

PROCÈS-VERBAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

DE L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

DU 12 MARS 2024

Les membres du conseil d'administration de l'Institut national du cancer se sont réunis le 12 mars 2024.

Ont signé la feuille de présence les administrateurs présents ou représentés suivants :

- Monsieur Norbert IFRAH, président ;
- Monsieur Grégory EMERY, représentant de la direction générale de la santé, représenté par Monsieur Patrick AMBROISE ;
- Madame Marie DAUDE, représentante de la direction générale de l'offre de soins, représentée par Monsieur Patrick AMBROISE ;
- Monsieur Franck VON LENNEP, représentant de la direction de la sécurité sociale, représenté par Monsieur Patrick AMBROISE ;
- Monsieur Nicolas ALBIN, représentant de la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche ;
- Madame Laurence PINSON, représentante de la ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche ;
- Monsieur Didier SAMUEL, représentant de l'Inserm, représenté par Monsieur Norbert IFRAH ;
- Monsieur André LE BIVIC, représentant du CNRS, représenté par Monsieur Norbert IFRAH ;
- Madame Catherine GRENIER, représentante de la CNAM ;
- Madame Louise BOURDEL, représentante de la CCMSA ;
- Monsieur Daniel NIZRI, représentant de la LNCC ;
- Madame Graziella FUMAGALLI, seconde représentante de la LNCC ;
- Monsieur Dominique BAZY, représentant de la Fondation ARC ;
- Madame Karelle HERMENIER, représentante de la FHF ;

- Monsieur Xavier TROUSSARD, représentant de la FHF ;
- Monsieur Denis FRANCK, représentant de la FHP ;
- Madame Sophie BEAUPERE, représentante de la FNCLCC (Fédération Unicancer) ;
- Monsieur Philippe GIRAUD, personnalité qualifiée ;
- Madame Frédérique PENAULT-LLORCA, personnalité qualifiée ;
- Monsieur Patrick PESSAUX, personnalité qualifiée ;
- Madame Linda CAMBON, personnalité qualifiée ;
- Monsieur Laurent PANIFOUS, député, représenté par M. Philippe GIRAUD.

Assistaient également au conseil d'administration :

- Monsieur Thierry BRETON, directeur général ;
- Monsieur Jérôme VIGUIER, conseiller médical ;
- Monsieur Bruno QUESNEL, directeur du Pôle recherche et innovation ;
- Monsieur Claude LINASSIER, directeur du Pôle santé publique et soins
- Madame Marianne DUPERRAY, directrice des recommandations et du médicament ;
- Monsieur Emmanuel COLLIN, directeur de la communication et de l'information ;
- Madame Christine LE BIHAN, direction de l'observation, des sciences des données et de l'évaluation ;
- Monsieur Gérard SOCIE, président du conseil scientifique ;
- Monsieur Philippe GAZAGNES, président du comité de démocratie sanitaire, représenté par Monsieur Jean FERAUD ;
- Madame Dominique STOPPA-LYONNET, présidente du comité de déontologie et d'éthique ;
- Monsieur Laurent ROURE, représentant du CBCM ;
- Monsieur Daniel GIOVACCHINI, agent comptable ;

Monsieur Norbert IFRAH remercie les membres du conseil d'administration de leur présence et rappelle que certains documents sont disponibles sur table, dont la liste des publications de l'Institut intervenues depuis le dernier conseil d'administration et celles à venir.

Parmi les rapports, il convient de signaler ceux du commissaire aux comptes, notamment celui sur les conventions dites règlementées, et le rapport de la Conférence de Paris pour un partenariat international sur les données relatives au cancer de l'enfant. La conférence s'est tenue du 7 au 8 novembre dernier, sous l'égide du G7 Cancer et sous les auspices de l'Institut et du National Cancer Institute (NCI).

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que chacun des membres a renseigné une déclaration publique d'intérêts, analysée au regard de l'ordre du jour. Selon les analyses, il n'existe aucun conflit d'intérêts potentiel avec les points à l'ordre du jour. Toutefois, si l'un des administrateurs en constate un, il est invité à le signaler et à ne pas participer aux délibérations et aux votes y afférents.

Constatant que le quorum est atteint, Monsieur Norbert IFRAH annonce que le conseil d'administration peut valablement délibérer. Il déclare la séance ouverte.

1. Affaires financières

1.1 Approbation du compte financier 2023 (délibération n° 1)

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

Monsieur Thierry BRETON souligne que le taux d'exécution s'établit à 98 %, supérieur aux années précédentes (97,4 % en 2022). Il convient à ce titre de féliciter les équipes pour leur mobilisation. Ce taux illustre la capacité de l'Institut à mettre en œuvre le plan d'actions tel que voté pour le BI 2023 et à lancer l'ensemble des actions quasiment dans leur intégralité.

Monsieur Thierry BRETON indique également que le solde budgétaire se clôture à -33 M€, conforme aux prévisions (-35 M€). La trésorerie a permis, l'année passée, de financer un certain nombre d'actions de la stratégie décennale. La situation apparaît aujourd'hui confortable, puisque la trésorerie s'élève, au 31/12/2023, à plus de 24 M€. La trajectoire envisagée devrait amener à un peu plus de 11 M€ en 2026. Pour rappel, la feuille de route de la stratégie a été votée et budgétée jusqu'en 2025. Après avoir procédé à l'évaluation intermédiaire, il conviendra de rédiger une feuille de route relative à la période 2026-2030.

Recettes :

Madame Caroline RITZENTHALER précise que, pour 2023, les recettes s'établissent à 114,2 M€, avec un taux d'exécution atteint à 99 %. Les recettes se décomposent en recettes non fléchées pour 105 M€ et en recettes fléchées pour 9,2 M€. Les recettes non fléchées concernent les subventions étatiques pour 100,3 M€, dont 62 M€ pour la recherche et 38,3 M€ pour la santé. Ce sont aussi des contributions des membres du GIP pour 1,6 M€. L'écart se caractérise par le report, en 2024, de deux contributions de la Ligue nationale contre le cancer. Les autres

recettes non fléchées se situent à 3,1 M€. L'écart se caractérise principalement par une diminution des reversements de subventions.

Les recettes fléchées sont liées à trois opérations : le programme TABADO pour 2 M€, la subvention versée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche en faveur de la cancérologie pédiatrique pour 5 M€ et la subvention accordée par BPI France et des dons d'industriels partenaires de la filière intelligence artificielle & cancers pour le développement de la plateforme de données en cancérologie à hauteur de 2,2 M€.

Dépenses :

Les dépenses décaissées par l'Institut s'élèvent à 147,414 409 M€ en crédits de paiement, soit un taux d'exécution de 98 %.

Madame Caroline RITZENTHALER rappelle que le budget de l'Institut est voté en quatre enveloppes limitatives par nature : intervention, fonctionnement, personnel et investissement.

Concernant l'enveloppe intervention : le budget a été exécuté à 99 % en crédits de paiement et à 100 % en autorisations d'engagement. Elles représentent 70 % des dépenses de l'Institut. Les dépenses d'intervention payées en 2023 s'élèvent à 102,9 M€.

Concernant l'enveloppe fonctionnement : le budget est exécuté à 92 % en crédits de paiement et à 100 % en autorisations d'engagement, ce qui représente 20 % des dépenses de l'Institut. Les dépenses de fonctionnement s'élèvent à 29,2 M€. La sous-exécution en crédits de paiement s'explique notamment par les charges à payer, c'est-à-dire des prestations en cours de réalisation en 2023 et qui seront donc payés en 2024.

Concernant l'enveloppe de personnel : le budget est exécuté à 99 %, soit 10 % des dépenses de l'Institut. Les dépenses de personnel s'élèvent à 14,4 M€. Le plafond d'emploi, fixé à 131 ETPT, est consommé à hauteur de 124,3 ETPT sous plafond, auquel il faut ajouter 24 ETPT hors plafond, soit un total de 148,3.

Concernant l'enveloppe investissement : le budget est exécuté à 90 %, ce qui représente moins de 1 % des dépenses de l'Institut. Le montant s'élève à 1 M€.

Compte financier :

En synthèse, les recettes s'établissent à 114,2 M€ versus les 115,4 M€ au budget. Les dépenses s'élèvent à 147,4 M€ contre 150,8 M€ au budget. De fait, le solde budgétaire est déficitaire à hauteur de 33,2 M€. L'impact de ces recettes et dépenses sur la trésorerie se traduit par une trésorerie qui se situe, fin 2023, à 24,9 M€ versus les 57,6 M€ à fin 2022. La trésorerie fléchée diminue de 11,4 M€, portée à 24,3 M€. La trésorerie non fléchée (et stratégie) est diminuée de 21,3 M€ pour atteindre 600 k€.

La feuille de route pour la stratégie décennale 2021-2025 prévoyait bien la mobilisation de la trésorerie non fléchée et stratégie pour financer des mesures nouvelles.

Projection pluriannuelle :

La projection 2023-2026 met en évidence le fait que la stratégie non fléchée doit servir progressivement à financer des mesures de la feuille de route. Il faut rappeler que quelques mesures d'économies ont été constatées dès 2021, à hauteur de 15 M€. Il s'agit de recettes non perçues pour l'Institut. Un financement complémentaire sera nécessaire afin d'inscrire toutes les actions prévues dans la feuille de route.

Madame Caroline RITZENTHALER a présenté la comptabilité budgétaire avec la différence entre les dépenses décaissées et les recettes encaissées de l'exercice, qui constitue le solde budgétaire.

C'est Monsieur Daniel GIOVACCHINI qui va présenter la comptabilité générale, c'est à dire les charges et les produits rattachés à l'exercice et le résultat patrimonial.

Comptabilité générale :

Monsieur Daniel GIOVACCHINI indique que le résultat déficitaire s'élève à près de 23 M€. Les charges s'établissent à plus de 148 M€ et les produits à 125 M€.

Ce résultat déficitaire s'explique principalement par une augmentation des autres charges et charges externes, de plus de 3,7 M€. Cela s'explique principalement par une augmentation de 3,9M€ des frais de publicité (nouvelle campagne de prévention HPV) et par les frais relatifs à l'informatique pour 1,5 M€, comprenant notamment les sites web et le renouvellement intégral des marchés d'hébergements.

L'autre explication vient de la diminution globale de 6 M€ des subventions d'exploitation. Cette situation résulte de la baisse des dotations de l'État en 2023 à hauteur de 9,42 M€. Pour rappel, l'Institut n'a pas reçu cette année les 16,5 M€ dans le cadre de la pédiatrie, montant versé en 2022. Ce manque de 16,5 M€ est toutefois compensé par le versement intégral des dotations (7 M€) par le ministère de la santé, ce qui n'a pas été le cas en 2022.

Le dernier élément expliquant ce résultat déficitaire concerne la hausse des charges d'exploitation, à plus de 21 M€, en raison du renouvellement, en 2023, des labellisations des SIRIC et des cancéropôles et du lancement d'un nouveau programme de recherche en cancérologie pédiatrique.

Monsieur Daniel GIOVACCHINI indique que la capacité d'autofinancement se calcule à partir du résultat, auquel sont ajoutées les charges non décaissables, principalement les dotations aux amortissements et provisions. Sont retirées les recettes non encaissables que sont les reprises sur amortissements et provisions. La capacité d'autofinancement se situe donc à - 22,8 M€.

Les dépenses d'investissement en 2023 s'établissent à près de 800 k€, liées en grande partie à l'acquisition et la mise en service de logiciels. S'ajoute très accessoirement du matériel informatique pour 100 k€.

Le montant exact des immobilisations corporelles se situe à 700 k€ puisqu'il faut retrancher les immobilisations déjà effectuées l'année précédente et non abouties.

S'agissant du bilan fonctionnel, la trésorerie représente plus de la moitié du poste de l'actif,

néanmoins en forte baisse à 52 % contre 77 % l'année précédente. Cette situation s'explique par la baisse de la trésorerie précédemment évoquée.

Les ressources propres représentent 64 % du montant de l'ensemble du passif, un niveau en baisse justifié par la baisse de la trésorerie.

Le fonds de roulement, qui correspond à la différence entre les ressources stables et les immobilisations, se situe à 24 M€, qui est en baisse par rapport à 2022, où il atteignait les 47 M€. La diminution du fonds de roulement s'établit à 23,6 M€. Son calcul s'effectue à partir de la capacité d'autofinancement et de l'ajout des acquisitions d'immobilisation.

Le besoin en fonds de roulement laisse voir davantage de dettes que de créances, à hauteur de 1 183 357,27 M€. De fait, ce besoin s'exprime à 1 183 357,27 M€.

Cette année, la trésorerie s'élève à 24,86 M€ contre 57 M€ l'année précédente. Cette trésorerie, qui se calcule sur la base du fonds de roulement (23,7 M€) moins le besoin en fonds de roulement (1,2 M€), se situe à 24,86 M€, en forte diminution.

Il est proposé au conseil d'administration de voter sur les éléments d'exécution comptables suivants :

- 32 701 818,36 € de variation de trésorerie (diminution),
- 22 969 223,15 € de résultat patrimonial (perte),
- 22 780 772,46 € de capacité d'autofinancement (diminution),
- 23 592 145,74 € de variation de fonds de roulement (diminution).

Il est proposé que le résultat déficitaire de - 22 969 223,15 € soit affecté au niveau du compte de réserve pour absorber ce déficit.

- **Examen par le comité d'audit**

Monsieur Xavier TROUSSARD dit vouloir, en préambule, que les propos des membres du comité d'audit et des différents administrateurs soient annexés au procès-verbal afin que les éléments soient clairs et les échanges transparents.

Le comité d'audit s'est réuni le 4 mars et a analysé l'ensemble des comptes et le compte financier 2023. Très clairement, le comité d'audit prend note d'une dégradation des différents indicateurs, qui passent du vert à l'orange, avec un risque de passer au rouge ou la possibilité de repasser au vert.

Le solde budgétaire s'élève à -33 M€, un niveau élevé qui entraîne une baisse importante de la trésorerie (57,6 M€ en 2022 contre 25 M€ en 2023).

La trajectoire prévisionnelle n'apparaît pas très optimiste dans une projection jusqu'en 2026. Il a été expliqué le besoin imminent d'une trésorerie non fléchée à récupérer pour retrouver un exercice dans les normes.

En résumé, la comptabilité budgétaire laisse voir un solde négatif et une trajectoire peu

réjouissante.

S'agissant de la comptabilité générale, le résultat apparaît aussi déficitaire à hauteur de 23 M€. L'augmentation des charges atteint les 26 % et la diminution des recettes est liée à la baisse des produits, dont les subventions non perçues par les tutelles, la DGS et la DGRI.

Ces éléments aboutissent à un besoin de fonds de roulement qui augmente et une trésorerie qui diminue, soit l'équivalent de deux mois de fonctionnement de l'Institut.

Le travail du comité a consisté à identifier les éventuelles marges de manœuvre. Il relève déjà la bonne gestion de l'Institut, avec le souhait que ce constat soit partagé et validé par les commissaires aux comptes. Néanmoins, les leviers restent très limités, voire inexistantes.

Il convient de souligner la politique volontariste de l'Institut dans son soutien à l'intervention, à travers une enveloppe dédiée à la recherche en hausse de 26 %.

Le comité d'audit tient à alerter la DGS et la DGRI sur les risques potentiels empêchant de mener à terme les missions de l'Institut, notamment la stratégie décennale, si les subventions de la santé et de la recherche ne sont pas rétablies dans leur totalité.

Un budget qui se dégrade peut finalement être une bonne chose dès lors que les tutelles sont tentées d'intervenir en cas de budget excédentaire.

Au final, le comité d'audit a voté favorablement et à l'unanimité le compte financier 2023, mais émet des réserves, telles qu'elles viennent d'être exprimées.

Monsieur Norbert IFRAH invite les administrateurs à réagir au rapport du comité d'audit.

Monsieur Dominique BAZY tient à remercier le comité d'audit pour sa clairvoyance. La *slide* présentée en synthèse et proposée au vote laisse voir une caractéristique : tous les signes sont négatifs. Cette tendance apparaît préoccupante, même si, à court terme, la trésorerie reste significative et permet une exploitation à peu près normale.

Il convient d'apporter un éclaircissement rapide sur les intentions des tutelles, qui formeront l'un des éléments des actions menées en faveur de l'INCa.

Il est donc important que le vœu exprimé par le comité d'audit soit adressé par les tutelles.

Madame Frédérique PENAULT-LLORCA estime que chacun ressent une forte inquiétude au vu des futures coupes budgétaires envisagées. L'Institut doit recevoir des informations claires de la part des tutelles, sinon il faudra revoir un certain nombre de programmes, ce qui risque d'émouvoir la communauté scientifique française. Cette dernière compte beaucoup sur l'Institut pour développer des programmes de recherche ou de communication. La situation devient sérieuse. L'Institut ne pas continuer cette descente.

Madame Graziella FUMAGALLI dit partager l'inquiétude et intervenir au titre de représentante des personnes malades. Les scientifiques peuvent s'inquiéter, mais les malades, la population, les concitoyens aussi. Il reste de nombreuses actions à mener dans le domaine du cancer, ce qui ne permet pas de laisser partir cette ambition de lutte contre cancer dès lors que le cancer

représente un problème majeur de santé.

Continuer de piocher en permanence dans la trésorerie finira par l'assécher. Il est à souhaiter que les tutelles prennent conscience de la peur des personnes malades et fassent preuve de bienveillance.

Monsieur Denis FRANCK s'associe aux précédentes interventions. Il serait dommageable que les projets et programmes dédiés aux patients et scientifiques se transforment en un petit saupoudrage par défaut de moyens.

Monsieur Nicolas ALBIN constate que les comptes apparaissent négatifs. Il convient de savoir si le déblocage parfois tardif des fonds ne fausse pas un peu la présentation du bilan. Il a été fait mention des 16,5 M€ relatifs à la pédiatrie. Cette somme a-t-elle été prise en compte ?

Monsieur Thierry BRETON répond que la présentation reflète une vision exacte, arrêtée en fin d'année, même si des décalages peuvent toujours intervenir. Il faut retenir que le solde de l'exercice s'établit à -33 M€, proposé au BI, voté et exécuté. La trésorerie sert à mettre en œuvre la stratégie décennale. Se pose aujourd'hui la question de la capacité de l'INCa à déployer le reste de cette stratégie, peut-être en procédant à des choix. La trésorerie offrira, ces prochains mois et prochaines années, une latitude moindre.

Monsieur Nicolas ALBIN rappelle que l'investissement du ministère reste important dans le domaine de la recherche cancérologie. Cette année, 16,5 M€ ont été consacrés à la recherche pédiatrique et permis la structuration de trois centres de recherche. Depuis 5 ans, 5 M€ dédiés à la pédiatrie sont renouvelés chaque année. L'investissement du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche enregistre en particulier pour la stratégie décennale une augmentation par rapport à celui de l'année précédente (68 M en 2024 par rapport à 62 M en 2023).

De nombreux projets sont identifiés au ministère, à l'instar de celui sur une nouvelle forme de radiothérapie (flash thérapie) valorisé par BPI à plus de 30 M€ pour un des deux projets dans le cadre du plan France 2030. BPI a également financé d'autres projets liés au cancer. Il faut aussi mentionner les investissements consentis par l'Europe en faveur de la recherche et de la prise en charge du cancer. Cette année, 130 M€ se consacreront à la mission cancer.

S'agissant de l'organisation des soins en cancérologie, l'INCa s'impose comme un leader européen et recevra à ce titre un financement proche des 90 M€ pour le projet Crane 2.

Le cancer reste bien une priorité au sein du ministère.

Monsieur Patrick AMBROISE indique que le sujet reste prioritaire au ministère de la santé, qui a été à la manœuvre lors de l'élaboration de la stratégie décennale, laquelle doit aller à son terme pour atteindre les objectifs fixés collectivement.

Il a été proposé à l'INCa d'instaurer des dialogues de gestion afin de préparer les conférences budgétaires avec Bercy. Le souhait est de mettre en place un suivi étroit pour éviter toute impasse budgétaire relative au sujet du cancer.

Les annonces de Monsieur Bruno LE MAIRE s'attachent à l'ensemble des secteurs, sans se limiter

aux crédits État ou aux crédits Ondam.

Monsieur Daniel NIZRI tient à remonter les inquiétudes, dont celles des personnes malades que représente la Ligue nationale contre le cancer et qui apportent leur soutien pour mener différentes actions. Ce sont aussi les constats des 103 comités du territoire, consistant à dire que la situation sanitaire, médicosociale, sociale et économique de la population se dégrade. Les annonces du ministre de l'économie et des finances ont été considérées comme très inquiétantes. Les deux exemples cités par Monsieur Bruno LE MAIRE concernant les affections de longue durée et le financement de certaines agences de l'État, dont l'Institut, ne peuvent que constituer une alerte. Au-delà de l'alerte et du partage de l'inquiétude, la LNCC s'est organisée pour porter son plaidoyer. Elle attend aujourd'hui les réponses à ses sollicitations de rendez-vous avec les autorités ou les médias.

Monsieur Xavier TROUSSARD tient à souligner que le comité d'audit ne remet pas en cause l'investissement des tutelles. L'attention doit aujourd'hui se porter sur les leviers qu'il convient de mettre en place, à travers un vrai dialogue de gestion avec l'Institut et un suivi par les administrateurs et les membres du comité d'audit. Peut-être faudrait-il aller plus loin sur l'évolution prévisionnelle des recettes et des dépenses, par exemple. Différentes démarches méritent d'être initiées afin que la lisibilité financière apparaisse plus précise.

Une nouvelle fois, l'inquiétude se nourrit de la prise en charge quotidienne des patients et des appels à projets sur le plan scientifique.

L'Institut continue d'investir en faveur de la recherche, avec une augmentation de 26 %, un volume non négligeable.

Le comité d'audit cherche surtout à attirer l'attention sur le fait que les leviers soient bien en place.

Madame Sophie BEUPERE considère que les moyens de l'Institut doivent être sanctuarisés pour permettre le déploiement de la stratégie décennale. Cette sanctuarisation des moyens financiers mérite d'ailleurs d'être étendue à l'ensemble des professionnels et établissements dédiés à la prise en charge des cancers.

Sans méconnaître les difficultés financières et la complexité de la situation, cette sanctuarisation se justifie par exemple par l'absence des tarifs d'activité de l'ensemble des établissements de santé pour l'année 2024. Ces tarifs sont généralement présentés le 1^{er} mars. L'incertitude se veut complète, les arbitrages n'ont pas encore été rendus. Il est important de rappeler que la sanctuarisation des moyens financiers pour tous les acteurs de la prise en charge des cancers est essentielle dans le contexte qui vient d'être rappelé par Monsieur Daniel NIZRI.

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que l'Institut remercie à chaque fois le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche pour son investissement sans faille, qui s'est d'ailleurs notablement accru ces dernières années, dans le cadre notamment d'actions ciblées en cancérologie pédiatrique et de l'inclusion de l'Institut dans la loi de programmation pluriannuelle de la recherche.

De la même manière, l'Institut a toujours reçu le soutien du ministère de la santé, qui vient de le rappeler. Le dialogue de gestion doit permettre de mieux se faire collectivement entendre auprès du ministère du budget. Il est vrai que certains des financements annoncés ne se concrétisent qu'en fin d'année. Lorsque la trésorerie de l'Institut était plus abondante, le ministère du budget a peut-être considéré que l'Institut était plus riche ou inoccupé qu'il ne l'était, ce qui n'a jamais été le cas. Il est important pour l'INCa de recevoir le soutien de son conseil d'administration et de ses autorités de tutelle.

Il a été demandé à l'Institut d'occuper une place importante dans la stratégie européenne de lutte contre le cancer. Cette position entraînera le versement sur son compte de budgets Européens significatifs, dédiés à l'Europe, qui ne feront que transiter par la trésorerie de l'INCa. Il semble donc important que cet argent soit sanctuarisé, sinon des questions finiront par se poser.

Monsieur Thierry BRETON fait remarquer que l'institution européenne ne manquera pas de demander l'argent qui n'aura pas été dépensé. La commission sait se montrer très efficace en la matière.

Une information sera faite au conseil d'administration sur les actions européennes évoquées.

Monsieur Nicolas ALBIN dit être en capacité de produire une note par grand thèmes qui montre l'investissement du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche en faveur de la cancérologie. Cette note précisera également les actions menées au niveau mondial au travers du projet Cancer Grand Challenges, au niveau européen et au niveau national. Pour rappel, ont été créés cette année trois IHU et un PSCC. La stratégie de bioproduction de biomédicaments est surtout axée sur les médicaments du cancer. Il serait donc intéressant de partager cette note pour permettre une vue globale, d'autant que les investissements dédiés au cancer se veulent particulièrement importants.

Monsieur Norbert IFRAH dit vouloir prendre date.

Monsieur Nicolas ALBIN indique qu'il transmettra la note du ministère.

- **Rapport général du commissaire aux comptes**

Monsieur Fouad SOULI rappelle que le commissaire aux comptes intervient chaque année en deux étapes. La première est celle de l'intervention intérimaire, qui consiste à couvrir l'ensemble de l'approche d'audit et le contrôle interne. Le but est de donner une appréciation sur le dispositif de maîtrise des risques du contrôle interne. Il s'agit aussi d'apporter une appréciation du système d'information et de son impact sur l'information financière et comptable.

La deuxième étape est celle de l'intervention finale qui doit permettre de réaliser une revue de l'ensemble des comptes de l'INCa arrêtés au 31 décembre. Le travail consiste à procéder à une revue des états financiers, de l'annexe et des écritures comptables.

Le contexte de la mission s'attache à l'étude des cycles comptables qui couvrent les ressources humaines, les dettes fournisseurs, les créances clients, les dépenses d'intervention, les comptes courants et les subventions d'exploitation. Chaque cycle comptable fait l'objet d'une étude du

contrôle interne, donnant lieu à une appréciation des *processus* qui couvrent les risques liés au contrôle interne. Il faut aussi regarder les écritures comptables, les états financiers et les annexes.

Lors de la revue de ces cycles, le commissaire aux comptes n'a pas identifié d'anomalies significatives sur l'exercice.

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

L'INCa s'est doté d'une organisation visant à la maîtrise des risques comptables et financiers, reposant notamment sur un comité d'audit.

En matière de contrôle interne, il a été constaté une amélioration continue du dispositif à travers la mise en place d'une charte de contrôle interne et d'un comité de maîtrise des risques réuni une fois par trimestre.

Monsieur Fouad SOULI indique que lors de la revue de l'ensemble des processus, il n'a pas été identifié d'anomalie significative.

Il souligne qu'une démarche d'enrichissement du contrôle interne sur la maîtrise des risques est en cours en mettant en place une nouvelle méthode de cotation des risques par niveau de risque.

S'agissant du système d'information, le projet de schéma directeur des SI a été validé en 2018 et enrichi des besoins métiers en 2019. Il n'a pas été noté d'évolution sur l'exercice 2023.

S'agissant de la formalisation des procédures SI, le développement de l'outil dénommé « Portail Projets », dédié à la gestion des subventions versées, s'est poursuivi au cours de l'exercice. Ce nouvel outil permet une gestion globale, de la réception des candidatures au financement du projet.

S'agissant du système d'information, la même remarque que lors de l'exercice précédent, s'attache à la formalisation des *process* qui couvrent les risques liés au SI comme le plan de continuité informatique et le plan de reprise informatique. Ces deux *process* nécessitent une formalisation au sein de l'Institut car ils ne sont pas encore mis en œuvre par l'Institut en l'absence de ressources.

Monsieur Fouad SOULI souligne l'amélioration continue des informations remontées par l'agent comptable et par l'ordonnateur au commissaire aux comptes, qui a pu récupérer les données financières relatives aux tableaux de passage (immobilisation, amortissements, provisions), aux tableaux de suivi des subventions, au suivi des titres de recettes de subventions et à la mise en place d'un dossier de contrôle sur les données de la paie.

Il évoque aussi l'amélioration des traitements comptables, par les modalités de suivi comptable des créances et des dettes, dans la continuité de l'exercice 2022. Cette amélioration est également constatée dans l'analyse des comptes par revue analytique pour l'ensemble des

postes comptables et financiers.

Selon les remarques faites sur les *process*, les états financiers et l'information comptable et financière, le projet d'opinion du commissaire aux comptes correspond à une certification sans réserve des comptes annuels de l'INCa.

Monsieur Norbert IFRAH indique que cette présentation est ouverte aux échanges, mais estime que le débat vient de se tenir.

Monsieur Norbert IFRAH propose de donner lecture du projet de délibération, soumis au vote des administrateurs.

« Délibération n°1 du conseil d'administration du 12 mars 2024 relative au point 1 de l'ordre du jour :

Compte financier 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 2023 entendu,

Le rapport de l'agent comptable sur le compte financier 2023 entendu,

Le projet de rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels 2023 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 :

- *148,3 ETPT, dont 124,3 ETPT sous plafond d'emplois législatif et 24 ETPT hors plafond d'emplois législatif*
- *199 426 919€ d'autorisations d'engagement dont :*
 - *14 380 750€ en personnel*
 - *30 222 426€ en fonctionnement*
 - *154 116 939€ en intervention*
 - *706 803€ en investissement*
- *147 414 409€ de crédits de paiement dont :*
 - *14 380 750€ en personnel*
 - *29 171 205€ en fonctionnement*
 - *102 907 143€ en intervention*
 - *955 311€ en investissement*

- 114 178 229 € de recettes
- 33 236 180 € de solde budgétaire déficitaire

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

- -32 701 818 € de variation de trésorerie (prélèvement)
- -22 969 223 € de résultat patrimonial (perte)
- -22 780 772 € d'autofinancement (insuffisance)
- -23 592 146 € de variation de fonds de roulement (prélèvement)

Le conseil d'administration décide d'affecter le résultat déficitaire de 22 969 223 € 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° 1 au vote.

La délibération n° 1 est adoptée à l'unanimité.

1.2 Présentation des rapports 2023 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 2023 ne provenant pas de membres du GIP.

Monsieur Thierry BRETON signale le financement de Santé Publique France pour les registres, quelques financements européens dont TRANSCAN 3, les financements FIAC et les financements des laboratoires, qui permettent de développer la plateforme de données en cancérologie.

S'agissant des investissements et des participations financières des laboratoires, deux seuils de sécurité ont été introduits dans le dispositif indépendance et transparence de l'Institut.

Quelle que soit la nature des fonds reçus de l'industrie, le montant maximum des fonds effectivement perçus annuellement par l'INCa de l'industrie de santé, ne peut dépasser :

- 10% du budget annuel de l'Institut
- Et dans la limite de 5% par industriel

La participation des laboratoires s'élève aujourd'hui à 0,87 % des recettes de l'Institut. Le laboratoire qui apporte le financement le plus élevé se situe à 0,16 %. Ces niveaux restent très en-deçà des seuils de sécurité visant à préserver l'indépendance d'action de l'Institut.

- 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.

Monsieur Thierry BRETON indique que le nombre de dérogations est plus important que l'année précédente et accompagne un nombre de nuitées également en augmentation. Cette situation s'explique par l'organisation, en fin d'année dernière, d'une conférence internationale sur le partage des données dans le domaine des cancers pédiatriques.

Il est observé une augmentation significative des tarifs hôteliers à Paris, peut-être en prévision des Jeux olympiques ou d'autres événements. Malgré l'ajustement de la réglementation sur les frais de missions, voté par le conseil d'administration en 2022, un dépassement des tarifs se fait jour par rapport aux nuitées.

Enfin, le rapport délivre quelques indications sur les dérogations par rapport aux classes tarifaires de voyages, plus marginales.

- **Information sur la mise en œuvre de l'article D.1415-1-10 du code de la santé publique**

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que l'Institut peut 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.

L'article D.1415-1-10 du CSP créé par ce décret précise que la durée de huit ans correspond à la durée maximale de financement d'un projet de recherche dans le cadre d'un acte attributif de subvention, lorsque le projet de recherche clinique ou de recherche fondamentale ne peut être achevé en cinq ans en raison de sa particulière complexité.

Certains projets peuvent bénéficier ainsi d'une durée maximale de 8 ans sur décision du président de l'Institut, prise après l'avis d'au moins deux évaluateurs externes choisis pour leur expertise dans le domaine concerné par le projet.

Le président de l'Institut présente une fois par an au conseil d'administration un rapport sur la mise en œuvre du présent article.

En 2023, l'Institut n'a reçu aucune demande de prolongation au-delà de la durée 5 ans.

Pour rappel, en 2022, l'Institut avait répondu favorablement à une demande de prolongation au-delà de la durée 5 ans pour un projet de recherche intitulé : « 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 ».

Avant de passer au point suivant, Monsieur Norbert IFRAH souhaite remercier et rendre hommage à Madame Caroline RITZENTHALER, qui assiste à son dernier conseil d'administration. Il voudrait la remercier et dire combien son départ sera regretté, car le travail en sa compagnie s'est toujours révélé agréable, fluide et rapide.

2. Présentation des rapports annuels 2023 des instances consultatives :

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que le règlement intérieur de l'Institut prévoit que certaines instances rendent compte, par leur propre président, de leur activité au conseil d'administration.

Il convient de signaler que la présentation des rapports annuels du comité de déontologie et d'éthique et du comité de démocratie sanitaire sera assurée en juin.

- **Comité d'audit**

Monsieur Xavier TROUSSARD précise que le comité d'audit s'est réuni à trois reprises, le 21 février, le 12 avril et le 22 novembre 2023. Une réunion exceptionnelle s'est consacrée au renouvellement du mandat des commissaires aux comptes.

Le comité a examiné en toute transparence, et sans langue de bois, tous les documents budgétaires. Il s'est aussi doté d'un règlement intérieur pour rendre plus transparente son action. À titre d'exemple, la désignation du président s'effectuera désormais par vote. Le secrétariat du comité d'audit s'est bien organisé en termes d'ordres du jour et de convocations.

Monsieur Xavier TROUSSARD tient à remercier les administrateurs présents au comité, mais aussi l'équipe de l'INCa, dont Madame Caroline RITZENTHALER, qui apporte son expérience et son expertise sur les sujets comptables, et Monsieur Daniel GIOVACCHINI, qui fait preuve d'une grande pédagogie.

Le comité d'audit s'est penché sur les douze audits financiers annuels, après les quelques retards constatés en raison des difficultés de communication ou de rattachement des dépenses de personnel à telle ou telle équipe. En 2022, ces audits ont accumulé un certain retard.

Parmi les pistes d'amélioration, il a été souhaité que les auditeurs n'assistent plus aux réunions en distanciel, mais bien en présentiel, afin de faciliter les échanges et la communication. Ensuite, le justificatif des salaires s'appuie sur des attestations sur l'honneur, dans le souci d'éviter une procédure trop compliquée.

Les deux audits internes menés en 2023 ont été regardés avec attention. Le rapport sur la gestion des ressources humaines au sein de l'Institut a donné lieu à treize recommandations. L'autre audit portait sur la gestion des immobilisations corporelles.

Deux audits ont été abandonnés. Un audit supplémentaire a été lancé en décembre 2023, relatif à la réforme RGP, avec la possibilité, pour les ordonnateurs et les agents comptables, d'être envoyés devant les tribunaux en cas de fraude.

Le comité a étudié le suivi des contrôles internes et la maîtrise des risques. Son rapport annuel a été ajouté aux documents destinés aux administrateurs.

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

Monsieur Norbert IFRAH propose de passer la parole à Madame Juliette DJADI-PRAT, qui est déjà intervenue l'an passé en tant que présidente du comité. Madame DJADI-PRAT est médecin de santé publique, responsable adjointe de l'unité de recherche clinique de l'hôpital européen Georges Pompidou.

Madame Juliette DJADI-PRAT rappelle que les trois années d'activité du comité scientifique et éthique de la Plateforme de données ont permis d'adopter un mode de fonctionnement satisfaisant. Les travaux en cours se sont poursuivis au même rythme, ponctués par une réunion bimestrielle. Les experts font preuve de la même motivation et se montrent volontaires dans l'appréhension des dossiers.

En 2023, sept dossiers ont été expertisés, un niveau stable par rapport aux années précédentes. Une petite baisse d'activité est à signaler en fin d'année, due à quelques démissions et remplacements.

Le comité a émis un seul avis réservé, ce qui montre la qualité des dossiers soumis, en adéquation avec les attentes du comité. Les dossiers sont de meilleure qualité et les expertises peuvent ainsi se faire plus rapidement.

Parmi ces sept dossiers, trois projets ont été montés en collaboration avec la FIAC. Quatre projets font l'objet d'une demande d'autorisation auprès de la CNIL, ce qui correspond au circuit long en termes de formalités règlementaires. Deux des quatre projets ont d'ores et déjà été acceptés par la CNIL.

Depuis la mise en place du comité scientifique, une étude sur les seize études prévues a été valorisée et fait l'objet de publications ; neuf études sont actuellement en cours de traitement des données et cinq études sont en instruction, soit aux étapes règlementaires auprès de la CNIL, soit en cours de conventionnement avec les partenaires. Une étude a été abandonnée.

Au cours de l'année 2023, la Plateforme a bénéficié d'un amendement et d'une mise à jour de son autorisation auprès de la CNIL de manière à élargir son périmètre et permettre d'y intégrer de nouvelles données. Ces données, qui figuraient déjà dans le SNDS, concernent le Covid. Il s'agit aussi des données du réseau OSCOUR relatives aux passages aux urgences. Dans l'avenir, ce seront les données disponibles dans le cadre du dossier communicant en cancérologie.

L'avancée se veut importante. Elle a demandé un travail important de la part des équipes de l'INCa et du comité scientifique et a fait l'objet de nombreux échanges avec la CNIL. Le souhait était d'orienter la constitution du dossier avec la CNIL et d'obtenir l'autorisation de récupérer les données. C'est désormais chose faite et maintenant il faut récupérer les données, ce qui n'est pas la partie la plus aisée.

Dans les difficultés identifiées, l'autorisation des projets de recherche auprès de la CNIL était identifiée. Les attentes et les inquiétudes des chercheurs sur les formalités règlementaires des projets sont connues. Ces formalités semblent évoluer vers un niveau plus acceptable, du fait que la CNIL ait amélioré ses délais d'autorisation.

Les étapes de conventionnement ont pris un peu de temps, notamment dans l'adaptation aux

différents partenaires. Ces éléments contribuent à rendre le démarrage des études un peu laborieux, mais heureusement avec des perspectives d'amélioration. Toute signature de convention avec un nouveau partenaire s'accompagne de temps gagnés pour les fois suivantes.

La disponibilité des données n'avait pas été identifiée comme un frein à la recherche. La disponibilité forme quand même un sujet pour les données autorisées, c'est-à-dire les données mises à disposition par le SNDS. Ces données restent disponibles, ce qui ne signifie pas qu'elles s'accompagnent d'une grande fluidité. Le calendrier apparaît fluctuant. Ces aspects doivent s'améliorer pour permettre les recherches. Les données des registres sont en cours d'intégration, mais le travail se poursuit. La mise à disposition des données s'entend sur un temps long.

Les données relatives au dépistage organisé dépendent du développement du futur système d'information.

Un échantillon en provenance des mutuelles était prévu, mais il ne semble plus d'actualité.

L'amendement autorisé par la CNIL ouvre de nouvelles perspectives, mais encore plus complexes en raison de la variabilité territoriale. Néanmoins, ce sera une richesse pour demain.

Le cadre réglementaire se construit donc aujourd'hui. Les freins attendus, qu'ils soient structurels ou réglementaires, sont un peu dépassés par les freins techniques et logistiques du fonctionnement du partage des données.

Madame Juliette DJADI-PRAT avoue que cette situation s'apparente à celle de l'entrepôt de l'AP-HP dont elle était membre en 2015, avec une autorisation délivrée en 2017 et la mise à disposition des premiers résultats seulement aujourd'hui.

Ces difficultés rencontrées par l'AP-HP ou l'INCa se retrouvent aussi au HDH. L'INCa dispose néanmoins d'un atout majeur, celui d'agir sur les données sources grâce au travail mené actuellement sur la structuration des données, s'agissant notamment du dossier communicant en cancérologie, pour favoriser l'interopérabilité et la standardisation des documents. La Plateforme constitue de fait une grande force grâce à sa lancée réussie, synonyme de résultats pour les prochaines années.

En synthèse, l'année s'est révélée satisfaisante. Il est à souhaiter que l'année 2024 le soit également, malgré les changements de personnel.

Madame Dominique STOPPA-LYONNET remercie Madame Juliette DJADI-PRAT pour la qualité de sa présentation. Elle souhaite connaître la publication dont il a été fait mention dans la présentation. Peut-être serait-il opportun de communiquer à ce sujet, comme la manifestation de l'utilité de la Plateforme des données.

Madame Juliette DJADI-PRAT dit ne pas connaître le détail de ladite publication. S'agissant de la communication, les premiers résultats commencent à être produits et méritent d'être effectivement développés. Le site internet de l'INCa, très bien conçu, pourrait faire apparaître les résultats vulgarisés. Il semble important de diffuser au maximum ces informations, surtout auprès des sujets prêts à partager leurs données. Il faut leur montrer qu'ils ont raison de les

partager.

Monsieur Norbert IFRAH précise que la publication des résultats est d'ores et déjà prévue.

Madame Christine LE BIHAN précise que les premières publications s'attachent aux travaux d'une équipe de l'Institut Curie, dédiés au lien entre les comédications prises pendant les traitements du cancer du sein et le lien entre l'efficacité des traitements du cancer du sein et ses comédications. Il ne s'agit pas d'essais cliniques, mais de données d'observation. L'objectif est d'abord de révéler des signaux, positifs ou négatifs, sans a priori sur les mécanismes d'action, ensuite de susciter de nouvelles études *ad hoc* visant à explorer ces possibles mécanismes.

La démarche a consisté à passer en revue l'ensemble des traitements suivis par les femmes touchées par le cancer du sein.

Madame Dominique STOPPA-LYONNET trouve vraiment très intéressant l'accès aux données de la vraie vie.

Monsieur Norbert IFRAH explique qu'il s'agit de rendre ces données issues de partout interoperables afin de mieux les utiliser. L'une des grandes spécialités du microcosme des établissements de soins français consiste à ne jamais avoir le même système d'information que son voisin, parfois même entre deux entités au sein de la même institution.

3. Actualité et l'évolution des CAR-T cells

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que l'Institut a informé le conseil d'administration dès le début de l'apparition des CAR-T, des difficultés à les faire admettre en France puis de la vigilance dont il convenait de faire preuve sur la volonté de passer d'une production individuelle ou artisanale à une production destinée à soigner un nombre significatif de patients.

Il lui semble aujourd'hui pertinent de consacrer un point d'actualité sur ces CAR-T.

Monsieur Bruno QUESNEL explique que la situation a beaucoup évolué d'un point de vue scientifique, peut-être moins sur le plan clinique. En dehors des CAR-T, il est techniquement possible d'utiliser d'autres cellules pour obtenir les effets attendus dans ce type de thérapie.

La première publication ayant décrit le concept de CAR-T date de 1993, il y a plus de 30 ans : ainsi même si la maturation des résultats cliniques apparaît relativement récente, le concept scientifique est très ancien. Depuis cette date se sont accumulés de très nombreux développements scientifiques, mais assez peu de développements cliniques. Il s'agit clairement d'un phénomène d'entonnoir, avec une forte production de données fondamentales, translationnelles et précliniques et assez peu de validations cliniques, du fait de la difficulté de tester ces hypothèses et développements à cause de leur nombre.

Pour rappel, le CAR est un récepteur artificiel, une structure d'équivalent immunoglobuline capable de reconnaître spécifiquement un antigène. Il apporte, en une seule chaîne,

l'ensemble des signaux présents dans ce qu'on appelle une synapse immunologique. Lorsqu'une cellule immunitaire génère une action ou une inaction vis-à-vis d'une cible, c'est en effet sous l'effet d'un ensemble de signaux, positifs ou négatifs, qui vont l'activer pour détruire la cible tout en modulant la cascade déclenchée, ce qui réduit les effets liés à une toxicité excessive.

Aujourd'hui, l'immunothérapie cherche à déréguler cette synapse immunologique. Vous connaissez déjà d'autres agents thérapeutiques non cellulaires, les inhibiteurs de *check-point*, qui ne font que déréguler cette synapse et activent l'ensemble des cellules du système immunitaire appelées à détruire la cible. Les CAR le font de façon cellulaire et artificielle.

Le souhait est de faire la même chose selon différents moyens, et de façon durable. Le CAR étant probablement l'un des outils les plus efficaces du fait de son artificialité. Il délivre un signal continu à l'effecteur.

CAR-T cells : pourquoi les lymphocytes T ? Parce que cette chaîne activatrice peut être transférée dans différentes populations du système immunitaire. Les lymphocytes T sont abondants dans le sang circulant et peuvent aisément être purifiés. Ils sont faciles à cultiver ex-vivo et à transduire par des vecteurs, viraux ou non. Les cellules offrent un potentiel d'expansion très élevé, in-vitro et in-vivo. Il est enfin possible d'obtenir des cellules souches T mémoires, qui jouent un rôle important en gardant une activité de longue durée. À titre d'exemple, recevoir un vaccin contre la fièvre jaune permet de garder une immunité à vie, qui dépend de la génération de cellules souches T mémoires, capables de refabriquer en permanence des effecteurs.

En 1993, date du premier article, les technologies de manipulation et de purification des populations lymphoïdes concernaient avant tout les lymphocytes T, déjà bien connus. Il est désormais possible de transduire d'autres populations cellulaires effectrices de la réponse immune, comme les NK, NKT, B, Macrophages, Mastocytes ou IPSC.

Les cellules NK, en particulier, qui font partie de l'immunité innée, sont apparues dans l'évolution avant l'immunité adaptative. Comme pour toute population lymphoïde, il en existe plusieurs sous-populations, mieux caractérisées ces dernières années par les techniques dites « de cellules uniques ». Trois grandes catégories ont été caractérisées : la première de type effecteur, les NK1, avec essentiellement un effet lytique vis-à-vis des cibles ; les NK2 qui produisent plutôt des cytokines ; Enfin des NK3 moins bien définies, qui se rapprochent des cellules T mémoires.

Toutes les cellules NK n'affichent pas de récepteurs capables de reconnaître spécifiquement un antigène comme le font les lymphocytes T. Leur activation dépend d'un équilibre, dans la synapse immunologique, entre la cellule reconnue et la cellule NK. Elle va par exemple s'activer si elle ne détecte pas l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité à la surface de la cellule cible (alors que ce complexe caractérise l'appartenance au soi). De même si une cellule cancéreuse exprime des signaux de stress à la surface, la cellule NK la détruit.

Or il est possible d'activer ces cellules NK via des anticorps ou de façon artificielle à l'aide d'un CAR.

Y a-t-il des avantages à utiliser les cellules NK par rapport aux cellules T pour faire des CAR? Les caractéristiques de ces cellules peuvent en faire, en fonction des situations, un avantage ou un inconvénient. La persistance des cellules NK, des CAR NK in-vivo est par exemple relativement courte, de l'ordre de quelques semaines, alors que les cellules T affichent un potentiel de multiplication important, avec une persistance sur des années.

Mais l'un de leurs avantages repose sur la toxicité puisque ces cellules génèrent beaucoup moins de CRS (toxicité liée aux cytokines) que les CAR-T. Les cellules NK s'activent en effet relativement peu lors du transfert et produisent moins d'interleukine 6, ce qui leur permet d'être mieux tolérées.

En termes d'efficacité, les cellules NK ont de plus une activité propre directement antitumorale, liée à leur propre récepteur, que n'ont pas les cellules T.

Les CAR NK peuvent être fabriquées à partir du patient lui-même, ce qui ne présente pas un grand intérêt par rapport aux CAR-T : leur abondance est moindre, à hauteur de 10 % des cellules lymphoïdes circulantes. Il faut donc procéder à davantage de purification. Les cellules sont également plus difficiles à cultiver.

Le grand intérêt est surtout de faire appel à des donneurs allogéniques (ce qui veut dire que le donneur et le receveur sont différents) pour les fabriquer et assurer des lots congelés. Cette particularité offre la possibilité de produire des produits universels, disponibles à l'avance « dans la Pharmacie » après une technologie raisonnablement complexe (avec des conditions de conservation particulières) ce qui n'est pas le cas des CAR T actuellement utilisées. Ces dernières sont collectées soit à partir du malade lui-même, ce qui nécessite une logistique importante, soit à partir de donneurs allogéniques mais après l'utilisation de technologies encore plus complexes pour les rendre compatibles avec le receveur telles que des méthodes d'édition du génome de type des « ciseaux moléculaires » CRISPR/CAS9.

Le sang placentaire (ou sang de cordon) sur ce point représente une piste intéressante. Malgré son faible volume, il est constitué de près de 30 % de cellules NK, d'un phénotype relativement immature, mais dotées d'un potentiel d'expansion élevé.

L'autre source intéressante est celle des cellules souches pluripotentes induites, qui offrent la possibilité de procéder à du *genome editing* de façon extensive et de générer des cellules NK en quantité. Des lignées cellulaires de grade clinique sont même utilisées, notamment la NK92.

Quelques explications méritent d'être apportées sur la comparaison autologue/allogénique. Les CAR-T approuvées pour l'usage de grade clinique sont autologues, prélevées chez les donneurs, transférées, triées, bref nécessitent une logistique lourde. Les sociétés pharmaceutiques vendent surtout une prestation plutôt qu'un produit, ce qui explique une partie du coût. C'est aussi la difficulté du *timing*, entre le moment de l'aphérèse chez le patient et le moment où le produit est réinjecté, qui entraîne des pertes de chances liées à la non-fabrication du produit ou à des retards de production.

L'intérêt d'une production à partir d'un donneur allogénique est de résoudre une partie de ces contraintes et, peut-être aussi, le problème du coût, en tout cas de profiter d'un usage plus large. A contrario, un de leurs inconvénients vient de leur durée de vie après réinjection

nettement plus courte que celle des cellules autologues.

Ces avantages ont motivé des développements nombreux précliniques et cliniques des CAR NK. En 2022, environ 25 essais de CAR NK étaient effectués. Le nombre a tendance à augmenter. Les domaines sont principalement ceux déjà couverts pour les CAR-T, comme les hémopathies lymphoïdes. D'autres applications visent les tumeurs solides.

Un duopole sino-américain assure l'essentiel de ce développement scientifique et de la production, l'Europe étant quasiment absente et la France totalement s'agissant des essais cliniques et des développements précliniques. Sur les aspects plus fondamentaux, certaines équipes se sont lancées.

Aujourd'hui, un millier d'essais CAR est effectué dans le monde. Le taux de croissance de ce champ émergent se veut plus rapide que celui des CAR-T actuellement, du fait de quelques résultats cliniques très prometteurs.

Un essai de CAR NK produits à partir de sang de cordon a été publié en 2020, dont les données ont été actualisées récemment. Le défaut de multiplication des cellules NK a été résolu à travers leur propre production autologue d'interleukine 15. Interleukine qui a la propriété de faire croître les populations lymphoïdes, notamment les cellules NK. Son principal inconvénient est d'être neurotoxique, ce qui ne permet pas son injection systémique. La seule possibilité consiste donc à le faire exprimer par les cellules, voire faire exprimer le récepteur activé.

Cet essai clinique, mené auprès de patients atteints d'hémopathies lymphoïdes variées réfractaires, a montré un taux élevé de réponses, quasiment identique à celui observé avec les CAR-T, et semble-t-il des rémissions durables. Cependant, le recul apparaît très court aujourd'hui, ce qui rend difficile toute comparaison d'efficacité. En tous les cas, les données préliminaires montrent la possible efficacité des CAR NK et, surtout, une tolérance importante, sans CRS chez les patients. Cette situation pourrait permettre de traiter, en hôpital de jour, des patients par les CAR NK, alors que les CAR-T imposent des hospitalisations prolongées.

Une persistance sur plus d'un an des CAR NK a été observée chez les patients, selon les données analysées. Elles semblent même pouvoir s'expandre. Un verrou technologique a peut-être été ouvert dans ce domaine pour se rapprocher du potentiel des CAR-T.

La persistance s'impose de plus en plus, en effet, comme un sujet très important des CAR-T. Aujourd'hui, personne n'est en mesure de prouver que la persistance d'un CAR-T est indispensable à ces longues rémissions. Certains estiment qu'il faudrait un pic d'expansion, ce qui permettrait de se débarrasser du CAR-T pour obtenir une réponse durable. La question reste posée. Selon les premières données des patients longs répondeurs au CAR-T, il semble toutefois que l'on retrouve presque toujours un CAR-T persistant à long terme. De longs répondeurs gardent les CAR-T initiaux plus de douze ans après l'injection et sont toujours en rémission complète. Le CAR-T initial se réplique activement, évolue et reste actif.

Il faudrait observer une persistance assez longue des cellules CAR NK. Les CAR NK qui entrent dans le traitement des patients finissent par s'épuiser en raison de leurs altérations

métaboliques. Ces altérations sont susceptibles d'être résolues en procédant à des injections répétées de CAR NK. Les modalités de traitement seraient peut-être un peu différentes.

Les données de l'essai ont été actualisées, incluant aujourd'hui 41 patients. Le plateau de survie et de PFS se rapproche de celui constaté lors des essais à base de CAR-T dans les lymphomes suggérant une équivalence d'efficacité, avec une excellente tolérance.

S'agissant des mécanismes de résistance au CAR NK, le phénomène de trogocytose a été observé. Par ce phénomène, des cellules échangent des protéines à leur surface, ce qui est gênant pour un CAR NK : S'il acquiert l'antigène sur la cible, il procède à un duel fratricide, en tuant l'autre CAR NK. Des systèmes visant à s'affranchir de ce phénomène de trogocytose ont déjà été imaginés et validés en préclinique. Ils consistent à utiliser un système de double CAR, un CAR classique qui reconnaît l'antigène et un second CAR inhibiteur qui reconnaît la cellule NK et qui inhibe l'activation du NK. C'est une manière éventuelle d'échapper à ce phénomène de résistance via la trogocytose.

D'autres essais préliminaires ont été publiés, essentiellement des abstracts de congrès. Les publications cliniques restent peu nombreuses, mais montrent des résultats à peu près équivalents. Une nouvelle fois, le *follow up* s'avère insuffisant pour conclure à la durabilité des réponses. Néanmoins, en termes de taux de réponse, les CAR NK semblent identiques aux CAR-T.

Des indications émergent sur les CAR NK, du fait de l'excellente tolérance. Quelques résultats apparaissent dans les leucémies aiguës myéloblastiques, sur lesquelles butent les équipes médicales en termes de CAR-T et d'efficacité.

Les IPSC donnent lieu à un développement scientifique et clinique intéressant. Il s'agit de cellules souches qui peuvent être acquises par dédifférenciation de cellules matures. Ces recherches ont fait l'objet d'un prix Nobel en 2012, remis à Shinya Yamanaka et John Gurdon, ce dernier ayant identifié les facteurs qui ont permis de cloner et de générer toute la biologie des cellules souches. Ces données ont permis de montrer qu'il était possible de dédifférencier, avec un cocktail de facteurs de transcription, des fibroblastes ou des cellules matures en des cellules souches primaires, lesquelles peuvent elles-mêmes être redifférenciées vers des tissus, par exemple des cellules hématopoïétiques, donc des cellules T et des cellules NK. L'avantage du système est d'autoriser la manipulation du génome de ces IPSC et d'obtenir le produit attendu à titre thérapeutique.

L'exercice se veut assez difficile, du fait de la complexité des lignées. Un certain nombre comporte des mutations. Environ un tiers des banques d'IPSC comporte des mutations oncogéniques, ce qui pousse à faire preuve de prudence. En revanche, le développement est assez rapide, comme le montre le nombre considérable d'essais menés en peu de temps. Ces essais incluent des patients traités à partir de cellules NK, de cellules T, de CAR, de CAR-T, de CAR NK, vis-à-vis de différentes cibles : hémopathie lymphoïde, agents infectieux... Peut-être un champ d'avenir du fait de la facilité à produire le type de cellules que l'on souhaite.

Depuis une quinzaine d'années, les recherches butent sur l'indication des CAR dans les tumeurs solides. Le potentiel apparaît important, mais les résultats restent faibles. Des raisons

objectives expliquent le mauvais fonctionnement des CAR s'agissant des tumeurs solides, notamment un micro-environnement défavorable du fait de l'acidité. Il a été montré par exemple que le Ph de l'environnement des tumeurs modifiait les fonctions de cytokines.

Aucun résultat probant n'est à signaler aujourd'hui en termes de CAR NK et de CAR-T. Néanmoins, des modifications adéquates permettront sûrement de franchir cette problématique.

Un développement récent très intéressant des CAR-T, est peut-être possible pour les CAR NK. Il s'agit de l'utilisation des CAR non plus en oncologie, mais dans les maladies auto-immunes, dont une partie est notamment liée à des clones B. Il est possible d'obtenir des réponses à travers des traitements utilisant des anticorps qui déplètent les populations B. Certains ont eu l'idée d'utiliser des CAR anti-CD19, ciblant les populations B dans ce type d'indication assez rare. Les maladies auto-immunes graves restent peu fréquentes.

Une publication a montré des taux de réponse très élevés dans ce type d'indication, s'agissant notamment des lupus sévères ou des myosites.

L'intérêt potentiel est que les éléments dont on a besoin pour éliminer pour une tumeur ne s'avèrent plus nécessaires, notamment la persistance. Il suffirait d'éliminer le clone B pour avoir des réponses aux maladies auto-immunes. Le souhait est ensuite de se débarrasser du CAR une fois la réponse obtenue.

Des firmes lancent déjà des essais, avec des CAR NK dans ces indications auto-immunes. L'inconvénient du CAR est sa faible persistance par rapport au CAR-T. L'intérêt du CAR NK est qu'il va mener son action, éliminer le clone B et disparaître, du moins est-ce le souhait. Il existe peut-être un potentiel d'élargissement des indications et, surtout, une tolérance bien meilleure.

Enfin, il convient de souligner que la France n'est pas très avancée dans les biothérapies et dans les CAR, pour de nombreuses raisons. Les équipes ne sont pas encore très impliquées et le champ scientifique n'a pas été beaucoup investi.

L'INCa tente de mettre en relation les quelques acteurs concernés, aussi bien sur le plan fondamental que translationnel et clinique. Quelques atouts se dégagent, comme les groupes cliniques détenteurs de données, à l'image du registre des CAR-T. Le but est de regrouper tous ces acteurs au sein d'un réseau national, intitulé UNITC, et progresser dans ce domaine de façon efficace.

Monsieur Norbert IFRAH souhaitait, en proposant ce sujet, montrer que le sujet qui fait l'objet d'un certain lobbying reste mouvant, difficile, mais plein de promesses. De nouvelles présentations seront proposées afin d'informer les administrateurs de l'évolution des recherches.

4. Questions diverses

Monsieur Denis FRANCK annonce centraliser, pour la Fédération, les remontées de terrain posant problème sur les autorisations en oncologie. L'agence régionale Grand Est a organisé une réunion illustrée par des *slides*, qui montrent que des patients sont passés d'une USC (unité

de soins continus) à une USIP (unité de soins intensifs polyvalents), les privant ainsi des autorisations en chirurgie. Peut-être s'agit-il d'un problème de compétences, de compréhension ou de conflits locaux. Quelle que soit la raison, ce n'est pas acceptable.

Les *slides* sont à la disposition de l'INCa.

Monsieur Norbert IFRAH répond qu'il prend note de cette situation. Le texte a peut-être fait l'objet d'une surinterprétation. Il conviendra d'analyser cette situation et de l'aplanir.

Monsieur Denis FRANCK indique qu'aucune modification de la position actuelle n'a été observée.

Monsieur Daniel NIZRI souhaite évoquer les difficultés d'accès à la radiothérapie, notamment en Bourgogne Franche-Comté. Les comités locaux de la Ligue ont remonté le fait que de nombreux patients du périmètre de Besançon et de Montbéliard, pourtant doté des équipements nécessaires, reçoivent leur traitement à Dijon. La distance géographique entraîne une fatigue supplémentaire, une contrainte de distance et des coûts plus élevés. Ces cas ne concernant pas quelques exceptions, mais des flux de patients. Des propositions ont été émises auprès des professionnels de la radiothérapie de Bourgogne Franche-Comté et à l'ARS. Certaines propositions invitent les professionnels libéraux de Dijon à se déplacer vers Besançon et Montbéliard pour utiliser les matériels disponibles. Un ancien ministre de la santé, Monsieur Braun, a été informé. Le travail se poursuit pour étoffer le dossier avant de le présenter à l'actuelle ministre.

Cette situation apparaît étonnante après toutes les actions menées en faveur de la radiothérapie à la suite d'Épinal.

Monsieur Norbert IFRAH prend note de cette remontée et se rapprochera du directeur de l'ARS de Bourgogne.

Monsieur Norbert IFRAH rappelle que le prochain COPIL stratégique dédié à la stratégie décennale se tiendra le 25 avril prochain.

Le prochain conseil d'administration sera quant à lui organisé le mardi 11 juin 2024 en présentiel, de 14 heures à 16 heures 30.

Monsieur Norbert IFRAH remercie les administrateurs.

La séance est levée.

Monsieur Norbert IFRAH

Président

