sang / INSERM" mis en place en 1996, 14 projets de recherche ont bénéficié d'un financement (liste jointe). En 1998, l'Intercommission scientifique spécialisée n° 2 de l'INSERM (Utilisation thérapeutique de produits humains et de produits de substitution) a également mis en place un appel d'offres portant sur "*Méthodologies d'évaluation et de régulation des thérapeutiques expérimentales innovantes utilisant des produits humains et de substitution*" qui a permis le financement de 6 projets de recherche (liste jointe).

Au total, un nombre important de formations de l'INSERM sont impliquées dans des recherches portant sur des produits sanguins. Cependant, très peu d'entre elles mènent ces recherches en association étroite avec les centres de transfusion sanguine. Un développement des liens entre l'INSERM et le futur Etablissement Français du Sang apparaît donc comme très souhaitable.

**Laboratoires de l'INSERM impliqués en 1999 dans des recherches sur
les produits sanguins et hématopoïétiques**

- U076, Paris, *Biologie des antigènes de groupes sanguins humains*, directeur : Jean-Pierre CARTRON
- U119, Marseille, *Cancérologie expérimentale*, directeur : Claude MAWAS
- U143, Le Kremlin-Bicêtre, *Hémostase et biologie vasculaire*, directeur : Dominique MEYER
- U184, Illkirch, *Biologie moléculaire et génie génétique*, directeur : Pierre CHAMBON
- U248, Paris, *Signalisation intracellulaire et oncogénèse*, directeur : Jean De GUNZBURG
- U268, Villejuif, *Différentiation hématopoïétique normale et leucémique*, directeur : Claude JASMIN
- U311, Strasbourg, *Biologie et pharmacologie de l'hémostase et de la thrombose*, directeur : Jean-Pierre CAZENAVE
- U321, Paris, *Les lipoprotéines et l'athérogenèse*, directeur : John CHAPMAN
- U326, Toulouse, *Phospholipides membranaires, signalisation cellulaire et lipoprotéines*, directeur : Hugues CHAP
- U331, Lyon, *Hémostase et thrombose : clinique, biologie moléculaire et génétique*, directeur : John MC GREGOR
- U345, Paris, *Différentiation thymique et physiologie des lymphocytes T*, directeur : Martine PAPIERNIK
- U348, Paris, *Physiopathologie cellulaire et moléculaire des cellules du sang et du vaisseau*, directeur : Sylviane LEVY-TOLEDANO
- U352, Villeurbanne, *Biochimie et pharmacologie de la médiation lipidique*, directeur : Michel LAGARDE
- U353, Paris, *Protéines adhésives et protéases des cellules vasculaires et sanguines*, directeur : Yves LEGRAND
- U357, Le Kremlin-Bicêtre, *Recherches en économie de la santé*, directeur : Michèle FARDEAU
- U362, Villejuif, *Hématopoïèse et cellules souches*, directeur : William VAINCHENKER
- U363, Paris, *Oncologie cellulaire et moléculaire*, directeur : Sylvie GISSELBRECHT
- U364, Nice, *Immunologie cellulaire et moléculaire*, directeur : Bernard ROSSI
- U379, Marseille, *Epidémiologie et sciences sociales appliquées à l'innovation médicale*, directeur : Jean-Paul MOATTI
- U396, Paris, *Immunogénétique humaine*, directeur : Dominique CHARRON
- U409, Paris, *Génétique et pathologie moléculaire de l'hématopoïèse*, directeur : Bernard GRANDCHAMP
- U417, Paris, *Contrôles de la différenciation et de la prolifération cellulaire*, directeur : Yvon CAYRE
- U428, Paris, *Risque thrombotique et mécanismes de l'hémostase*, directeur : Martine ALACH

U430, Paris, *Immunopathologie humaine*, directeur : Michel KAZATCHKINE

U436, Paris, *Modélisation mathématique et statistique en biologie et médecine*, directeur : Alain MALLET

U444, Paris, *Epidémiologie et sciences de l'information*, directeur : Alain-Jacques VALLERON

U458, Paris, *Pharmacogénétique et abords thérapeutiques des maladies héréditaires*, directeur : Jacques ELION

U468, Créteil, *Génétique moléculaire et physiopathologie*, directeur : Michel GOOSSENS

U473, Le Kremlin-Bicêtre, *Substitut du sang et pathologie moléculaire du globule rouge*, directeur : Michael MARDEN

U474, Créteil, *Hématopoïèse moléculaire*, directeur : Paul-Henri ROMEO

U479, Paris, *Phagocytes et réponses inflammatoires*, directeur : Marie-Anne GOUGEROT-POCILADO

U487, Villejuif, *Cytokines et immunologie des tumeurs humaines*, directeur : Salem CHOUAIB

U498, Dijon, *Métabolisme des lipoprotéines humaines et interactions vasculaires*, directeur : Philippe GAMBERT

U506, Villejuif, *Ontogenèse de l'hématopoïèse*, directeur : Bruno PEAULT

U507, Paris, *Mécanismes de l'inflammation et de l'adhérence cellulaire dans les maladies rénales*, directeur : Philippe LESAVRE

U516, Pointe-à Pitre, *Drépanocytose et pathologies de l'endothélium*, directeur : Camille BERCHEL

U524, Lille, *Génétique moléculaire et approches thérapeutiques des hémopathies malignes*, directeur Jean-Pierre KERKAERT

CJF96-05, Nice, *Activation des cellules hématopoïétiques. Rôle des réactions de protéolyse et de phosphorylation sur tyrosine*, directeur : Patrick AUBERGER

CRI95-03, Besançon, *Laboratoire d'étude de l'hématopoïèse*, directeur : Pierre CHARBORD

CRI96-03, Paris, *Thérapie génique expérimentale*, directeur : Yves BEUZARD

E99-07, Paris, *Mécanismes moléculaires de l'hémostase et facteurs de risque de thrombose*, directeur : Marie-Claude GULLIN

E99-08, Strasbourg, *Biologie des cellules dendritiques humaines*, directeur : Daniel HANAU

E99-12, Paris, *Contrôle de la prolifération cellulaire dans les hémopathies malignes*, directeur : Jean-Pierre MARIE

E99-29, Bordeaux, *Physiologie mitochondriale*, directeur : Jean-Pierre MAZAT

E99-36, Marseille, *Fibrinolyse et pathologie vasculaire*, directeur : Irène JUHAN-VAGUE

SC04, Paris, *Centre coopérateur de données épidémiologiques sur l'immunodéficience humaine*, directeur : Dominique CASTOGLIOLA

IRF06, Paris, *Circulation - Lariboisière*, directeur : Yves LEVY

INTERCOMMISSION N° 2
« Utilisation thérapeutique de produits humains
et de produits de substitution »

APPEL D'OFFRES INSERM 1998
"Méthodologies d'évaluation et de régulation des thérapeutiques expérimentales innovantes utilisant des produits humains et de substitution"

PROJETS SÉLECTIONNÉS

Responsable scientifique	Titre du projet
COLIN Cyrille HCL, Lyon	Méthodes d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la greffe d'îlots de Langerhans
LE GALES Catherine INSERM U. 357 Le Kremlin Bicêtre	La décision de recours à des thérapeutiques non curatives utilisant des produits humains ou de substitution chez les patients cancéreux : expérimentation dans la prise en charge de la fatigue
MALLET Alain INSERM U. 436 Paris	Développement d'une méthode et mise en place d'un prototype permettant l'auto-évaluation continue par équipe de la qualité des résultats des greffes d'organes et de cellules souches hématopoïétiques
MOATTI Jean-Paul INSERM U. 379 Marseille	Contribution de l'analyse économique à l'optimisation de l'autogreffe de cellules souches du sang périphérique
OLIVIERO Philippe EHESS Paris	Recherche monographique et comparative des facteurs psychosociologiques intervenant dans la régulation de la structure et la dynamique de l'offre de thérapies expérimentales substitutives innovantes. Etude de cas sur douze équipes de transplantateurs et de greffeurs échantillonnées selon la spécialité
PATTOU François Faculté de Médecine - Lille	Traitement du diabète de type insulino-dépendant par l'allogreffe d'îlots de Langerhans : mise en œuvre d'un système d'assurance qualité pour la préparation des îlots humains

INTERCOMMISSION N° 2

« Utilisation thérapeutique de produits humains
et de produits de substitution »

APPEL D'OFFRES Agence Française du Sang / INSERM 1996

PROJETS SÉLECTIONNÉS

<i>Responsable scientifique</i>	<i>Titre du projet</i>
DACHARY-PRIGENT Jeanne UMR 5533 CNRS, Pessac	Voies métaboliques impliquées dans l'activation plaquettaire au cours du stockage
DEBRE Patrice URA CNRS 625, Paris	Thérapie cellulaire spécifique par lymphocytes T cytotoxiques et cellules dendritiques appliquée aux hémopathies malignes
DOGLIO Alain Faculté de Médecine, Nice	Bases moléculaires de la résistance du virus de l'hépatite C au traitement par interféron
GUILLET Jean-Gérard INSERM U. 445, Paris	Etude de l'immunité lymphocytaire T antileucémique dans les hémopathies myéloïdes : application à la thérapie cellulaire lymphoïde
GUGUEN-GULLOUZO Christiane INSERM U. 49, Rennes	La coculture avec RLECs : un nouveau modèle <i>in vitro</i> pour la prolifération et la différenciation des progéniteurs précoces hématopoïétiques. Caractérisation des signaux de communication, évaluation de certaines applications
KLEIN Bernard Hôpital Saint-Eloi, Montpellier	Optimisation des méthodes de génération de cellules dendritiques et de présentation d'antigènes tumoraux solubles par les cellules dendritiques
KREMSDORF Dina INSERM U. 370, Paris	Identification de nouveaux virus associés aux hépatites chez l'homme
LEMOINE François CNRS ERS 107, Paris	Utilisation chez l'homme des cellules dendritiques dérivées de cellules CD34 ⁺ du sang périphérique pour l'immunothérapie des lymphopathies malignes B
MICHEL Jean-Baptiste INSERM U. 460, Paris	Induction du gène de l'endothéline-1 par l'hème dans les cellules vasculaires et rénales
MICHELSON Susan Institut Pasteur, Paris	Cytomegalovirus, chemokines, cellules stromales de la moelle osseuse
REIFFERS Josy Université de Bordeaux II, Bordeaux	Expansion <i>ex vivo</i> des progéniteurs hématopoïétiques sur une matrice endothélialisée. Application à la mise au point d'un bioreacteur
RENIA Laurent INSERM U. 313, Paris	La transfusion sanguine comme complément au traitement par l'interféron alpha de l'infection plasmodiale
THIERRY Dominique IPSN, Fontenay-aux-Roses	Développement d'un modèle animal pour la transfusion. Mise au point de la cytophèresé chez le primate non humain dans le cadre de l'étude de l'intérêt de l'expansion <i>ex vivo</i> des cellules hématopoïétiques pour le traitement de l'aplasie radioinduite accidentelle
VAINCHENKER William INSERM U. 362, Villejuif	Expansion mégacaryocytaire <i>in vitro</i> . Evaluation de son influence sur la durée de thrombopénie dans un modèle de greffe chez le singe