

PROCÈS-VERBAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

DU 14 MARS 2023

Les membres du conseil d'administration de l'Institut national du cancer se sont réunis le 14 mars 2023.

Suite à l'appel fait en début de séance, les noms des administrateurs présents ou représentés sont les suivants :

- M. IFRAH Norbert, Président,
- M. AMBROISE Patrick, représentant de la Direction Générale de la Santé (DGS),
- Mme SALAVERT Anne-Charlotte, administrateur de l'INCa, représentée par M. AMBROISE Patrick,
- Mme LEPAND Sophie, représentante de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS),
- M. VON LENNEP Franck, représentant de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS), représenté par M. AMBROISE Patrick,
- M. SCHWARTZ Bertrand, représentant du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation,
- Mme PINSON Laurence, représentante du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation,
- M. DE LAUNOIT Yvan, représentant du CNRS,
- Mme GRENIER Catherine, représentante de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM),
- M. NIZRI Daniel, représentant de la Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC),
- Mme FUMAGALLI Graziella, représentante de la Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC),
- M. BAZY Dominique, représentant de la Fondation ARC,
- M. TROUSSARD Xavier, représentant de la Fédération de l'Hospitalisation Française (FHF),
- Mme BEAUPERE Sophie, représentante de la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC) (Fédération Unicancer),

- M. GIRAUD Philippe, personnalité qualifiée,
- Mme PERNAULT-LLORCA Frédérique, personnalité qualifiée, représentée par Mme BEAUPIERE Sophie,
- M. CAHN Jean-Yves, personnalité qualifiée, connectée en visioconférence,
- Mme CAMBON Linda, personnalité qualifiée, représentée par M. IFRAH Norbert,
- Mme DEROCHE Catherine, sénatrice, représentée par M. IFRAH Norbert,
- Mme HERMENIER Karelle, premier représentant de la FHF,

Le quorum étant atteint le conseil d'administration a pu valablement délibérer.

Assistaient également au conseil d'administration :

- M. BRETON Thierry , directeur général,
- M. QUESNEL Bruno, directeur du pôle Recherche et Innovation,
- Mme DUPERRAY Marianne, directrice des recommandations et médicament,
- M. COLLIN Emmanuel, directeur de la communication et de l'information,
- M. BOUSQUET Philippe-Jean, directeur de l'observation, des sciences des données et de l'évaluation,
- Mme LACOMBE-DUMAS Catherine, présidente du conseil scientifique,
- Mme FOMBEUR Pascale, présidente du comité de déontologie et d'éthique,
- Mme VANDEWALLE Hélène, représentant le comité social et économique,
- M. GIOVACCHINI Daniel, agent comptable,
- M. ROURE Laurent, contrôle économique et financier,
- Mme HUBERT Houda, direction du budget.

Ordre du jour

1.	Approbation du procès-verbal du conseil d'administration du 13 décembre 2022 (délibération n° 1)	4
2.	Affaires financières	4
2.1	Approbation du compte financier 2022 (délibération n° 2)	4
-	Rapports de l'ordonnateur et de l'agent comptable	4
-	Examen par le comité d'audit	8
-	Rapport général du commissaire aux comptes	8
-	Rapport spécial du commissaire aux comptes (notamment sur les conventions dites « réglementées »)	9
2.2	Présentation des rapports 2022 sur :	11
-	Les financements reçus	11
-	Les dérogations apportées à la réglementation des frais de mission	12
-	Information sur la mise en œuvre de l'article D.1415-1-10 CSP	13
2.3	Élection d'un membre du comité d'audit (délibération n°3)	13
3.	Présentation des rapports annuels 2022 des instances consultatives :	14
•	Comité d'audit	14
•	Comité de démocratie sanitaire	15
•	Comité scientifique et éthique de la plateforme de données	16
4.	Retour d'information sur la mission de l'Institut au Japon :	19
•	Workshop « immunologie et cancer»	19
•	Détection des cancers par micro-ARN dans les urines	22

Monsieur Norbert IFRAH remercie l'ensemble des administrateurs pour leur présence et annonce la présence de nouveaux membres

Madame Karelle HERMENIER remercie le Conseil d'administration pour son accueil, dit représenter la Fédération Hospitalière de France et occuper le poste de directrice adjointe de l'hôpital de Quimper. Elle a commencé sa carrière en 1998 en tant qu'infirmière en hématologie, lui permettant ensuite de suivre un parcours d'hématologie et de cancérologie.

Monsieur Norbert IFRAH indique que plusieurs documents ont été remis sur table, dont la liste des publications de l'INCa depuis le dernier CA et celles à venir. Il s'agit aussi des rapports du commissaire aux comptes, notamment sur les conventions dites règlementées.

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que chaque administrateur a renseigné une déclaration publique d'intérêts, analysée au regard de l'ordre du jour. Il est demandé aux personnes présentes qui auraient un intérêt direct ou indirect avec un ou plusieurs points figurant à l'ordre du jour de le signaler et de ne pas prendre part aux délibérations et aux votes y afférent.

Monsieur Norbert IFRAH propose d'aborder le premier point de l'ordre du jour.

1. Approbation du procès-verbal du conseil d'administration du 13 décembre 2022 (délibération n° 1)

Précisant que le procès-verbal du 13 décembre 2022 a fait l'objet d'une lecture attentive, Monsieur Norbert IFRAH s'enquiert d'éventuelles demandes de correction.

En l'absence de remarque, il donne lecture de la délibération n° 1 :

« Vu l'article 5.2.7 du règlement intérieur de l'Institut national du cancer, après en avoir pris connaissance, le conseil d'administration approuve le procès-verbal du conseil d'administration du 13 décembre 2022 ».

Le procès-verbal du conseil d'administration du 13 décembre 2022 est adopté à l'unanimité.

2. Affaires financières

2.1 Approbation du compte financier 2022 (délibération n° 2)

- Rapports de l'ordonnateur et de l'agent comptable

Monsieur Thierry BRETON indique que le taux d'exécution se situe à 97,4 % des dépenses, un très bon niveau. Il montre que l'INCa a réussi à mettre en œuvre le plan d'actions et le budget votés par les administrateurs lors du conseil d'administration de décembre 2022. Il convient de remercier à ce titre toutes les équipes mobilisées, dont le service conventions, toujours très sollicité en fin d'année.

La projection pluriannuelle laisse voir une présentation différente du tableau, notamment vis-à-vis des ministères de tutelle, afin d'exprimer un besoin de financement. Le dernier versement de la tranche du programme 204 de 7,8 M€ n'a pas été effectué. Une demande d'augmentation de la subvention a donc été remontée à la DGS pour l'année 2024 afin de permettre le financement de deux mesures figurant dans la maquette financière de la stratégie telle qu'adoptée en février 2021.

L'INCa souhaite utiliser sa trésorerie pour financer les actions de la stratégie décennale jusqu'à l'horizon 2026. La démarche doit permettre de financer ces actions tout en offrant un niveau de trésorerie raisonnable et suffisant pour assurer le fonctionnement de l'établissement. La trajectoire actuelle, modulo les discussions entamées pour l'année 2024, reste conforme aux prévisions.

Comptabilité budgétaire

Madame Caroline RITZENTHALER précise que les recettes, pour l'année 2022, s'établissent à 129,3 M€, soit un taux d'exécution de 99 %. Les recettes se décomposent en recettes non fléchées (98,7 M€) et recettes fléchées (30,6 M€). Les recettes non fléchées correspondent à des subventions étatiques pour 93,3 M€, dont 31,3 M€ alloués par le ministère en charge de la santé, tenant compte du non-versement des 7,8 M€ sur les 39,1 M€ prévus initialement. Le montant de 62 M€ a été alloué par le ministère en charge de la recherche.

Il convient de mentionner également les contributions des membres du GIP pour 2,6 M€. L'écart entre le compte financier et le budget s'explique par un report d'un financement en 2023.

Les autres recettes non fléchées s'élèvent à 2,9 M€. Ici, l'écart entre le compte financier et le budget se justifie par des retards de versement de financements européens et des montants moindres pour des reversements de subventions.

Les recettes fléchées sont liées à cinq opérations fléchées :

- 5,1 M€ pour le programme de recherche contre les substances psychoactives.
- 1,6 Me pour le déploiement du programme Tabado.
- 2,4 M€ accordés par BPI France et par divers industriels partenaires de la filière Intelligence artificielle et Cancer.
- 5 M€ versés par le ministère en charge de la recherche en matière de cancérologie pédiatrique au titre du PLF 2019.
- 16,6 M€ versés par le ministère en charge de la recherche en faveur des cancers pédiatriques au titre de l'amendement du PLF 2022.

Les dépenses s'élèvent à 120,2 M€, avec un taux d'exécution de 97,4 %. Les quatre enveloppes limitatives par nature se décomposent entre les interventions, le fonctionnement, le personnel et les investissements.

Le budget relatif aux interventions est exécuté à 98 % et représente 67 % des dépenses, pour un montant à 81,4 M€. L'écart entre le compte financier et le budget s'explique par une difficulté de mise en œuvre d'un appel à projets. Deux projets sur les six envisagés ont été retenus.

L'enveloppe liée au fonctionnement laisse voir un budget exécuté à 94 %. Cette enveloppe représente 21 % des dépenses de l'Institut et s'élève à 25,1 M€. Il convient de souligner la légère sous-exécution, en raison de charges à payer en 2023.

Le budget consacré au personnel est exécuté à 100 %. Il représente 11 % des dépenses, pour un montant de 13,4M€. Le plafond d'emploi est fixé par la loi de finances, équivalent à 131 ETP et consommé à 126,8 ETPT. L'écart est dû à des délais plus longs de recrutement, en raison de la

difficulté de retrouver des profils spécifiques et particuliers. Il convient d'ajouter à ces 126,8 ETPT 18,8 ETPT hors plafond, qui correspondent à des contrats à durée déterminée avec un objet défini.

Enfin, l'enveloppe des investissements affiche un taux d'exécution à 74 % et représente moins de 1 % des dépenses. Le montant s'établit à 300 k€.

En synthèse, les recettes se situent à 129,3 M€ contre 130,7 M€ au budget. Les dépenses s'élèvent à 120,2 M€ contre 123,3 M€ au budget. Le solde excédentaire s'établit à 9,1 M€. Il porte la variation en trésorerie à +9,1M€. L'impact de cette exécution se traduit dans la trésorerie qui s'élevait, au 31 décembre 2021, à 47,9 M€. Elle passera, en fin d'exercice au 31 décembre 2022, à 57,6 M€. Le montant englobe une trésorerie destinée aux opérations fléchées à hauteur de 35,7 M€ et, pour les opérations non fléchées, d'un montant de 21,9 M€.

La trésorerie non fléchée et stratégie a diminué de 9,2 M€ pour s'établir à 21,9 M€. Cette évolution s'explique notamment par le non-versement de la dernière tranche de la subvention du ministère de la Santé pour un montant de 7,8 M€.

La trésorerie fléchée augmente quant à elle de 18,4 M€, passant à 35,7 M€ en décembre 2022. L'augmentation est surtout due à l'amendement de recherche pédiatrique, pour 16,5 M€.

La trésorerie non fléchée résulte en grande partie d'actions de recherches de la stratégie décennale, engagée en 2022, avec des conséquences sur les années suivantes du fait que les décaissements s'étaleront sur plusieurs années. Il apparaît important de porter un regard pluriannuel sur le budget.

La projection 2022-2026 du budget met en évidence la trésorerie non fléchée, qui doit servir à financer progressivement les mesures de la feuille de route 2021-2025.

Comptabilité générale

Monsieur Daniel GIOVACCHINI explique que la comptabilité générale est une comptabilité en droit constaté, ce qui explique la légère différence des chiffres, qui n'obéissent pas à la même logique.

Le résultat bénéficiaire s'est inscrit à 7,5 M€, laissant voir un excédent de produits sur les charges. Il convient néanmoins de relativiser cette part des produits du fait d'un produit ponctuel.

Pour rappel, le résultat de l'année précédente apparaissait plus important, à hauteur de 12,6 M€. La différence s'explique par une augmentation des charges (14 M€) et par une hausse des produits (9 M€).

La recette ponctuelle de 16,5 M€ en faveur de la pédiatrie a permis d'augmenter le résultat. En l'absence de ce fonds, le résultat aurait été déficitaire pour 9 M€, entraînant une baisse de la trésorerie. Il est donc important de prendre cet élément ponctuel en considération, qui contribue au résultat bénéficiaire.

En déduisant de ce résultat comptable les charges et produits dits calculés, c'est-à-dire sans décaissement ou encaissement, on obtient la capacité d'autofinancement et donc le niveau des liquidités. Cette année, elle se situe à 7,9 M€.

Les dépenses d'investissement, qui entrent dans le patrimoine de l'établissement, s'établissent à 300 k€, principalement liées à des immobilisations incorporelles (logiciels, portail de données). Il convient de mentionner l'immobilisation de 180 k€ en cours, en relation avec des logiciels qui n'ont pas encore été finalisés, mais qui rejoindront le patrimoine de l'INCa. Ils concernent surtout la plateforme de données en cancérologie.

Le bilan fonctionnel permet de répartir l'actif et le passif de l'établissement. L'actif concerne principalement les logiciels et, plus globalement, les biens entrant dans le patrimoine de l'établissement. L'actif immobilisé se situe à 6,3 M€, un montant relativement modeste par rapport à l'ensemble. La part la plus importante de l'actif est constituée par la trésorerie, de l'ordre de 57,5 M€.

Les ressources garantissent l'actif. Majoritairement, elles se nourrissent des réserves pour 39 M€. L'INCa dispose d'un poste important de réserve et de trésorerie en actif.

Le fonds de roulement correspond à la différence entre le passif et l'actif. Au total, le passif, composé de ressources stables et pluriannuelles, s'établit à plus de 53 M€. L'actif s'élève pour sa part à 6,3 M€. Le fonds de roulement se situe donc à 47 M€. Il contribuera à l'abondement de la trésorerie et justifiera, en partie, son solde.

Le fonds de roulement a augmenté de 7,8 M€. Il se calcule à partir de la capacité d'autofinancement à laquelle il faut retrancher les investissements. Le montant se situe par conséquent à 7,6 M€.

Le besoin en fonds de roulement correspond à la différence entre le passif d'exploitation et l'actif d'exploitation. Contrairement au précédent agrégat, il s'agit de dettes et de créances liées à l'exploitation, considérées comme des éléments infra-annuels. Les dettes apparaissent plus nombreuses que les créances. La différence explique l'abondement de la constitution de la trésorerie.

Cette trésorerie reçoit 47 M€ du fonds de roulement et 10 M€ du besoin en fonds de roulement. Globalement, la trésorerie d'établit à 57,5 M€, en hausse de 9,5 M€ par rapport à l'année précédente. Sans les fonds ponctuels, la trésorerie aurait accusé une baisse.

Il est proposé au conseil d'administration d'arrêter les éléments d'exécution comptables suivants :

- 9 635 314,57 € de variation de trésorerie (apport)
- 7 536 459,91 € de résultat patrimonial (bénéfice)
- 7 896 917,16 € de capacité d'autofinancement (apport)
- 7 597 322,56 € de variation de fonds de roulement (apport)

Il est également proposé au conseil d'administration d'affecter le résultat bénéficiaire de 7 536 459,91 € en réserve.

Monsieur Norbert IFRAH propose d'aborder l'avis du comité d'audit et donne la parole à son président, Monsieur Xavier TROUSSARD.

- Examen par le comité d'audit

Monsieur Xavier TROUSSARD indique que le comité d'audit s'est réuni le 21 février 2023 pour analyser l'ensemble des comptes généraux et budgétaires. Le comité s'est montré très sensible à la complémentarité et à la synergie entre la comptabilité générale et la comptabilité budgétaire. Il convient de saluer le travail de Madame Caroline RITZENTHALER et de Monsieur Daniel GIOVACCHINI.

La présentation de la comptabilité générale montre des indicateurs positifs, avec un bénéfice de 7,5 M€ et des capacités d'autofinancement de fonds de roulement.

S'agissant de la comptabilité budgétaire, Monsieur Thierry BRETON a souligné l'absence de versement de la dernière tranche. Le comité d'audit a largement apprécié le niveau d'exécution général tel que présenté, à 97,4 %. Il souligne là aussi l'importance du travail mené par Caroline RITZENTHALER puisque 50 % des crédits de paiement interviennent lors des derniers mois de l'année.

Le solde budgétaire ressort positif, à plus de 9 M€. La trésorerie est considérée comme bonne.

Néanmoins, le comité d'audit a soulevé un certain nombre de points de vigilance. La trésorerie non fléchée apparaît déficitaire, à -9 M€ alors que la trésorerie fléchée profite d'une augmentation. Il conviendra se de montrer vigilant sur les prochains comptes budgétaires et les projections pluriannuelles. La courbe rouge représentée sur les schémas se dirige vers un niveau zéro de façon inexorable.

Au final, le comité d'audit, réuni le 21 février 2023, a émis un accord favorable sur les indications qui lui ont été présentées. Bien évidemment, le comité attend avec impatience le rapport du commissaire aux comptes afin de savoir si la certification sera apportée avec ou sans réserve.

- Rapport général du commissaire aux comptes

Monsieur Bruno GERARD indique que son intervention s'est déroulée en deux temps. Le premier est intervenu au début du mois de décembre sur la revue du contrôle interne, avec une restitution de ses conclusions et recommandations à la mi-décembre. Le deuxième temps a été celui de l'intervention finale, lors de la dernière semaine de janvier, ayant conduit à une restitution à la mi-février.

Il convient de souligner la très grande rapidité avec laquelle l'INCa clôture ses comptes puisque les commissaires aux comptes ont eu la possibilité d'intervenir dès le 23 février sur des comptes stabilisés, voire quasi finalisés, et ont pu s'approprier un dossier de clôture documenté. Cet aspect est suffisamment exceptionnel pour être remarqué.

La mission a permis de travailler avec l'agence comptable et les services financiers de l'établissement, mais aussi un certain nombre de directions, notamment lors de l'intervention intérimaire sur le contrôle interne.

Les résultats des commissaires aux comptes ont été présentés au comité d'audit le 21 février dernier.

Le travail mené sur les comptes clos a d'abord porté sur les ressources humaines, à travers la

revue du processus de paie, la revue du rapprochement entre les données de gestion et les données comptables, les tests par échantillons dans les principaux outils de gestion et la revue de modalité des passifs sociaux.

Pour les dettes des fournisseurs et les créances de clients, un processus de demandes de confirmation externe des soldes est mené. Cette preuve d'audit est intitulée « circularisation ». Aucune anomalie n'a été relevée.

Il a fallu également regarder les processus de gestion et les éventuels besoins de provisions et procéder à des tests sur échantillons. Une nouvelle fois, aucune anomalie n'est à signaler.

- **Rapport spécial du commissaire aux comptes (notamment sur les conventions dites « règlementées »)**

Les dépenses d'intervention constituent le chapitre principal et représentent un point délicat, dès lors qu'il a été rappelé que bon nombre de ces dépenses interviennent en fin d'année. Il convient de s'assurer du respect de la césure des exercices et du bon rattachement de ces dépenses à l'exercice clos. La démarche est complexe, mais apparaît bien maîtrisée, malgré la concentration en fin d'année. Toute la documentation a été revue, ne laissant voir aucune anomalie.

L'analyse des comptes bancaires ne prête à aucun commentaire, tout comme les subventions d'exploitation, les conventions et les autres produits, c'est-à-dire l'ensemble des éléments et des agrégats significatifs du bilan et du compte de résultat.

S'agissant du contrôle interne, le décret GBCP impose la mise en place d'une organisation dédiée à la maîtrise des risques comptables et financiers, ce qui est une réalité à l'INCa depuis déjà de nombreuses années. Cette organisation repose sur le comité d'audit. Aujourd'hui, cette organisation est bien installée.

La démarche de contrôle interne est également mise en œuvre sur les plans stratégique et opérationnel. Le comité de maîtrise des risques se réunit quatre fois par an. C'est un point fort de l'Institut.

Les commissaires aux comptes ont procédé à la revue des processus et n'ont pas relevé d'anomalies.

En matière de systèmes d'information, un schéma directeur des SI a été validé en 2018, enrichi en 2019. Il n'était pas tout à fait finalisé à la date de l'intervention, en raison de la crise sanitaire, qui a poussé à orienter les ressources vers le développement des outils de télétravail.

Aucune évolution majeure n'est à noter pour 2022, mais la feuille de route est bien définie.

Diverses actions ont été menées en faveur de la formalisation des procédures SI. Les procédures ont été mises à jour, revues et testées. Un point d'attention se focalise sur le processus de continuité informatique et le plan de reprise, qui ne sont pas considérés comme formalisés à un stade satisfaisant à ce jour. Une nouvelle fois, cette situation s'explique par l'insuffisance des ressources, dédiées aux besoins immédiats à cause de la crise sanitaire.

En ce qui concerne la clôture des comptes, il faut saluer la disponibilité des informations comptables et des interlocuteurs réguliers de l'agence comptable et de la direction des

finances. Le dossier de clôture a grandement facilité l'intervention du commissaire aux comptes. Pour rappel, ce document ne s'adresse pas en priorité au commissaire aux comptes, il se destine avant tout à l'établissement. Il s'agit d'une procédure de contrôle interne en amont de la visite du commissaire aux comptes, pour s'assurer que tous les comptes ont été correctement justifiés et appréhendés. C'est un élément fort du contrôle interne de l'INCa.

La revue analytique des comptes est désormais poussée par l'agence comptable, en réponse au point de recommandation émis par les commissaires aux comptes il y a quelques années. Cette revue apporte un confort supplémentaire sur les variations anormales qui nécessiteraient une investigation.

Certains traitements comptables se sont poursuivis, notamment l'apurement des créances douteuses.

En conclusion, le projet d'opinion des commissaires aux comptes correspond à une certification sans réserve des comptes annuels de l'établissement.

Monsieur Norbert IFRAH remercie Monsieur Bruno GERARD et s'enquiert d'éventuelles questions. En l'absence de commentaires, il donne lecture de la délibération n° 2 du conseil d'administration du 14 mars 2023 :

« Vu l'article 9 de la convention constitutive de l'Institut national du cancer,

Vu les articles 202 et 210 à 214 du décret n° 2012-1246 du 7 novembre 2012 modifié relatif à la gestion budgétaire et comptable publique,

Vu l'arrêté du 7 août 2015 modifié relatif aux règles budgétaires des organismes,

Le rapport de l'ordonnateur sur le compte financier 2022 entendu,

Le rapport de l'agent comptable sur le compte financier 2022 entendu,

Le projet de rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels 2022 entendu,

Le projet de rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées entendu,

Le conseil d'administration arrête les éléments d'exécution budgétaire suivants :

- 144,6 ETPT, dont 126,8 ETPT sous plafond d'emplois législatif et 17,8 ETPT hors plafond d'emplois législatif ;*
- 135 091 515 euros d'autorisations d'engagement, dont 13 415 020 euros en personnel, 24 827 130 euros en fonctionnement, 96 072 249 euros en intervention, 770 115 euros en investissement ;*
- 120 176 749 euros de crédits de paiement, dont 13 415 020 euros en personnel, 25 054 087 euros en fonctionnement et 81 407 248 euros en intervention, 300 384 euros en investissement ;*

Soit :

- 129 308 998 euros de recettes ;*
- 9 132 249 de solde budgétaire excédentaire.*

Le conseil d'administration arrête les éléments d'exécution comptable suivants :

- *+9 635 315 euros de variation de trésorerie (abondement) ;*
- *+7 536 460 euros de résultat patrimonial (bénéfice) ;*
- *+7 896 917 euros de capacité d'autofinancement (capacité) ;*

Soit 7 597 323 euros de variation de fonds de roulement (abondement).

Le conseil d'administration décide d'affecter le résultat bénéficiaire de 7 836 460 euros en réserve. Les tableaux des emplois, des autorisations budgétaires, de l'équilibre financier, le compte de résultat, le bilan et l'annexe sont joints à la présente délibération ».

Monsieur Norbert IFRAH soumet la délibération n° 2 au vote.

La délibération n° 2 est adoptée à l'unanimité.

2.2 Présentation des rapports 2022 sur :

- Les financements reçus

Monsieur Thierry BRETON rappelle qu'un tableau joint au dossier transmis aux administrateurs récapitule les dons, legs et autres financements perçus en 2022 ne provenant pas de membres du GIP.

Monsieur Thierry BRETON indique que les financements reçus sont notamment constitués du versement par Santé Publique France, qui participe à hauteur d'un cinquième au financement des registres du cancer pour 1 292 665 €.

Les fonds européens restent peu significatifs, tout comme les dons et successions.

Monsieur Thierry BRETON évoque les versements effectués par les laboratoires pour financer le partenariat public/privé connu sous le nom de Filière Intelligence Artificielle et Cancers (FIAC). Il s'agit aussi bien des laboratoires que de la BPI. Pour rappel, les laboratoires s'engagent sur une durée de 5 ans, à hauteur de 500 k€. Au total, ces versements s'élèvent à hauteur de 3 865 805 €.

Monsieur Yvan DE LAUNOIT demande si le faible montant des dons et legs s'explique par une attribution plus naturelle à l'ARC, à la Ligue ou aux différents CLCC dans le domaine de la cancérologie.

Monsieur Thierry BRETON répond que l'INCa ne fait pas appel à la générosité publique et n'organise donc pas de campagnes spécifiques. L'Institut reçoit les dons et legs spontanés, lorsque les donateurs ont eu connaissance de l'établissement. Pour rappel, le legs le plus important dans son souvenir, déjà lointain, s'est élevé à 200 k€, correspondant à une maison en Normandie.

Monsieur Norbert IFRAH ajoute que la vocation de l'INCa n'est pas de faire concurrence aux grandes associations ou fédérations hospitalières.

- Les dérogations apportées à la réglementation des frais de mission

Monsieur Thierry BRETON explique que ce point vise à apporter une information concernant les dérogations accordées par le président. Ces dérogations portent sur le montant des nuitées prises en charge par l'Institut ainsi que sur l'utilisation de classes tarifaires supérieures pour les frais de transport.

En 2022, les dérogations affichent une hausse significative par rapport à 2019, année de référence. Au total, 195 dérogations ont été signées, correspondant à 330 nuitées (125 en 2019). Le dépassement total s'établit à 13 k€, contre 5 k€ en 2019.

Ce dépassement est à mettre en regard du montant total supporté par l'Institut pour les hébergements dans le cadre des frais de missions à savoir 70 461 € et du nombre total de 487 nuitées prises en charge par l'Institut.

Ces dépassements s'expliquent aussi par la forte hausse constatée en 2022 des tarifs d'hôtellerie. Ainsi, le prix moyen d'une chambre à Paris en 2022, est en hausse de 42% par rapport à celui constaté pendant l'année 2021. Ce constat a amené l'Institut à réévaluer sa réglementation des frais de mission pour 2023 qui ne permettait plus de se loger correctement dans les grandes villes, justifiant une revalorisation des montants. La démarche a bien été initiée, mais il faut prendre en considération le décalage sur l'année 2022.

Monsieur Thierry BRETON précise que les frais de mission concernent les collaborateurs de l'Institut et la venue d'intervenants externes (rapporteurs lorsqu'ils sont conviés aux différents comités d'évaluation, s'agissant notamment de ceux consacrés aux appels à projets).

Monsieur Yvan DE LAUNOIT rappelle et insiste sur la nécessité d'offrir des conditions acceptables de logement aux personnes étrangères invitées par l'INCa. Des remarques sont parfois émises à ce sujet.

Monsieur Thierry BRETON est conscient de la situation et rappelle que l'écart constaté sur les frais de mission s'explique en partie par le séjour des experts étrangers. Le souhait est bien d'agir au mieux. Il semble possible de déroger au règlement pour trouver le meilleur équilibre et faire en sorte que chacun soit accueilli dans les conditions les moins mauvaises possible. Les experts invités ne doivent pas hésiter à remonter leur mécontentement. Il peut arriver qu'un hôtel soit mal choisi.

S'agissant des classes tarifaires de voyages, quelques dérogations s'attachent au recours à la première classe SNCF et à la classe affaires des vols. Elles concernent essentiellement la réunion du conseil international et quelques missions de l'Institut. À chaque fois, les dérogations sont accordées au regard des conditions de travail sur place. Il est important d'assurer un minimum de confort afin d'éviter à tout expert international ou collaborateur de l'INCa une fatigue trop lourde avant d'entamer sa journée de travail.

- Information sur la mise en œuvre de l'article D.1415-1-10 CSP

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que la loi n° 2019-180 du 8 mars 2019 a modifié l'article L.1415-7 du CSP relatif à la durée des appels à projets pouvant être lancés par l'Institut. L'Institut peut désormais lancer des appels à projets d'une durée de 8 ans dans des conditions définies par le décret n° 2019-1178 du 15 novembre 2019.

Cette possibilité est prévue lorsque le projet de recherche clinique ou de recherche fondamentale ne peut être achevé en cinq ans en raison de sa particulière complexité.

La décision revient au Président de l'Institut, après avoir recueilli l'avis d'au moins deux évaluateurs externes choisis pour leur expertise dans le domaine concerné.

Au titre de 2021, une seule demande de prolongation a été émise, pour le projet « FACiliter et Soutenir le retour au TRAvail après un Cancer du Sein » dénommé FASTRACS qui vise à faciliter et soutenir le retour au travail après un cancer du sein. Ce projet, dont l'objectif est d'implanter et d'évaluer une intervention qui facilite le retour durable au travail et le maintien à l'emploi des patientes, a fait l'objet d'une évaluation favorable en janvier 2022. Un avenant a été signé le 28 avril 2022.

Le retard s'expliquait par différentes raisons. Un temps plus important qu'initialement prévu a été dédié à la phase de développement de l'intervention. Ce temps s'explique par la double complexité de l'intervention proposée (nombreuses composantes, intervention multiniveaux) et de la méthode, faisant appel à une approche participative avec l'ensemble des parties prenantes. Enfin, la pandémie liée au Covid a entraîné une mobilisation des médecins impliqués dans le projet et suscité une réorganisation des services de cancérologie.

En 2022, l'Institut a reçu une seule demande de prolongation au-delà de la durée de 5 ans, relative au projet « PROADAPT-ovaire/EWOC-2: Préhabilitation & réhabilitation en oncogériatrie : adaptation aux risques de dépendance – Accompagnement pluriprofessionnel et de transition-ovaire / Elderly Women with ovarian cancer-2, une étude multicentrique de phase III du GINECO » Le projet a été initié en avril 2018 avec l'objectif d'évaluer l'impact de cette étude sur les résultats post- chirurgicaux chez des patientes de plus de 70 ans atteintes d'un cancer avancé de l'ovaire.

Le bénéficiaire a sollicité, le 24 mars 2022, une prolongation de la durée de projet, en raison de l'impact de l'épidémie du Covid-19 sur la phase d'inclusion des patientes et l'impossibilité de pratiquer les actes chirurgicaux.

Une évaluation favorable a été menée par deux évaluateurs externes, ayant abouti à une décision complémentaire signée le 23 septembre 2022, permettant la prolongation de la durée du projet.

2.3 Élection d'un membre du comité d'audit (délibération n°3)

Monsieur Thierry BRETON rappelle que le règlement intérieur de l'INCa prévoit un comité d'audit composé de quatre membres. Le comité est aujourd'hui composé de Monsieur Xavier TROUSSARD, Madame Anne-Laure SAMSON et Madame Catherine GRENIER. Ils étaient accompagnés jusque-là de Monsieur Nicolas BONDONNEAU, représentant de la MSA, qui a démissionné de son mandat d'administrateur entraînant ainsi la fin de son mandat au sein du

comité d'audit. Monsieur François-Emmanuel BLANC, qui siège aujourd'hui au titre de la MSA au conseil d'administration, propose sa candidature au comité d'audit.

Monsieur François-Emmanuel BLANC présent en visio-conférence indique être Directeur général de la Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole depuis 5 ans. La première partie de sa carrière s'est inscrite au sein du régime général de la Sécurité sociale à travers les principales Caisses primaires d'assurance maladie, dont celle des Bouches-du-Rhône. Il a ensuite créé et dirigé l'Agence régionale de santé de Poitou-Charentes pendant 5 ans, avant de rejoindre le groupe régional de santé AHNAC, une structure privée à but non lucratif.

Monsieur François-Emmanuel BLANC se déclare très honoré de participer au conseil d'administration de l'INCa et espère que sa candidature sera retenue au comité d'audit, où il mènera avec détermination les missions qui lui seront confiées.

Monsieur Norbert IFRAH le remercie et propose de passer à la délibération n°3 du conseil d'administration du 14 mars 2023, relative au point 2 de l'ordre du jour, à savoir l'élection d'un membre du comité d'audit et de son président.

« Vu l'article 13.3 de la convention constitutive de l'INCa,

Vu l'article 8 du règlement intérieur,

Monsieur François-Emmanuel Blanc, administrateur titulaire représentant de la MSA, est élu membre du comité d'audit de l'INCa pour la durée de son mandat d'administrateur, soit jusqu'au 11 décembre 2027. »

La délibération n° 3 est adoptée à l'unanimité.

3. Présentation des rapports annuels 2022 des instances consultatives :

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que le règlement intérieur de l'Institut prévoit que certaines instances rendent compte, par la voix de leur Président, de leur activité devant le conseil d'administration. C'est le cas, depuis la création de l'INCa, pour le comité d'audit, le comité de démocratie sanitaire et le comité scientifique et éthique de la plateforme des données. Les Présidents de ces instances présentent, chacun à leur tour, leur rapport. Comité d'audit

Monsieur Xavier TROUSSARD indique que le comité d'audit s'est réuni à deux reprises afin d'assurer les travaux conformément aux missions qui lui ont été confiées. Le comité d'audit s'est reconstitué avec les quatre administrateurs, entourés de l'équipe de l'INCa, qu'il convient de remercier.

En raison du léger décalage, il a fallu étudier les comptes financiers de 2021, qui ont été certifiés sans réserve par le commissaire aux comptes.

La mission a consisté à regarder les audits financiers de 2021, suivre les audits financiers de 2022 et connaître le plan des audits financiers de 2023.

Globalement, 12 audits financiers sont réalisés chaque année par l'Institut. En 2021, ces audits, qui portaient sur un montant de subventions de plus de 3 M€, avaient permis d'alerter sur les difficultés de rattachement des dépenses de personnel aux projets subventionnés.

Les audits financiers de 2022 affichent également un montant de plus de 3 M€. Le suivi des audits montre une qualité un peu dégradée des justifications, avec un niveau élevé des dépenses rejetées. Ce suivi conforte ce qui a été déjà mentionné en 2021. Le comité d'audit a initié une première réflexion sur les solutions susceptibles d'améliorer cette situation.

Les audits financiers de 2023 laissent voir 12 projets en cours.

Pour rappel, la méthodologie des audits se compose de différents paramètres. Le premier s'attache au seuil de significativité de 15 k€, montant en deçà duquel le travail s'avèrerait trop important. Le deuxième exclut les projets ultra-marins, même si des contrôles peuvent être effectués par ailleurs. Le troisième doit permettre de vérifier que les projets sont bien clôturés avant d'être audités. Enfin, ces projets peuvent être audités jusqu'à une période de 4 ans après leur fermeture. Il convient de trouver un équilibre dans toutes les infrastructures auditées.

Une réflexion, associant le Directeur général et son équipe, s'imposera certainement sur la diminution des dépenses rejetées. Il pourrait être envisagé, lors des conventions passées entre les différents établissements, de contacter les directions et les directions financières. Quelques pistes méritent d'être dessinées.

Trois audits internes ont été menés en 2022, relatifs au processus de production des expertises, à la gestion des contacts, à la gouvernance des instances et au système d'information de l'Institut, qui forme à lui seul un sujet à part entière.

Le comité n'a pas encore reçu le retour de l'ensemble des audits internes.

Enfin, le comité d'audit a validé les quatre audits internes de 2023. Le premier porte sur la gestion des ressources humaines, acté en 2022 mais repoussé pour des raisons organisationnelles. Les audits suivants concernent l'organisation des appels à projets, le suivi administratif et financier des subventions et la gestion des immobilisations incorporelles.

Le budget rectificatif 2022 a été regardé avec attention, à la suite du non-versement de la tranche de subvention de 7,8 M€ par le ministère et de la prise en compte d'un certain nombre de financements supplémentaires.

Le comité a enfin travaillé sur le budget initial 2023.

Monsieur Patrick AMBROISE demande si l'analyse des processus RH suppose d'interroger les processus de recrutement, l'INCa pointant la difficulté d'attirer les bonnes compétences.

Monsieur Thierry BRETON répond que l'audit n'a pas encore été cadré, prévu pour la fin du premier semestre ou le début du second. Néanmoins, ce sujet RH sera étudié, au regard des enjeux de recrutement, plus forts qu'auparavant. Certains postes étant en CDD, il s'ensuit un *turnover* naturel élevé. Cette situation pousse à demander la transformation des CDD OD en CDI selon le plafond d'emplois.

Monsieur Norbert IFRAH ajoute que former des personnes en CDD OD qui quittent l'Institut après leur formation, représente en pratique un travail épuisant et démotivant.

- **Comité de démocratie sanitaire**

Monsieur Norbert IFRAH indique que deux réunions du CDS se sont tenues en 2022, le 15

février puis la dernière du mandat le 21 juin 2022. L'année 2022 a signé la fin du mandat du CDS, le mandat des membres de l'instance ayant expiré en juillet. Il a donc fallu désigner de nouveaux membres, suite à l'appel à candidatures lancé par l'Institut en juin 2022 dont le comité de sélection s'est réuni en novembre 2022.

La nouvelle équipe s'est réunie pour la première fois au début du mois de mars. La prochaine réunion permettra d'élire le Président du CDS.

Monsieur Thierry BRETON précise que Madame Élise COURCAULT a été promue responsable de la mission « démocratie sanitaire et Living Lab ». Elle prend la suite de Madame Marie-Sophie GANNAC.

Madame Élise COURCAULT dit avoir repris la mission « démocratie sanitaire » à laquelle a été fusionné le Living Lab, dans une démarche de rapprochement du terrain et dans un souci de capter le retour des patients et des différentes parties prenantes.

La sélection des nouveaux membres du comité de démocratie sanitaire a suivi la procédure habituelle. Les membres ont pu se réunir pour la première fois en visioconférence le 7 mars. Le dynamisme des échanges a confirmé la volonté des 28 membres, qu'ils soient professionnels de santé ou membres du collège des usagers, de s'impliquer dans le suivi des actions menées par l'INCa. C'est aussi le souhait d'émettre des suggestions et de se saisir de certains sujets, comme le retour à l'emploi ou la question des inégalités.

Au sein du collège des usagers, les perspectives et les partages de points de vue apparaissent précis et aiguisés.

En juin, le nouveau Président du comité pourra assurer une présentation plus étoffée des différentes démarches et actions des membres.

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que le précédent comité de démocratie sanitaire a été fortement impacté par l'organisation des réunions en visioconférence, au regard du nombre important de ses membres, sans même évoquer les intervenants extérieurs. Peut-être n'ont-ils pas profité du retour de leur investissement, pourtant très important. Cette situation apparaît un peu regrettable, dès lors que ces personnes se sont montrées particulièrement dynamiques et impliquées. Certaines ont été renouvelées au sein du comité, ayant l'impression ne pas avoir entièrement transmis leur pleine expérience.

- **Comité scientifique et éthique de la plateforme de données**

Monsieur Norbert IFRAH précise que Madame Juliette DJADI-PRAT est médecin de santé publique, responsable adjointe de l'unité de recherche clinique de l'hôpital européen Georges Pompidou et présidente du comité scientifique et éthique de la plateforme de données.

Madame Juliette DJADI-PRAT indique que les deux années d'existence du comité ont permis de suivre l'évolution et la progression des dossiers. Le comité s'est réuni à cinq reprises en séance plénière, à un rythme bimestriel. La phase d'initiation se poursuit, toutes les données n'étant pas encore disponibles.

Le rôle du comité consiste à émettre un avis sur les différents projets scientifiques ayant vocation à utiliser les données de la plateforme. Il s'agit également d'effectuer un suivi des

projets et, éventuellement, de répondre aux différentes sollicitations de l'INCa et /ou de se saisir de certains points particuliers que le comité souhaiterait voir aborder.

Le comité se compose de 17 membres, dont les derniers arrivés cette année sont Monsieur Étienne ROULEAU, qui travaille à l'IGR, et Monsieur Stéphane QUESNOT, de la MGEN.

Cette année, cinq projets ont été abordés, contre sept l'année précédente. La différence s'explique par le fait que certains projets de l'an passé étaient en attente de la constitution du comité. Cette année, les projets ont donné lieu à une suite favorable, soit d'emblée soit sous conditions. La procédure mise en place empêche de prononcer un avis favorable d'emblée, mais permet aux demandeurs d'intervenir sans attendre la réunion suivante afin de ne pas trop bloquer la mise en œuvre des projets.

Les cinq projets ont reçu un avis favorable du comité. Il reste à traiter un projet présenté l'année précédente, mais il reste à savoir s'il sera poursuivi, n'ayant pas été resoumis.

Parmi ces projets, l'un est porté par Novartis, qui participe au titre de la FIAC. S'agissant des autres projets, l'INCa a travaillé avec le Registre national des cancers de l'enfant, Malakoff Humanis, Unicancer et différentes équipes de l'INSERM.

La préparation de l'évolution de la plateforme des données en cancérologie a été initiée cette année. Elle est autorisée pour contenir les données du SNDS des patients atteints de cancer ou à risque de cancer, les données des registres en cancérologie et les données de dépistage. D'ores et déjà, l'INCa s'organise pour ajouter de futures données. Le dossier de soumission nécessite un travail important de la part des équipes de l'Institut, qui ont sollicité l'avis du comité pour recueillir son avis sur les évolutions à soumettre. Plusieurs réunions ont donc été organisées à ce titre. Les demandes principales visent à ajouter des données supplémentaires, dont celles ayant porté sur le COVID, les données des urgences de la base « Au Secours » qui ne figuraient pas nativement dans le SNDS. Il s'agit aussi d'intégrer les données issues du dossier *Communicant en cancérologie*, au moins pour la partie formalisée et les données obtenues sur la base des études menées par les industriels et l'INCa.

De fait, le périmètre du comité s'élargit assez nettement, laissant supposer de longues discussions avec la CNIL. Les discussions du comité ont donc porté sur la volonté de l'Institut d'étendre la plateforme. L'avis remis ne se veut pas favorable ou défavorable dans le sens où il ne s'agit pas d'un projet scientifique de recherche. Les membres se sont surtout exprimés sur les aspects jugés pertinents ou les points d'attention.

Enfin, des améliorations sur l'autorisation obtenue et des éclaircissements sur les partenaires seront apportés. Un travail sera également mené sur la profondeur des données utilisables.

Le dossier a été soumis au CESREES et à la CNIL. Les échanges se poursuivent, avec l'espoir de pouvoir obtenir des données supplémentaires.

Le comité a validé la mise à jour de l'information des personnes sur le site e-cancer, de très bonne qualité. En général l'information des patients sur l'utilisation des bases de données reste malheureusement assez pauvre. La CNIL exige que les recherches soient inscrites dans des registres, mais l'information est souvent insuffisante. L'INCa s'efforce de la rendre utile et exploitable pour les patients.

Trois projets restent en attente, du fait qu'ils sont en cours de traitement par la CNIL ou en cours de conventionnement avec les partenaires. Ces deux étapes prennent toujours un certain temps. Cinq projets sont en cours de traitement des données par les équipes. Les premiers résultats des années 2021 et 2022 devraient prochainement être connus.

Le fonctionnement du comité et l'exploitation de la plateforme donnent satisfaction. Le comité reçoit des projets assez variés.

Aujourd'hui, les données renseignées dans la plateforme sont celles issues du SNDS, et pas encore celles des données des registres. L'innovation de la plateforme repose sur le fait d'appareiller les données du SNDS avec d'autres données, au risque de rester dans un périmètre équivalent à celui du HDH.

Les projets suivants seront certainement d'une valeur intéressante et contribueront à la spécificité de la plateforme. Parmi les projets autorisés, certains ont déjà fait l'objet d'appareillements des données des registres, ce qui permettra des productions intéressantes.

L'action du comité serait impossible sans les équipes de l'INCa. Il est cependant un peu regrettable de voir partir certaines personnes recrutées en CDD. Ces départs représentent une vraie contrainte. Les qualités individuelles s'avèrent importantes dans le bon fonctionnement de ce type de travaux.

Madame Catherine LACOMBE demande si le comité compte des projets pédiatriques parmi les projets évoqués. La même question se pose sur les projets internationaux.

Madame Juliette DJADI-PRAT confirme que le comité traite bien des projets pédiatriques, en collaboration avec le Registre national des cancers pédiatriques. En revanche, aucun projet international n'est à signaler aujourd'hui, du fait peut-être que la globalité des sources de données est française.

Monsieur Thierry BRETON précise que l'INCa organise avec le NCI à l'automne une conférence internationale sur le partage des données pour les cancers pédiatriques. Il ne s'agit certes pas d'un projet au sens scientifique, mais cet événement montre que le sujet, un peu ardu, est abordé.

Monsieur Norbert IFRAH ajoute que ce sujet rejoint la mission Cancer Europe.

L'INCa a progressivement accès à des données de qualité, fournies dans des conditions de sécurité qui répondent aux exigences attendues. Cet aspect est très important.

Monsieur Yvan DELAUNOIT demande si tout se fait en anglais. Il estime que la mise en place de projets internationaux devra répondre à la problématique de la langue anglaise.

Madame Juliette DJADI-PRAT répond qu'une partie des documents pourra faire l'objet d'une traduction. Les responsables des projets scientifiques devront progressivement s'habituer à l'usage de l'anglais. En revanche, s'agissant des données cela nécessitera un travail important. Peut-être qu'au niveau national le HDH aura progressé pour permettre une traduction facilitée dont pourrait bénéficier l'INCa.

Monsieur Norbert IFRAH précise que le principe est de réutiliser des données déjà disponibles, aujourd'hui dans le SNDS, demain dans les réunions de concertation pluridisciplinaires. Elles

ont été saisies au plus près des malades. Obtenir ces données dans un langage codable représente une négociation à l'échelle d'un territoire entier. Aujourd'hui, près de 80 % des données ont pu être obtenues.

Madame Juliette DJADI-PRAT précise qu'une partie des données structurées sera réutilisable, c'est-à-dire les données non médicales pures.

Monsieur Bertrand SCHWARTZ remercie Madame DJADI-PRAT pour son rapport et son exposé. Le document, intéressant à lire, montre bien l'importance du comité et la qualité du travail produit sur des dossiers qui nécessitent encore d'être accompagnés. Cette organisation permet de se rapprocher rapidement des porteurs si des réserves se font jour.

Chacun attend l'extension de la base de données.

Monsieur Norbert IFRAH remercie l'ensemble des intervenants.

4. Retour d'information sur la mission de l'Institut au Japon :

- **Workshop « immunologie et cancer »**

Monsieur Norbert IFRAH rappelle qu'une délégation de l'INCa a pu se rendre à Tokyo à la fin du mois de janvier afin d'assister à un séminaire d'immuno-oncologie qui faisait suite à une série de cinq séminaires dédiés à la même thématique. Ces événements, organisés avec le National Cancer Center de Tokyo, venaient en point d'orgue après différentes interventions croisées au ministère de la Recherche en juin et juillet et la visite, en juillet, du Président de l'AMED, l'agence médicale du ministère de la Recherche japonais. Cette rencontre a permis d'échanger sur les possibilités de développement commun.

Le séminaire d'immuno-oncologie de Tokyo a permis de signer avec le Directeur du NCC un nouveau *memorandum of understanding* et de revoir le Président de l'AMED pour aborder les projets communs de recherche revêtant une certaine envergure. Les interlocuteurs japonais se montrent ouverts aux différentes propositions, qui pourraient notamment concerner le financement de chercheurs. Ces pistes se révèlent d'autant plus intéressantes qu'en matière d'immunologie du cancer, les Japonais jouent un rôle majeur.

La visite à Tokyo s'est accompagnée de visites de trois *startups*, dont deux juniors et l'une tout à fait remarquable.

Monsieur Thierry BRETON ajoute que ce déplacement s'inscrit dans la politique internationale de l'INCa. Historiquement, l'établissement s'est toujours appuyé sur une coopération au sens classique. La finalité est de réussir à se mobiliser pour aider les pays ayant besoin d'appui sur les grands sujets. L'INCa s'est ainsi beaucoup impliqué sur les cancers HPV et les cancers du col. Il participe également, aux côtés du MCI, à l'action Success pilotée par l'OMS et consacrée à la prévention et au dépistage des cancers du col.

En parallèle, l'Institut cherche à renforcer la coopération entre les pays les plus avancés en matière de recherche. La résolution de certaines questions scientifiques n'est plus à la portée d'un seul pays, quand bien même il s'agirait des États-Unis ou d'autres. Les complexités scientifiques justifient un travail et des investissements communs.

Un véritable enjeu d'accompagnement de la stratégie nationale se pose à travers la coopération internationale. L'objectif est de s'attaquer à la troisième priorité de la stratégie dédiée aux cancers de mauvais pronostic. Les actions sont menées de différentes manières, dont la visite bilatérale classique avec les confrères japonais ou américains. D'autres démarches se veulent multilatérales, à l'instar de celles entreprises avec le Cancer Research UK et le MCI sur une éventuelle participation pour le Grand Challenge. Ici, le souhait est d'aborder collectivement les questions scientifiques les plus ardues.

L'INCa ambitionne également de poser un cadre de discussions « stratégiques » entre les principales agences nationales. L'idée est d'initier une coordination commune au sujet des orientations choisies par les différentes agences.

Monsieur Bruno QUESNEL précise que deux temps forts ont marqué le séjour, le séminaire et la visite des *startups*, qui reflètent l'excellence du Japon dans le domaine de l'immuno-oncologie. Des opportunités de collaboration importantes se dessinent pour les équipes françaises.

Les échanges se sont tenus principalement avec les représentants du NCC, un grand centre de recherches et de soins au Japon situé à Tokyo. Une partie de ses activités est délocalisée à travers le pays. À titre d'exemple, ils publient des rapports d'analyse de tumeurs pour l'ensemble du Japon. Le centre est caractérisé par une excellence scientifique tout à fait mesurable en termes de bibliométrie, avec une augmentation constante des publications dans les meilleurs journaux (*Nature, Sciences...*). En 2020, plus de cent publications d'*impact factor* supérieur à 15 ont été recensées. Il s'agit donc bien d'un centre de niveau exceptionnel, en génomique, métabolisme, microbiote et immuno-oncologie.

Cette excellence en immuno-oncologie est ancienne, illustrée notamment par le prix Nobel attribué à Tasuku Honjo en 2018 pour sa description de PD-1. Les Japonais ont particulièrement contribué à la compréhension de la synapse immunologique. Une cellule du système immunitaire doit pouvoir déclencher une réaction xénophobe vis-à-vis des pathogènes ou pas. Elle a besoin pour cela d'échanger des informations avec son éventuelle cible, à travers un ensemble de molécules solubles ou par contact direct, qui déterminent finement une réaction susceptible d'aboutir à la destruction de la cellule tumorale.

Pendant longtemps, les efforts se sont concentrés sur des tentatives d'activation de la réponse immune, mais sans véritable succès. Jusqu'aux années 2000, ces immunothérapies ne fonctionnaient pas correctement dès lors qu'elles n'intégraient pas les mécanismes de régulation fine, notamment ceux entraînant le blocage de la réponse immune. Les Japonais, mais aussi les équipes françaises, ont contribué à la connaissance de la synapse immunologique et ont démontré qu'un certain nombre de mécanismes clés permettaient de bloquer la réponse immunitaire, en particulier l'interaction PD-1/PD-L1 et CTLA-4/CD80, aujourd'hui la cible de l'essentiel des immunothérapies sur le marché. Toutes les molécules coûteuses et efficaces qui traitent les tumeurs pulmonaires, les mélanomes, et d'autres néoplasies se basent sur le blocage de ces interactions.

Avoir une immunothérapie efficace suppose de connaître finement les synapses immunologiques.

Une série de webinaires sur l'immuno-oncologie a été organisée au préalable, avec le NCC et l'aide de l'ambassade de France au Japon. Ces événements ont permis d'inviter différents

intervenants, dont un binôme japonais et sa contrepartie française.

Le séminaire a quant à lui permis d'aborder les domaines de développement de la connaissance de l'immunologie des tumeurs et des possibles immunothérapies. Ces journées scientifiques se sont nourries de l'excellence japonaise en matière d'immuno-oncologie, notamment dans le domaine de l'évolution clonale des tumeurs sous la pression de sélection de la réponse immune. Les questions posées consistent à savoir de quelle manière les tumeurs peuvent échapper aux immunothérapies, comment ces immunothérapies sont modulées par le métabolisme ou encore comment passer outre ces mécanismes de résistance.

Les intervenants français étaient composés d'experts de ce domaine. Il convient de citer les contributions du professeur Daniel Olive, du CRCM de Marseille, et de Marie-Caroline Dieu-Nosjean, spécialiste des structures lymphoïdes tertiaires, qui contribuent à la réponse aux immunothérapies.

En parallèle des exposés fondamentaux, différentes interventions ont porté sur les développements possibles en thérapeutique. Monsieur Éric Vivier a ainsi pu présenter le PSCC à ses collègues japonais et dérouler son exposé sur les cellules NK.

Deux exemples servent à montrer la compétitivité des Japonais dans le domaine. Leurs travaux scientifiques permettent d'ouvrir de nouvelles portes et de prétendre à des développements importants.

Le premier exemple est celui déjà évoqué, relatif à l'interaction PD-1/PD-L1. Le système PD-L1/PD-1 largement utilisé, est la cible des anticorps thérapeutiques. Il existe un autre système, le couple CD80/CTLA-4, cible d'autres anticorps bloquants. Une cellule exprime le ligand et l'autre cellule le récepteur.

Le professeur Okazaki, de l'université de Tokyo, a montré que sur la même cellule, les deux protéines interagissent entre elles en cis et s'inhibent l'une l'autre pour leur action en trans. Ce concept apparaît tout à fait nouveau. Le professeur Okazaki a élaboré des anticorps à même de *réverser* les interactions et de permettre de moduler l'activité des deux systèmes jugés jusqu'ici indépendants.

Un anticorps à visée thérapeutique pourrait avoir un effet anti-inflammatoire puissant. Il pourrait permettre d'améliorer l'immuno-modulation et donc l'efficacité des immunothérapies dans les affections néoplasiques.

Le deuxième exemple s'attache à l'interaction entre le métabolisme et la réponse immunitaire lors de l'utilisation des inhibiteurs de check-point en immunothérapie. Les tumeurs ont un métabolisme particulier et consomment du glucose, entraînant la fabrication de lactates, à même de générer un environnement acide. Ces lactates, consommés par les cellules, notamment celles du système immunitaire ou certaines cellules régulatrices, activent le système PD-L1/PD-1 et renforcent l'immunosuppression dans l'environnement tumoral. Il s'agit d'un métabolisme propre aux cellules tumorales qui favorise l'immunosuppression et bloque l'efficacité des médicaments et des anticorps destinés à activer la réponse immune.

L'équipe japonaise a montré qu'en bloquant ce métabolisme des lactates, il s'avérait possible d'améliorer la réponse à l'immunothérapie. Ses travaux ont été récemment publiés dans des revues prestigieuses. Les chercheurs nippons ouvrent de nouvelles voies, susceptibles de

s'accompagner d'applications thérapeutiques potentiellement importantes et rapides.

En matière de thérapie génique, il est surprenant de constater que le Japon accuse un certain retard sur les applications de type CAR-T. Tous les CAR-T déployés aujourd'hui sur le marché trouvent une origine américaine et, pour quelques-uns, chinoise.

Les Japonais se montrent plus prudents dans la réalisation des essais cliniques, en raison de leur passé historique. Ils ont toutefois su mener des développements intéressants. Le séminaire a ainsi permis de présenter une approche consistant à fabriquer des cellules CAR-T et à favoriser la migration des CAR-T au sein des tumeurs. Le problème des tumeurs solides est dû à son microenvironnement, défavorable à l'infiltration par ces cellules modifiées du système immunitaire, les CAR-T. Elles parviennent peu à pénétrer les tumeurs et détruire les cellules tumorales.

La nouvelle approche s'appuie sur la modification de cellules CAR-T afin de leur faire exprimer des cytokines dans le site de la tumeur. Il est possible de les modifier de telle façon qu'elles attirent d'autres cellules CAR-T en vue d'améliorer l'infiltration.

Cet exemple intéressant est sous-tendu par des publications de très haut niveau. Surtout, les chercheurs japonais ont déjà abordé la phase 1. S'ils laissent voir un certain retard par rapport aux Chinois et Américains, ils affichent une certaine avance par rapport aux Français, qui n'ont aujourd'hui développé aucune application clinique de CAR-T sur le plan académique. Il faut toutefois signaler sur le plan industriel le potentiel d'une société comme Cellectis, si elle obtient une ou plusieurs AMM.

- **Détection des cancers par micro-ARN dans les urines**

Monsieur Bruno QUESNEL indique que la société de biotechnologie CRAIF a développé un concept intéressant. Cette entreprise s'intéresse aux micro-ARN, notamment ceux transportés par des exosomes et dépisables dans les urines. Les exosomes sont une sorte de vésicule produite par les cellules et servent de messagers aux cellules.

Ces micro-ARN sont de petits ARN servant à réguler l'expression du génome. Produits de façon variée suivant les tumeurs, ils jouent une fonction de régulation et peuvent être exportés par la cellule, notamment via les exosomes ou d'autres vésicules. Ces vésicules peuvent être trouvées dans le sérum de façon libre et, plus globalement, dans tous les fluides biologiques, comme le lait maternel et les urines.

L'évaluation du profil de ces micro-ARN permettrait d'obtenir des informations sur l'état de santé d'un patient dans de nombreux domaines, au-delà de la cancérologie. Dès lors qu'une cellule affiche un profil de production de micro-ARN variable, l'investigation d'une condition sanitaire est rendue possible dans de nombreux domaines.

La société CRAIF s'est polarisée sur les urines pour des raisons pratiques évidentes. Elles sont faciles à recueillir de manière non invasive. Les données montrent qu'elles permettent une détection précoce de certaines tumeurs. À partir des profils de micro-ARN trouvés dans les urines, il est possible d'identifier le tissu d'origine et donc de déterminer des étapes pathologiques spécifiques liées aux tissus d'origine, par exemple. L'étude des urines offre la

possibilité d'identifier les micro-ARN provenant du système nerveux central.

Les micro-ARN existent en très petits volumes, de l'ordre de 0,01 % du volume urinaire. Il convient à ce stade d'identifier un maximum de micro-ARN différents afin d'obtenir davantage d'informations à même de faciliter l'identification de la pathologie concernée et l'organe ou le tissu dont sont originaires les micro-ARN.

La société CRAIF a développé une nanotechnologie avec cet objectif. Il s'agit d'un microsystème composé de nanofils installés sur une surface. Les nanofils chargés captent les micro-ARN, qui sont ensuite séquencés et aident à déterminer un profil.

Les profils servent à identifier différentes tumeurs ou des états pathologiques. L'exercice peut s'appuyer sur l'utilisation de l'intelligence artificielle.

À titre d'exemple, il s'avère possible de déceler, à partir des profils, des stades peu avancés du cancer ovarien, souvent détectés tard.

Des tests selon cette approche de détection de micro-ARN dans les urines ont été lancés auprès d'une cinquantaine de patients, révélant une sensibilité élevée (98 %) et une très bonne spécificité. Les résultats sont préliminaires. Le même exercice s'est appliqué aux tumeurs urinaires. Ces travaux montrent que le principe semble valide.

L'outil apparaît sensible et spécifique sur les cohortes testées. La logistique se veut simplissime et envisageable pour des approches de type dépistage. Les applications potentielles sont très variées, sans se limiter aux tumeurs des voies urinaires ou de la sphère pelvienne. Des données montrent que des glioblastomes peuvent être détectés via cette approche.

Les profils de micro-ARN proviennent éventuellement de la tumeur ou du micro-environnement modifié par les tumeurs. Certains travaux expliquent que les modifications de cellules cérébrales du système nerveux central sont induites à distance par des tumeurs. De nombreuses étapes pathologiques associées aux tumeurs permettent donc la détermination de la spécificité ce qui est détecté. Cet élément est suffisamment important pour rendre l'outil utilisable.

Le concept devra être validé par les procédures classiques de développement des outils de dépistage et par de grandes cohortes.

Cet exemple, très intéressant, illustre l'excellence japonaise en interdisciplinarité et laisse voir une grande compétence en nanotechnologie et en microsystème, à laquelle s'ajoute l'utilisation d'outils de détection et une connaissance fondamentale en immuno-oncologie.

Monsieur Norbert IFRAH précise que les travaux bloquaient jusqu'à présent sur les micro-ARN par le fait d'essayer de les récupérer par ultracentrifugation, sans savoir si ce qui avait été récupéré était suffisamment représentatif. L'exemple de la société japonaise CRAIF montre une très qualité de récupération. Ses représentants ont su présenter avec honnêteté leurs travaux.

Il s'agit certainement d'un sujet de coopération et d'inspiration. Il montre aussi toutes les difficultés rencontrées en France. Les quelques pays européens ayant essayé de produire des CAR-T ont finalement repris le modèle américain. En revanche, les chercheurs japonais

privilégient une approche innovante, qui se nourrit d'ingénierie cellulaire, avec l'espoir de révolutionner le traitement des tumeurs solides. Réussir à pénétrer des cellules solides avec des lymphocytes T activés ne fait que ramener à un modèle déjà connu. Les tumeurs infiltrées par des lymphocytes n'ont pas le même pronostic – il est meilleur – que celles « neuves » d'agressions immunologiques au moment de la biopsie.

La présentation des travaux japonais s'est révélée impressionnante, montrant leur capacité à lever des capitaux à risque pour des recherches à risque. En France, il semble impossible de prétendre à une telle initiative sans réelle visibilité ou retour immédiat. Les actions doivent pourtant s'inscrire dans le champ de l'innovation. Pour rappel, le chercheur français de l'Institut Saint-Louis qui a avait émis le souhait de manipuler le génome de cellules s'est vu opposer une fin de non-recevoir. Il a finalement décidé de poursuivre ses travaux aux États-Unis.

L'expérience du séjour au Japon se veut très intéressante et motivante, avec le souhait de poursuivre la collaboration entre les deux pays et avec les nations plus avancées. Il s'agit de partager des idées et des projets communs, comme c'est aujourd'hui le cas avec les chercheurs anglais et américains. Ces projets, de très grande envergure, dépassent les connaissances acquises en France ou les autorisations.

Madame Catherine LACOMBE demande si les études des micro-ARN dans les urines se sont accompagnées d'études de sang pour savoir si les profils étaient du même genre.

Monsieur Bruno QUESNEL répond qu'il existe déjà de nombreuses données sur le mirNome dans le sérum. Le problème est lié à la représentativité. Plus le spectre est large, plus la représentativité sera précise et spécifique. Le *match* entre le sérum et les urines correspond à une approche plus simple. Il n'existe pas encore de cohortes sérum/urines bien caractérisées. Aucun *match* de *body fluids* n'a été initié pour savoir lequel est le meilleur.

Madame Catherine LACOMBE estime que le sang est plus riche en micro-ARN possibles.

Monsieur Bruno QUESNEL indique que les données publiées ne montrent pas cette évidence. Une concentration spécifique urinaire est peut-être plus intéressante ou représentative.

Monsieur Norbert IFRAH ajoute que les chercheurs japonais adoptent une perspective de recherche de masse.

Monsieur Bruno QUESNEL précise qu'un test est déjà proposé à la commercialisation par la société CRAIF. Il reste tellement de questions à poser et d'améliorations successives à apporter que ces sociétés doivent pouvoir accéder aux capitaux. La question consiste à savoir s'il faut tolérer, sur le plan réglementaire, l'accès à des tests, qui peuvent être mal interprétés. Permettre un développement suppose de trouver un compromis afin que les sociétés de biotechnologie puissent se développer.

Monsieur Yvan DE LAUNOIT demande s'il s'agit de nanopuces avec les micro-ARN loadées.

Monsieur Bruno QUESNEL explique que ce sont des espèces de brosses, obtenues en faisant pousser les nanofils sur une surface de PDMS. Cette structure chargée absorbe de façon spécifique tous les microsomes, permettant ensuite de procéder à un séquençage. D'autres techniques existent, comme celles ayant recours aux filtres.

Monsieur Norbert IFRAH se félicite que les relations établies avec les équipes de recherche japonaises et les structures ministérielles de recherche sur le cancer soient étroites et chaleureuses. Il convient par conséquent de capitaliser sur ces relations, malgré les désillusions qui surviennent parfois.

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que le prochain conseil d'administration se tiendra le 13 juin 2023 et remercie l'ensemble des personnes présentes.

La séance est levée.

Monsieur Norbert IFRAH

Président