



Institut Carnot CALYM Rapport d'activité 2022

LA RECHERCHE PARTENARIALE
INDUSTRIELLE AU SERVICE
DE L'INNOVATION
EN ONCOHÉMATOLOGIE



experts-recherche-lymphome.org/calym



Editorial

2022, un dynamisme solide avec des relais de croissance pertinents !

En 2019, l'Institut Carnot CALYM amorçait un virage important de restructuration stratégique et opérationnelle. En investissant dans la professionnalisation de l'équipe centrale CALYM, notre ambition était de passer d'une structure principalement gestionnaire du dispositif Carnot à une véritable force opérationnelle avec pour mission de structurer l'offre R&D du consortium et de créer des opportunités partenariales à la mesure de l'excellence des membres de l'Institut. Mission accomplie, dès la première année, grâce à des relais de croissance que nous savons maintenant performants et durables. Avec un triplement de nos recettes et une visibilité accrue auprès de nos partenaires, notre Institut Carnot CALYM s'inscrit aujourd'hui fermement dans l'écosystème français et international de la recherche biomédicale en oncohématologie.

A peine stabilisés dans les Hunaudières, nous nous préparons avec confiance à aborder un deuxième virage de taille : accompagner le doublement des recettes Carnot à l'horizon 2030. Et ce, avec une double ambition :

- vis-à-vis des chercheurs et cliniciens, membres... de l'Institut Carnot CALYM, en construisant un consortium acteur de grandes avancées biomédicales en oncohématologie et partenaire incontournable de l'écosystème industriel et institutionnel
- vis-à-vis de Carnot/ANR/MESRI et en cohérence avec le plan Innovation Santé 2030, en participant à la relance de l'économie française au service du tissu socio-économique

Pour cela, nous devons tout d'abord redoubler notre effort de professionnalisation, avec notamment la création d'une nouvelle structure dédiée au développement économique de notre consortium et à la gestion du dispositif Carnot. Chose faite, l'« ADREP » (Association Loi 1901 pour le Développement de la Recherche Partenariale sur les pathologies lymphoïdes) a vu le jour en Août 2022 et Emmanuel Gomez, notre ex-Directeur R&D, acteur majeur de la genèse et de l'élaboration de l'ADREP est nommé le Directeur Général.

D'ores et déjà, l'ADREP s'enrichit en 2022 du recrutement de sa Directrice Administrative et Financière. Et le recrutement d'autres remarquables talents sont programmés pour 2023. Avec l'ambition de déployer le nouveau concept de « centre d'investissement académique® », le développement de l'ADREP dans les années à venir promet d'être particulièrement riche et stimulant, et porteur de nouvelles opportunités pour notre Institut Carnot CALYM et sa communauté.

Nous devons également repousser les frontières, en décrochant le lymphome dans toute la pluralité des néoplasies des lymphocytes B et T. Une stratégie inclusive créatrice de synergies, tant au niveau biologique, dans la cross-fertilisation des connaissances, qu'au niveau clinique, dans le rationnel de traitements croisés, qu'au niveau économique, dans l'ouverture sur autant de marchés et à travers le repositionnement de candidats médicaments.

Nous devons aussi poursuivre notre effort de valorisation des projets structurants, tels que le logiciel HemSys, la plateforme Lymphoma Data Hub, le programme French Connect et bien d'autres, dont vous pourrez découvrir les contours dans les pages de ce rapport. Construits sur des business models soigneusement élaborés sur les besoins du marché, les premiers retours sur investissement, après en moyenne seulement 2 ans d'efforts de mise en œuvre, permettent d'envisager sereinement leur autofinancement ainsi que leurs nécessaires développements pour maintenir l'état de l'art.

Enfin, nous devons continuer à jouer notre rôle créatif, innovant, disruptif, et anticiper les nouveaux développements de demain, comme l'utilisation de la blockchain, notamment dans la gestion et la sécurisation des données patients.

Ce rapport d'activités annuel de notre Institut Carnot CALYM dévoile les premières briques de tous ces importants développements, changements et innovations.

Je vous en souhaite une bonne lecture.

Bertrand NADEL,
Directeur de CALYM



Sommaire

Editorial	
Chiffres-clés 2022	04

01 L'Institut Carnot CALYM en 7 points-clés	06
01 Missions	06
02 Enjeux de la recherche sur les lymphomes	06
03 CALYM : une structuration intégrant toute la chaîne de valeur	08
04 Les 19 entités membres	09
05 Offre R&D	12
06 Gouvernance forte et équipe opérationnelle multidisciplinaire	15
07 Rôle actif dans l'écosystème de la recherche	18

02 Bilan 2022 et objectifs de croissance	20
01 Croissance continue au service des patients	20
02 Bilan de 12 années en tant qu'Institut Carnot Santé	21
03 Objectifs de croissance à l'horizon 2024	23
04 Accompagner la croissance Carnot à 1 Md€ d'ici 2030	25

03 Retour sur les temps forts et actions clés de 2022	26
01 Chronologie des temps forts de l'année 2022	26
02 Focus sur les axes structurants de l'offre R&D	30
03 Focus sur les partenariats	37
04 Focus sur la création de l'ADREP	40
05 Focus sur le succès des webinaires RedTalks	41
06 Focus sur l'appel à projets structurants d'1M€ porté par Calym	43



Ce sommaire est interactif



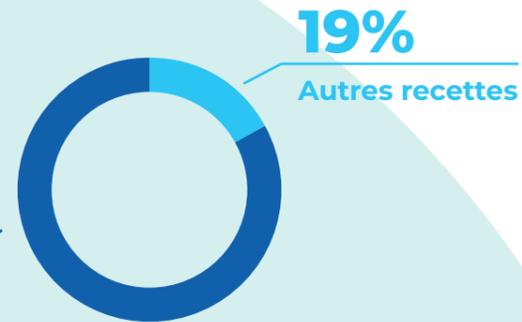
En cliquant sur ce picto dans ce document vous trouverez des liens et des informations complémentaires



Chiffres-clés 2022



Recettes 2022
39 M€



258
contrats actifs en portefeuille



344
publications de rang A



29 Tutelles
2 EPST, 1 EPA, 6 ESPIC
11 Etablissements d'enseignement supérieur
Centre de recherche biomédicale
6 Hôpitaux, 2 Associations



19 Entités
17 laboratoires de recherche
1 groupe coopérateur
1 structure opérationnelle



+ de **1 000** professionnels
400 chercheurs
500 cliniciens
120 opérateurs de recherche clinique

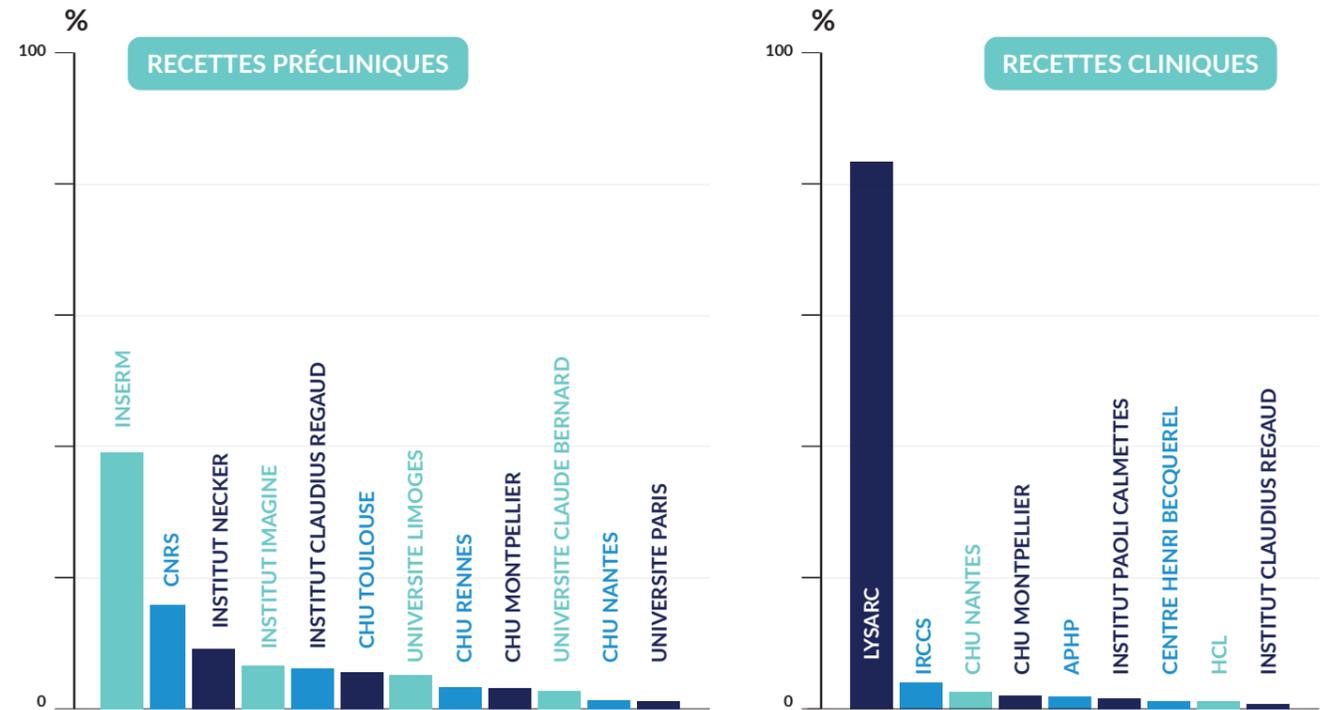


~ **415 ETPR**
(Equivalent temps plein recherche dédié Carnot CALYM)



Détails des recettes contractuelles avec le monde socio-économique

Répartition par tutelles



Répartition par type d'entreprises

87%
Entreprises étrangères



1%
Grandes entreprises nationales

12%
PME/TPE/ETI



Top 5 partenaires en 2022



01 L'Institut Carnot CALYM en 7 points-clés

01 MISSIONS

L'Institut Carnot CALYM est un consortium ayant pour mission d'apporter des solutions thérapeutiques aux patients atteints de lymphome. A travers le dispositif Carnot, l'objectif de l'Institut CALYM est de promouvoir l'innovation dans la recherche sur le lymphome et d'accélérer son transfert vers la clinique et l'industrie de santé à travers le partenariat public/privé.



02 ENJEUX DE LA RECHERCHE SUR LES LYMPHOMES

ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE ET DÉFIS DE R&D

Malgré les progrès indéniables obtenus dans l'espérance de vie et la qualité de vie des patients traités, le lymphome reste un problème majeur de santé publique et un domaine bioclinique complexe qui fait face à de nombreux défis en termes de R&D.

ÉPIDÉMIOLOGIE

6^e cancer, 1^{er} cancer du sang, 2 M patients dans le monde
+ de 18 000 nouveaux cas/an en France, 70 000 EU / 80 000 US

CLINIQUE

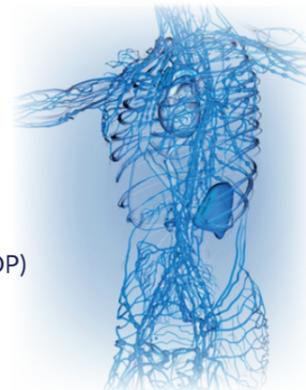
Amélioration prise en charge 2000 : immunochimiothérapie (R-CHOP)
nouveau succès à confirmer : thérapie cellulaire (CAR-T)

PROBLÈME MAJEUR DE SANTÉ PUBLIQUE

Mortalité reste forte : patients réfractaires, rechutes
Toxicité reste forte : cancers secondaires, auto-immunité, neurotoxicité...
Difficulté de réinsertion sociale/professionnelle : asthénie persistante, rechutes

ENJEU MAJEUR DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE, TRANSLATIONNELLE ET CLINIQUE

Diagnostique : 80 cancers distincts, délais, précision (assistance IA)
Pronostique : réduire toxicité traitement pour patients faible risque, intensifier traitement haut risque (biomarqueurs)
Thérapeutique : nouvelles cibles thérapeutiques (souches), nouvelles combinaisons thérapeutiques (>700 candidats), modélisation préclinique efficacité traitements



“La prise en charge des patients atteints de lymphome nécessite un haut niveau d'expertises parfaitement bien structurées où la recherche translationnelle doit être une composante à part entière de l'acte thérapeutique”

Dr Florence BROUSSAIS
Hématologue

ENJEUX ÉCONOMIQUES ET DÉFIS STRATÉGIQUES

L'offre R&D de CALYM se positionne dans un marché pharmaceutique et biotechnologique mondial en forte croissance qui opère, depuis plusieurs années, un virage stratégique s'accompagnant d'un fort besoin d'expertises biologiques, cliniques et technologiques du secteur académique.

MARCHÉ



Oncoimmunologie : un des plus gros marchés pharmaceutiques et biotechnologiques mondiaux
2018 : 150 Md\$ (9 Md\$ lymphome)
Marché dynamique : 12 % de croissance, projection 200-230 Md\$ à 5 ans
Rôle croissant des biopharmas émergentes (TPE/PME/ETI) spécialisées en O/I
Entrée en force d'un marché asiatique très offensif/compétitif

STRATÉGIES



Modulation du système immunitaire adaptable trans-indications en oncologie
Repositionnement stratégique des candidats/médicaments
Enregistrement rapide (stratégies de niches, à partir/vers lymphome)
Réduction coût (grandes phases III à visée enregistrement)
Réduction fort taux échec essais cliniques (80-90%)

DEMANDE DU MARCHÉ



Expertise intégrée en réseau soin/recherche permettant :
Rationalisation biologique du design des essais
Reconnexion des segments découverte-innovation-transfert
Interface du savoir-faire des pratiques et des standards des sphères académiques et industrielles

Evolution de la répartition des études cliniques dans le lymphome



03 CALYM : UNE STRUCTURATION INTÉGRANT TOUTE LA CHAÎNE DE VALEUR

Afin de répondre à la demande du marché, CALYM repose sur un positionnement unique sur toute la chaîne de valeur R&D, de la recherche fondamentale d'excellence jusqu'aux études cliniques d'enregistrement des médicaments.



La multidisciplinarité des expertises nécessaires est assurée la mise en œuvre de ce continuum sont assurées par l'articulation de **19 entités** : un réseau de **17 laboratoires publics** conduisant une recherche d'excellence dans le domaine du lymphome, et **2 structures privées à but non-lucratif**, leaders internationaux de la recherche clinique et translationnelle sur le lymphome. L'ensemble génère une structure cohérente, coordonnée par une équipe opérationnelle professionnalisée. La complémentarité des expertises des 19 entités constitutives de CALYM couvre **tous les sous-types de lymphomes et les domaines de pointe de la recherche fondamentale, translationnelle et clinique s'y rapportant** (découvertes biologiques fondamentales et de nouvelles cibles thérapeutiques, de biomarqueurs prédictifs/diagnostiques/théranostiques, manipulation du microenvironnement tumoral, oncoimmunologie, thérapie cellulaire, -omics, signaling,...).

CALYM PROPOSE UNE EXPERTISE INTÉGRÉE PERMETTANT :

- la capacité d'évaluation scientifique et clinique du rationnel biologique de mécanismes ou de molécules thérapeutiques candidats
- la pertinence du positionnement marché
- l'expertise biotechnologique requise pour la construction d'ambitieux programmes de recherche en partenariat industriel
- l'infrastructure institutionnelle
- le personnel nécessaire à la réalisation de ces programmes
- l'interface du savoir-faire des pratiques et des standards des sphères académiques et industriels

04 LES 19 ENTITÉS MEMBRES

Réseau de 17 laboratoires académiques d'excellence

Fabrice JARDIN GENOMIC AND PERSONALIZED MEDICINE IN CANCER AND NEUROLOGICAL DISORDERS UMR S 1245 - INSERM - UNIVERSITÉ DE NORMANDIE - CENTRE HENRI BECQUEREL	Karin TARTE MICROENVIRONNEMENT, CELL DIFFERENTIATION, IMMUNOLOGY AND CANCER U1236 INSERM - UNIVERSITÉ RENNES 1 - EFS BRETAGNE - CHU DE RENNES	Laurent GENESTIER MODÈLES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTAUX DE LYMPHOMAGÈNESE UMR 1052/5286 - INSERM - CNRS - UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 - CENTRE LÉON BÉRAUD - IRCES - HCL	Charles DUMONTET ANTICORPS ANTICANCER UMR 1052/5286 - INSERM - CNRS - UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 - CENTRE LÉON BÉRAUD	Philippe GAULARD et Nicolas HORTONNE IMMUNOLOGIE ET ONCOGÈNESE DES TUMEURS LYMPHOÏDES U955 - INSERM - UNIVERSITÉ PARIS-EST CRETEIL - AP-HP
Vincent RIBRAG CONTRÔLE TRANSCRIPTIONNEL ET ÉPIGÉNÉTIQUE DE L'HÉMATOPOÏÈSE MALIGNIE UMR 1170 - INSERM - UNIVERSITÉ PARIS SUD - GUSTAVE ROUSSY VILLEJUIF	Sandrine ROULLAND Bertrand NADEL INSTABILITÉ GÉNOMIQUE ET HÉMOPATHIES HUMAINES UMR 1104/7200 - INSERM - CNRS - AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ	Daniel OLIVE IMMUNITÉ ET CANCER UMR 1068 - INSERM - CNRS - AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ - INSTITUT PAOLI CALMETTES	Catherine PELLAT-DECEUNYNCK David CHIRON REGULATION OF BCL2 AND P53 NETWORKS IN MULTIPLE MYELOMA AND MANTLE CELL LYMPHOMA UMR51232 - INSERM - CNRS - CHU DE NANTES	Olivier HERMINE MOLECULAR MECHANISMS OF HEMATOLOGIC DISORDERS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS U1163/ ERL 8254 - INSERM - AP-HP - UNIVERSITÉ PARIS-DESCARTES - INEM
Camille LAURENT BIOLOGIE DES ARN DANS LES CANCERS HÉMATOLOGIQUES UMR 1037 - INSERM - CNRS - UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER - CHU DE TOULOUSE - ICR	Elizabeth MACINTYRE Vahid ASNAFI DIFFÉRENTIATION LYMPHOÏDE NORMALE ET PATHOLOGIQUE U1151 - INSERM - AP-HP - UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES - INEM	Naomie TAYLOR Valérie ZIMMERMANN HÉMATOPOÏÈSE ET IMMUNOTHÉRAPIE UMR 5235 - CNRS - UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER - CHU DE MONTPELLIER	Pierre MILPIED IMMUNOLOGIE INTÉGRATIVE DES LYMPHOCYTES B U1104/7280 - INSERM - CNRS - AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ	Jérôme MOREAUX et Philippe PASERO MAINTIEN DE L'INTÉGRITÉ DU GÈNOME AU COURS DE LA RÉPLICATION UMR 9002 - CNRS - UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
Jean-Ehrland RICCI MÉTABOLISME, CANCER ET RÉPONSES IMMUNES U1065 - INSERM - UNIVERSITÉ NICE SOPHIA ANTIPOLIS	Laurent DELPY MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA LYMPHOMAGÈNESE UMR 7276/1262 - CNRS - INSERM - UNIVERSITÉ DE LIMOGES			

2 structures privées à but non lucratif (associations Loi 1901)

	LYSA Franck MORSCHHAUSER INTERNATIONAL COOPERATIVE GROUP PRESIDENT		LYSARC Pascal BILBAULT ACADEMIC RESEARCH ORGANIZATION DIRECTEUR GENERAL
--	--	--	---

Plus de détails sur les entités membres sur le site internet : <https://experts-recherche-lymphome.org/calym/parcourir-les-entites-membres/>

Excellence scientifique des experts de CALYM

SÉLECTION DE PUBLICATIONS EN 2022 DANS DES REVUES DE RÉFÉRENCE

Bachy E, Le Gouill S, Di Blasi R, Sesques P, Manson G, Cartron G, Beauvais D, Roulin L, Gros FX, Rubio MT, Bories P, Bay JO, Llorente CC, Choquet S, Casasnovas RO, Mohty M, Guidez S, Joris M, Loschi M, Carras S, Abraham J, Chauchet A, Drieu La Rochelle L, Deau-Fischer B, Hermine O, Gastinne T, Tudesq JJ, Gat E, Broussais F, Thieblemont C, Houot R, Morschhauser F. **A real-world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma.** *Nature Medicine.* 2022 Oct;28(10):2145-2154. doi: 10.1038/s41591-022-01969-y.

Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, Herbaux C, Burke JM, Matasar M, Rai S, Izutsu K, Mehta-Shah N, Oberic L, Chauchet A, Jurczak W, Song Y, Greil R, Mykhalska L, Bergua-Burgués JM, Cheung MC, Pinto A, Shin HJ, Hapgood G, Munhoz E, Abrisqueta P, Gau JP, Hirata J, Jiang Y, Yan M, Lee C, Flowers CR, Salles G. **Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma.** *New England Journal of Medicine.* 2022 Jan 27;386(4):351-363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304.

Bachy E, Camus V, Thieblemont C, Sibon D, Casasnovas RO, Ysebaert L, Damaj G, Guidez S, Pica GM, Kim WS, Lim ST, André M, García-Sancho AM, Penarrubia MJ, Staber PB, Trotman J, Hüttmann A, Stefoni V, Re A, Gaulard P, Delfau-Larue MH, de Leval L, Meignan M, Li J, Morschhauser F, Delarue R. **Romidepsin Plus CHOP Versus CHOP in Patients With Previously Untreated Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of the Ro-CHOP Phase III Study (Conducted by LYSA).** *Journal of Clinical Oncology.* 2022 Jan 20;40(3):242-251. doi: 10.1200/JCO.21.01815.

Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, Schiano de Colella JM, Tilly H, Palomba ML, Bachy E, Fruchart C, Libby EN, Casasnovas RO, Flinn IW, Haioun C, Maisonneuve H, Ysebaert L, Bartlett NL, Bouabdallah K, Brice P, Ribrag V, Le Gouill S, Daguindau N, Guidez S, Pica GM, García-Sancho AM, López-Guillermo A, Larouche JF, Ando K, Gomes da Silva M, André M, Kalung W, Sehn LH, Izutsu K, Cartron G, Gkasiamis A, Crowe R, Xerri L, Fowler NH, Salles G. **Six-Year Results From RELEVANCE: Lenalidomide Plus Rituximab (R2) Versus Rituximab-Chemotherapy Followed by Rituximab Maintenance in Untreated Advanced Follicular Lymphoma.** *Journal of Clinical Oncology.* 2022 Oct 1;40(28):3239-3245. doi: 10.1200/JCO.22.00843.

Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, Lazarovici J, Ghesquieres H, Stamatoullas A, Dupuis J, Gac AC, Gastinne T, Joly B, Bouabdallah K, Nicolas-Virelizier E, Feugier P, Morschhauser F, Sibon D, Bonnet C, Berriolo-Riedinger A, Edeline V, Parrens M, Damotte D, Coso D, André M, Meignan M, Rossi C. **Positron Emission Tomography-Driven Strategy in Advanced Hodgkin Lymphoma: Prolonged Follow-Up of the AHL2011 Phase III LYSA Study.** *Journal of Clinical Oncology.* 2022 Apr 1;40(10):1091-1101. doi: 10.1200/JCO.21.01777.

Syrykh C, Chaouat C, Poullot E, Amara N, Fataccioli V, Parrens M, Traverse-Glehen A, Molina TJ, Xerri L, Martin L, Dubois R, Lacheretz-Szablewski V, Copin MC, Moreau A, Chenard MP, Cabarrou B, Lusque A, Gaulard P, Brousset P, Laurent C. **Lymph node excisions provide more precise lymphoma diagnoses than core biopsies: a French Lymphopath network survey.** *Blood.* 2022 Dec 15;140(24):2573-2583. doi: 10.1182/blood.2022015520.

Haas M, Caron G, Chatonnet F, Manenti S, Alaterre E, Devin J, Delaloy C, Bertolin G, Viel R, Pignarre A, Llamas-Gutierrez F, Marchalot A, Decaux O, Tarte K, Delpy L, Moreaux J, Fest T. **PIM2 kinase has a pivotal role in plasmablast generation and plasma cell survival, opening up novel treatment options in myeloma.** *Blood.* 2022 Apr 14;139(15):2316-2337. doi: 10.1182/blood.2021014011.

Eluard B, Nuan-Aliman S, Faumont N, Collares D, Bordereaux D, Montagne A, Martins I, Cagnard N, Caly M, Taoui O, Lordello L, Lehmann-Che J, Tesson B, Martinez-Climent JA, Copie-Bergman C, Haioun C, Tilly H, Bonsang B, Vincent-Salomon A, Jais JP, Jardin F, Leroy K, Maiuri MC, Kroemer G, Molina TJ, Feuillard J, Baud V. **The alternative RelB NF- κ B subunit is a novel critical player in diffuse large B-cell lymphoma.** *Blood.* 2022 Jan 20;139(3):384-398. doi: 10.1182/blood.2020010039.

Cheminant M, Lhermitte L, Bruneau J, Sicard H, Bonnafous C, Touzart A, Bourbon E, Ortonne N, Genestier L, Gaulard P, Palmic P, Suarez F, Frenzel L, Naveau L, Bazarbachi A, Dussiot M, Waast L, Avettand-Fenoel V, Brouzes C, Pique C, Lepelletier Y, Asnafi V, Marçais A, Hermine O. **KIR3DL2 contributes to the typing of acute adult T-cell leukemia and is a potential therapeutic target.** *Blood.* 2022 Sep 29;140(13):1522-1532. doi: 10.1182/blood.2022016765.

Benzaoui M, Taylor N, Shah NN. **A SNIPpet of safety: a Goldilocks approach in CAR-T therapy.** *Cell Research.* 2022 Jul;32(7):603-604. doi: 10.1038/s41422-022-00682-2.

QUELQUES COLLABORATIONS EN 2022

Gregoire C, Spinelli L, Villazala-Merino S, Gil L, Holgado MP, Moussa M, Dong C, Zarubica A, Fallet M, Navarro JM, Malissen B, Milpied P, Gaya M. **Viral infection engenders bona fide and bystander subsets of lung-resident memory B cells through a permissive mechanism.** *Immunity.* 2022 Jul 12;55(7):1216-1233.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2022.06.002.

Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P, Iacoboni G, Khan C, Wróbel T, Offner F, Trněný M, Wu SJ, Cartron G, Hertzberg M, Sureda A, Perez-Callejo D, Lundberg L, Relf J, Dixon M, Clark E, Humphrey K, Hutchings M. **Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma.** *New England Journal of Medicine.* 2022 Dec 15;387(24):2220-2231. doi: 10.1056/NEJMoa2206913.

Cording S, Lhermitte L, Malamut G, Berrabah S, Trinquand A, Guegan N, Villarese P, Kaltenbach S, Meresse B, Khater S, Dussiot M, Bras M, Cheminant M, Tesson B, Bole-Feysot C, Bruneau J, Molina TJ, Sibon D, Macintyre E, Hermine O, Cellier C, Asnafi V, Cerf-Bensussan N; **CELAC network.** **Oncogenetic landscape of lymphomagenesis in coeliac disease.** *Gut.* 2022 Mar;71(3):497-508. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322935.

Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C, Choquet S, Martinez-Calle N, Preston G, Ahearne M, Schorb E, Moles-Moreau MP, Ku M, Rusconi C, Khwaja J, Narkhede M, Lewis KL, Calimeri T, Durot E, Renaud L, Øvlisen AK, McIlroy G, Ebsworth TJ, Elliot J, Santarsieri A, Ricard L, Shah N, Liu Q, Zayac AS, Vassallo F, Lebras L, Roulin L, Lombion N, Manos K, Fernandez R, Hamad N, Lopez-Garcia A, O'Mahony D, Gounder P, Forgeard N, Lees C, Agbetiafa K, Strüßmann T, Htut TW, Clavert A, Scott H, Guidetti A, Barlow BR, Tchernonog E, Smith J, Miall F, Fox CP, Cheah CY, El Galaly TC, Ferreri AJM, Cwynarski K, McKay P. **Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients.** *Blood.* 2022 Apr 21;139(16):2499-2511. doi: 10.1182/blood.2021014506.

de Leval L, Alizadeh AA, Bergsagel PL, Campo E, Davies A, Dogan A, Fitzgibbon J, Horwitz SM, Melnick AM, Morice WG, Morin RD, Nadel B, Pileri SA, Rosenquist R, Rossi D, Salaverria I, Steidl C, Treon SP, Zelenetz AD, Advani RH, Allen CE, Ansell SM, Chan WC, Cook JR, Cook LB, d'Amore F, Dirnhofer S, Dreyling M, Dunleavy K, Feldman AL, Fend F, Gaulard P, Ghia P, Gribben JG, Hermine O, Hodson DJ, Hsi ED, Inghirami G, Jaffe ES, Karube K, Kataoka K, Klapper W, Kim WS, King RL, Ko YH, LaCasce AS, Lenz G, Martin-Subero JI, Piris MA, Pittaluga S, Pasqualucci L, Quintanilla-Martinez L, Rodig SJ, Rosenwald A, Salles GA, San-Miguel J, Savage KJ, Sehn LH, Semenzato G, Staudt LM, Swerdlow SH, Tam CS, Trotman J, Vose JM, Weigert O, Wilson WH, Winter JN, Wu CJ, Zinzani PL, Zucca E, Bagg A, Scott DW. **Genomic profiling for clinical decision making in lymphoid neoplasms.** *Blood.* 2022 Nov 24;140(21):2193-2227. doi: 10.1182/blood.2022015854.

BREVETS DÉPOSÉS EN 2022

Methods For The Treatment Of B-Cell Lymphoma. Rimailho L, Faria C, Dobano C, Araujo F, Laurent C, Pérez-Galán P, Garcia-Valero J, Ysebaert L. Deposit Nov 2022, pending (publication in May 2024).

Icosl : A New Diagnostic Marker And A New Therapeutic Target Using An Icos-Fc Construct In Peripheral T-Cell Lymphomas. Ortonne N, Giustiniani J, Decroos A. 2022. PCT/FR2022/051782

Cd81 as a biomarker and biotarget in T-cell malignancies. Giustiniani J, Ortonne N. 2022. EP22306545.9



05 OFFRE R&D



Bertrand NADEL
Directeur de CALYM

« Nous avons pour ambition de booster l'énorme potentiel d'innovation thérapeutique de CALYM en positionnant notre consortium en tant que task-force de rang mondial, incontournable dans la recherche translationnelle et clinique sur le lymphome, et ce dans un partenariat encore plus étroit avec le secteur privé où chacun est un acteur investi du progrès au bénéfice du patient. »

L'Institut Carnot CALYM propose **une offre de R&D unique dans le diagnostic et le traitement du lymphome, de l'identification de nouvelles cibles aux études cliniques internationales de phase 3 et au-delà...**

- Expertise et conseils sur toute la chaîne de valeur R&D
- Identification de nouvelles cibles
- Évaluation in vitro
- Études précliniques in vivo
- Essais cliniques de la phase 1 à la phase 4
- Validation et découverte de biomarqueurs

Plus de détails sur l'offre R&D de CALYM sur notre site internet : experts-recherche-lymphome.org/calym/accéder-a-loffre-de-rd/

RESSOURCES À DISPOSITION



Outils

CRISPR/Cas 9 : modèles, screen, barcoding
Single-cell : single-cell RNA-seq, CITE-seq, HYPERION, single-cell spatial transcriptomics
-omics : ATAC-seq, Chip-seq, WES, WGS, métabolomique, etc
Protéomique : Cytof, Multicolor FACS
ctDNA : MRD, prédictif



Modèles

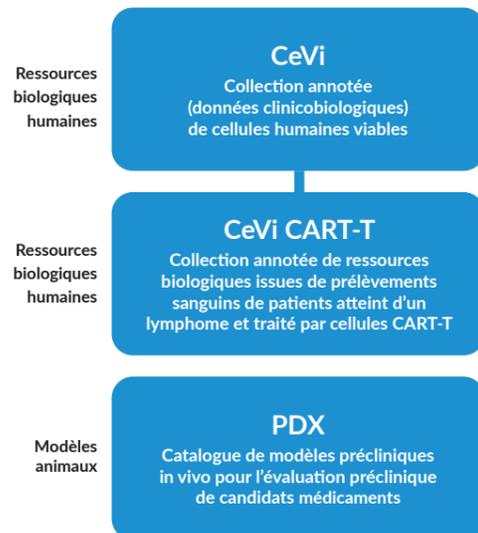
In vitro : 80+ lignées cellulaires établies, lignées primaires, lignées modifiées
Ex vivo : études fonctionnelles, PDX, co-culture, stroma, TME, modèles 3D, sphéroïdes, organoïdes
In vivo : souris syngéniques, KO/KI/Tg, xénogreffes, PDX, modèles résistants (R/G/RCHOP)
In ovo : modèle innovant de PDX d'embryon de poulet



“L'offre R&D de CALYM se construit pour répondre à un double enjeu. Premièrement, vis-à-vis de nos partenaires socio-économiques : maintenir l'état de l'art de nos compétences et outils, assurant un positionnement compétitif sur le marché. Deuxièmement, vis-à-vis des membres de notre Institut : fédérer et soutenir le développement de grands programmes sur des axes et sujets stratégiques en réponse à un besoin médical ou scientifique.”

Delphine SONDAZ
Directrice R&D de CALYM

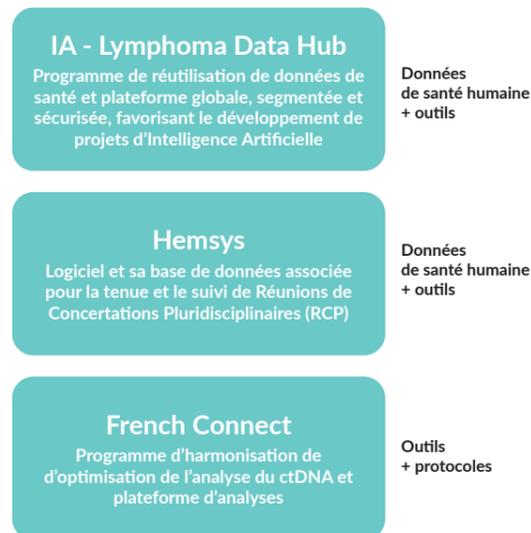
Collections biologiques



Les Retraites CALYM Think Tank Innovation (TTI)

Groupe transversal de cliniciens et chercheurs pour l'accélération de la transformation du portefeuille de prospects de CALYM vers des programmes de recherche cliniques de phases précoces

Plateformes



Collections & Bases de données

CeVi : ISO 9001, collection annotée de cellules viables et de fragments en Cryostor® >3 300 prélèvements de >2700 patients
CeVi CAR-T : ISO 9001, PBMC congelés et plasmas annotés, >1000 prélèvements, >200 patients
HEMSYS - Données de vie réelle : >31 000 patients, 60 000 passages en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire RCP
TENOMIC / LYSATOMIC : lymphomes T : 900+ patients
Bases de données biocliniques : >23 000 tumeurs, congelées, FFPE, TMA, sang, DNA/RNA, annotées, caractérisées, génotypées, phénotypes, immunotypées, WES, (sc)RNA-seq
Base de données imagerie : >20 000 patients



Plateformes

Think Tank Innovation : maturation des idées de projets
French Connect : analyse harmonisée du ctDNA : séquençage et analyse bio-informatique
Lymphoma Data Hub : plateforme d'exploitation de données massives en cloud computing
LYSA-IM : imagerie
LYSA-P : anatomopathologie
LYSA-Bio : biopathologie
Bioinformatique : pipelines, machine learning, IA

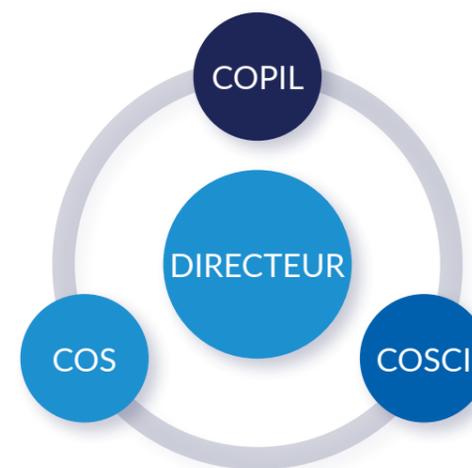


Maintien de la labellisation ISO 9001v2015

Dans le cadre du Label Carnot et pour répondre aux exigences de nos partenaires industriels et académiques, l'Institut Carnot CALYM inscrit ses activités dans une démarche d'amélioration permanente et de professionnalisation. Celle-ci s'illustre particulièrement dans le pilotage de la recherche partenariale et le pilotage en réseau de la collection CeVi. Ces activités sont certifiées NF EN ISO 9001v2015 sur ces périmètres.

Cette certification concerne l'équipe CALYM, le LYSARC et les 17 équipes de recherche du consortium. Elle participe au renforcement de l'attractivité et de la confiance des partenaires et des financeurs. Elle traduit également l'engagement fort des membres de l'Institut à apporter une réponse R&D adaptée sur la forme et sur le fond aux besoins exprimés par les acteurs socio-économiques du domaine du lymphome.

Cette certification qualité a été décernée par Euro-Quality System.



06 GOUVERNANCE FORTE ET ÉQUIPE OPÉRATIONNELLE MULTIDISCIPLINAIRE

L'Institut Carnot CALYM est doté d'une **équipe opérationnelle multidisciplinaire** et d'une **gouvernance à la fois forte et représentative de ses entités constituantes**, organisée autour d'un Directeur et de 3 comités (pilotage, orientation stratégique, coordination et évaluation scientifique).

ÉQUIPE OPÉRATIONNELLE

- Traitement et suivi des activités de R&D partenariale
- Équipe multidisciplinaire avec des fonctions scientifiques et des fonctions support
- 5 pôles : pôle R&D, pôle qualité, pôle juridique, pôle communication, pôle gestion financière

DIRECTEUR

- Large autonomie décisionnelle
- Propose orientations stratégiques, scientifiques et recherche partenariale
- Responsable mise en œuvre/budget
- Management équipe interne

COMITÉ DE PILOTAGE (COPIL)

- Président : Pr Guillaume Cartron
- Représentants tutelles
- Nomme Directeur
- Valide annuellement feuille de route et budget
- Évalue/facilite mise en œuvre stratégies PI & valorisation

COMITÉ D'ORIENTATION STRATÉGIQUE (COS)

- Personnalités monde industriel & académique
- Évalue bilan annuel, orientations & objectifs stratégiques
- Renforce compétitivité industrielle de la recherche au sein de CALYM

COMITÉ DE COORDINATION ET D'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE (COSCI)

- Représentants scientifiques des entités
- Équipe opérationnelle CALYM
- Forum scientifique
- Définit les actions scientifiques, structurales & technologiques financées par le ressourcement collaboratif



Actualités de l'équipe en 2022

3 RECRUTEMENTS AU SEIN DE L'ÉQUIPE OPÉRATIONNELLE



« L'Institut Carnot CALYM connaît une croissance dynamique de ses activités, ce qui nécessite un renforcement de nos équipes pour accompagner nos entités et partenaires

et maintenir notre professionnalisme, composante clef des instituts Carnot. Nous diversifions ainsi les profils de nos collaborateurs pour enrichir nos équipes et renforcer notre compétitivité. Cette diversité nous permet de répondre aux nouveaux défis de notre domaine, aussi bien technologiques que conceptuels, et d'offrir des solutions novatrices à nos membres et partenaires, renforçant ainsi notre position sur le marché de la recherche et de l'innovation. »

Delphine SONDAZ
Directrice R&D de CALYM

Trois collaboratrices de talent ont rejoint l'Institut Carnot CALYM en 2022 pour contribuer à accompagner, auprès des membres, la croissance de notre consortium. Ces recrutements concernent plusieurs activités de l'Institut : gestion de collections biologiques, coordination de projets précliniques collaboratifs et développement d'outils bioinformatiques.



Fayrouz BEN AMARA,
Chef de projets

Fayrouz est diplômée d'un Master professionnel en Biobanks and Complex Data Management à l'université Côte d'Azur depuis 2020. Après son Master, elle a effectué un stage de 6 mois auprès de l'Institut du Cancer de Montpellier et un autre en tant que stagiaire Assistant Responsable opérationnel de Biobanque à Cerba Research Montpellier. Depuis février 2022, Fayrouz Ben Amara a rejoint l'équipe CALYM au poste de chargée de projet collection biologique. Elle coordonne le réseau des centres de ressources biologiques contributeurs à la collection, gère les inclusions de nouveaux échantillons et les sorties de ces échantillons, le transport des échantillons. Elle est responsable de la réponse aux demandes de ressources biologiques des porteurs de projet, valide la faisabilité de la mise à disposition des ressources CeVi en fonction de leur disponibilité et collecte les données associées à l'échantillon. Fayrouz Ben Amara garantit également le respect des procédures liées à la gouvernance de la collection CeVi concernant les demandes d'échantillons aux membres du consortium. Elle soumet et participe à l'amélioration du Système de Management par la Qualité de la collection CeVi.



Laurie HERVIOU,
Responsable de projets

Titulaire d'un doctorat en biologie du cancer et en épigénétique de l'Université de Montpellier, Laurie a assuré le pilotage de projets de recherche pluridisciplinaires pendant plus de 6 ans. De l'Institut de Génétique Humaine à Montpellier (doctorante) au Memorial Sloan Kettering Cancer Center à New York (postdoctorante), elle a participé à l'identification et à la caractérisation de stratégies thérapeutiques innovantes dans le myélome multiple et le lymphome. En parallèle de ses missions de chercheuse, Laurie a cofondé la première association américaine fédérant et soutenant la diaspora de scientifiques français des États-Unis (D-Fi USA). Forte de ces expériences, elle a fait le choix de transitionner vers une carrière tournée autour de l'accompagnement de la recherche. Elle a occupé le poste de Coordinatrice Scientifique au sein de BEaCHILD, le premier Groupement d'Intérêt Scientifique français centré sur le développement et la réadaptation pédiatrique. Laurie a rejoint en septembre 2022 l'Institut Carnot CALYM, au sein duquel elle occupe le rôle de Responsable de Projets, accompagnant les chercheurs du consortium dans la mise en place de projets précliniques collaboratifs.



Lucie GOMES,
Biostatisticienne

Diplômée d'une double licence Biologie-Informatique en Île-de-France en 2021, Lucie est actuellement étudiante en deuxième année de Master de Bioinformatique à l'Université de Rouen. Au cours de son parcours, elle a réalisé un stage de quatre mois au sein d'une unité Inserm pour développer un pipeline de détection d'anomalies d'épissage dans un contexte de diagnostic de cancer solide. En septembre 2022, elle a rejoint l'Institut Carnot CALYM pour un contrat de 17 mois en tant qu'apprentie bioinformaticienne. Elle travaille sur le projet collaboratif French Connect, avec pour missions : développer des outils (bio)informatiques pour analyser des données de séquençages, développer un outil supervisé pour améliorer la détection des variants tumoraux lors du suivi de patients atteints de lymphomes et corréler les données de séquençages aux données biologiques.



07 RÔLE ACTIF DANS L'ÉCOSYSTÈME DE LA RECHERCHE

CALYM contribue activement au **réseau des Instituts Carnot** et entretient des **relations fortes avec de nombreux acteurs de la recherche en oncologie.**

- **Contribution active au réseau national des 39 Instituts Carnot** via une participation de CALYM aux groupes de travail et plénières, organisés par l'Association des Instituts Carnot, permettant la recherche de solutions, le partage d'informations et de bonnes pratiques en matière de communication, marketing stratégique, qualité, mise en place d'actions régionales, développement à l'international, gouvernance...
- **Lien étroit avec plusieurs cancéropôles français** dont le CLARA (Cancéropôle Lyon Auvergne-Rhône-Alpes) et le cancéropôle PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur)
- **Membre du consortium OncoStart**, initié en 2021, réseau réunissant 12 acteurs clés engagés dans la recherche et l'innovation contre les cancers et pour la promotion et le soutien à l'entrepreneuriat français en oncologie
- **Interaction forte avec les pôles de compétitivité français** en santé comme Medicen



« Le réseau des Carnot est le premier acteur de la recherche partenariale en France, avec 11 000 contrats de R&D industrielle et plus de 100 start-up de haute technologie lancées chaque année. Il fédère 35 000 professionnels au sein de 39 instituts labellisés par le Ministère de la Recherche, collectivement porteurs d'une mission clé : préparer l'avenir économique et industriel en accompagnant les entreprises dans leurs stratégies de différenciation par l'innovation. »

CALYM fait partie des Instituts Carnot ayant le plus fort volume de recherche partenariale dont, et c'est remarquable, une majorité à l'international. Son initiative de création d'un centre d'investissement académique, se donnant pour mission le développement de la recherche partenariale dans le domaine de l'oncologie-hématologie, vient de recevoir le trophée "Innovation Team Best Practices" décerné chaque année par le Club de Paris des Directeurs de l'Innovation aux équipes qui incarnent le mieux l'innovation dans tous les secteurs et dans toutes les organisations : une nouvelle preuve de son excellence et de son dynamisme ! »

Jean-Denis MULLER
Directeur de l'Association des Instituts Carnot

CO-ORGANISATION PAR CALYM ET LA FITC DU 1^{ER} WORKSHOP SUR LA THÉRAPIE CELLULAIRE ADOPTIVE

L'Institut Carnot CALYM s'est associé à la FITC (Société Française d'Immuno-Thérapie du Cancer) pour organiser la première édition du workshop "Challenges and opportunities in the field of Adoptive Cell Therapy", un événement visant à rassembler les acteurs et experts européens de la recherche fondamentale et translationnelle dans le domaine de la thérapie cellulaire immunitaire adoptive appliquée au traitement des cancers.

Nous avons fait le choix d'un format de type workshop afin de promouvoir les discussions et les interactions lors des deux plénières proposées axées sur :

- l'amélioration de l'efficacité des CAR-T dans les tumeurs solides et les mécanismes de résistances et de toxicité dans les tumeurs hématologiques
- les possibilités de transférer des produits cellulaires depuis les phases de développement précliniques jusqu'en essais cliniques académiques

En plus de ces plénières, une session d'une dizaine de présentations orales a été organisée.

Fort du succès de la première édition, cet événement sera reconduit en 2023.



1^{ère} édition

 > 80 participants

 14 intervenants
venus d'Europe
et des États-Unis



02 Bilan 2022 et objectifs de croissance



“I greatly enjoyed participating in the COS session in May. The current status as well as future plans for CALYM were very thoroughly and clearly articulated. They are rigorous, forward-thinking, and seem to me likely to generate the necessary growth.”

Philippe ARMAND
Chief, Division of Lymphoma, Oncologist
Dana-Farber Cancer Institute à Boston
Membre du Comité d'Orientation Stratégique

01 CROISSANCE CONTINUE AU SERVICE DES PATIENTS

Depuis sa création en 2011, CALYM a démontré ses capacités à répondre efficacement aux besoins des industries de la santé avec une croissance continue de ses recettes de recherche contractuelle bilatérale avec les entreprises.

Chiffre d'affaires
> 30M€ depuis 3 ans
Résultat x3
en 10 ans

CALYM, INITIATEUR DE PROJETS COLLABORATIFS DE GRANDE ENVERGURE

CALYM entretient des relations fortes avec de nombreux acteurs de l'immunoncologie afin de mener des projets ambitieux. L'alliance entre CALYM et Inserm Transfert en est une illustration.

« Inserm Transfert œuvre depuis plus de 20 ans à détecter les innovations issues de l'Inserm et de ses partenaires académiques, les protéger et les valoriser jusqu'à ce qu'elles puissent être transférées vers des acteurs industriels ou des investisseurs qui sauront les transformer en produits thérapeutiques, traitements et diagnostics.

Il était évident que les équipes d'Inserm Transfert et l'Institut Carnot CALYM s'associent en synergie, afin de mettre en place des conditions de collaboration ambitieuses entre les équipes de recherche d'excellence reconnue mondialement sur le territoire national et des partenaires industriels dans le domaine du Lymphome.

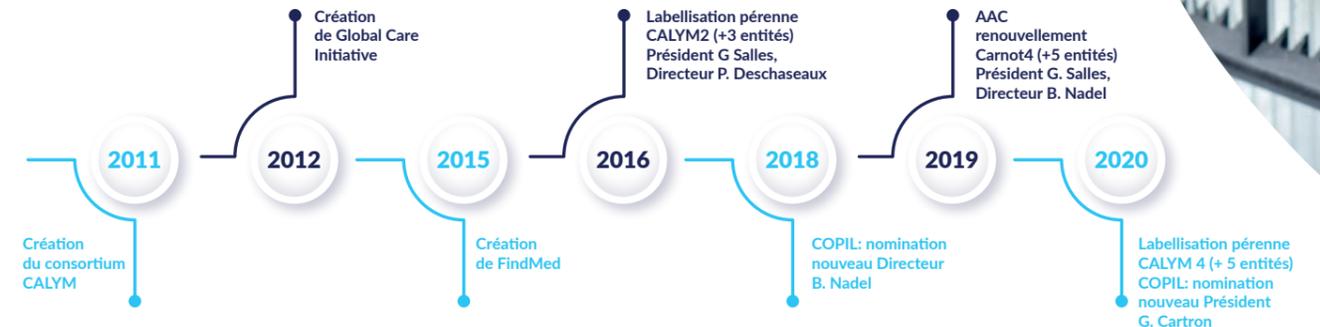
Ce travail en commun a permis la réalisation de programmes de recherche collaborative d'envergure avec des acteurs tels que BMS et AstraZeneca, qui permettent d'améliorer la compréhension et le traitement des lymphomes afin de faire émerger des solutions thérapeutiques innovantes qui auront un impact sur la vie des patients atteints de cette pathologie.

Nous sommes fiers de cette alliance. »

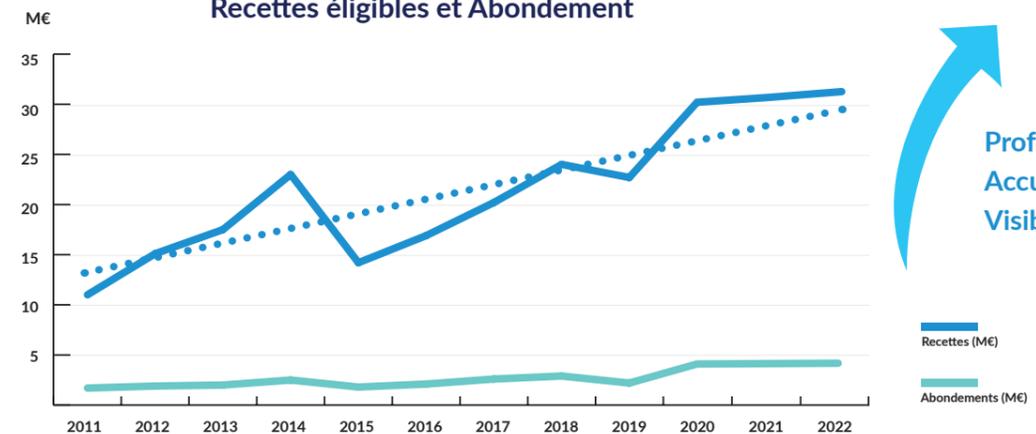
Pascale AUGÉ
Présidente du Directoire d'Inserm Transfert
Membre du COPIL de CALYM

02 BILAN DE 12 ANNÉES EN TANT QU'INSTITUT CARNOT SANTÉ

Renouvellement du label Carnot en février 2020



Recettes éligibles et Abonnement



Professionalisation
Acculturation
Visibilité

UTILISATION DE L'ABONDEMENT CARNOT EN 3 AXES

- Une première part de l'abondement Carnot est accordée au **financement d'actions de ressourcement scientifique**. Celles-ci permettent de structurer l'offre R&D à travers la construction de grands programmes transversaux structurants à fort potentiel de valorisation (collections biologiques, bases de données, outils et modèles précliniques transversaux et de sites) fédérant les expertises et savoir-faire des membres de CALYM. Les actions de ressourcement scientifique permettent de développer la compétitivité scientifique et technologique « state-of-the-art » des équipes de l'Institut et ainsi leur attractivité partenariale.
- Une seconde part de l'abondement Carnot est dédiée à la **mise en œuvre d'actions de professionnalisation et de développement de partenariats socio-économiques**. L'investissement en professionnalisation permet de hisser les interactions et savoir-faire de CALYM

aux standards industriels requis par le label Carnot et permet le déploiement du plan stratégique de croissance. Il permet en outre de coordonner et fédérer les activités, les compétences et l'offre R&D des 19 entités constitutives et leurs tutelles. Enfin, cet investissement permet d'acculturer tous les acteurs de la recherche partenariale (scientifiques, cliniques, opérationnels et industriels) aux bonnes pratiques requises à la collaboration bilatérale entre le secteur académique et le monde socio-économique.

- Une troisième et dernière part de l'abondement Carnot concerne les **actions d'intégration au dispositif Carnot**.

ACTIONS FINANÇÉES PAR L'ABONDEMENT 2022



36,30 % actions de ressourcement scientifique

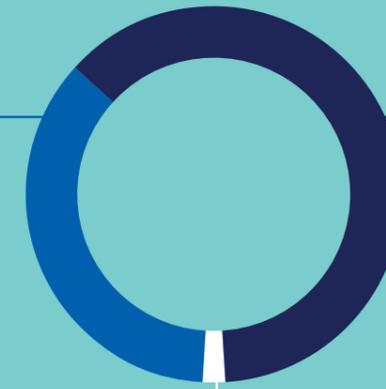
Les actions de ressourcement scientifique permettent de renforcer l'offre R&D du consortium, dans l'objectif d'améliorer son attractivité et sa compétitivité vis-à-vis de nos partenaires sociaux économiques. Les résultats attendus sont l'augmentation quantitative et qualitative de nos partenariats industriels et une contribution continue à la croissance de notre Institut. Le ressourcement scientifique repose sur 2 grands piliers :

1. Structurer l'offre R&D à travers la construction de grands programmes transversaux à fort potentiel de valorisation fédérant les expertises et savoir-faire des membres de l'Institut (collections biologiques, bases de données, outils et modèles précliniques transversaux et de sites).

- Poursuivre la construction du **logiciel « Hemsys »** de RCP et la structuration de données de santé associées
- Poursuivre la construction de la **plateforme « French Connect »** d'harmonisation des méthodes de suivi et d'identification moléculaire des tumeurs à travers l'analyse du ctDNA
- Poursuivre le développement du **Lymphoma Data Hub (LDH)**, **datalake** permettant la centralisation et l'exploitation de données massives de santé pour la réalisation de projets de **recherche en IA**
- Poursuivre la construction et enrichissement de la **collection biologique et base de données adossée à la cohorte épidémiolo-biologique « REALYSA »** de patients traités en vraie vie.
- Poursuivre la **structuration et l'harmonisation des données d'imagerie métabolique (TEP)**, aujourd'hui non-interopérables. L'imagerie métabolique est un domaine extrêmement prometteur, notamment dans le suivi et l'accompagnement de patients bénéficiant de la révolution thérapeutique des CAR-T, et bénéficie d'une expertise française internationalement reconnue en hématologie. La mise en place de pratiques harmonisées d'imagerie permettra un positionnement partenarial compétitif dans l'un des plus gros marchés actuels de la santé
- Poursuivre la construction de la **base de données adossée à la cohorte « LYSATOMIC »** de patients atteints de lymphomes T, dont le pronostic est particulièrement sombre, et correspondant à un besoin médical urgent. Les lymphomes T sont rares et la structuration de la collection LYSATOMIC la propulsera comme une ressource exceptionnelle de l'offre R&D du consortium, avec une forte attractivité partenariale anticipée

2. Développement de l'attractivité partenariale des entités du consortium

- Investir dans un **programme de soutien des études ancillaires** pour développer l'articulation de la recherche biologique dans la progression sur l'échelle TRL de la chaîne de valeur du développement des innovations. Les preuves de concepts (PoC) biologiques réalisées sur les échantillons et données issus des essais cliniques partenariaux permettent de rationaliser chez l'homme les mécanismes in vivo impliqués dans les innovations thérapeutiques testées, favorisant le design de nouveaux essais cliniques partenariaux, jusqu'aux essais à visée d'enregistrement auprès des autorités de santé EMA/FDA
- Soutenir et assurer le **renouvellement et le développement des compétences scientifiques et technologiques de pointe du consortium**, apportant une création de valeur partenariale/compétitive avec un fort potentiel de ROI. Les PoC, brevets, modèles précliniques et développements technologiques issus de la maturation des projets soutenus dans ces actions seront suivis et accompagnés dans l'offre R&D à travers l'activité Business Development de l'équipe CALYM



61,95 %

du montant seront affectés à la mise en œuvre d'actions de professionnalisation, de développement de partenariats socio-économiques

1,75 %

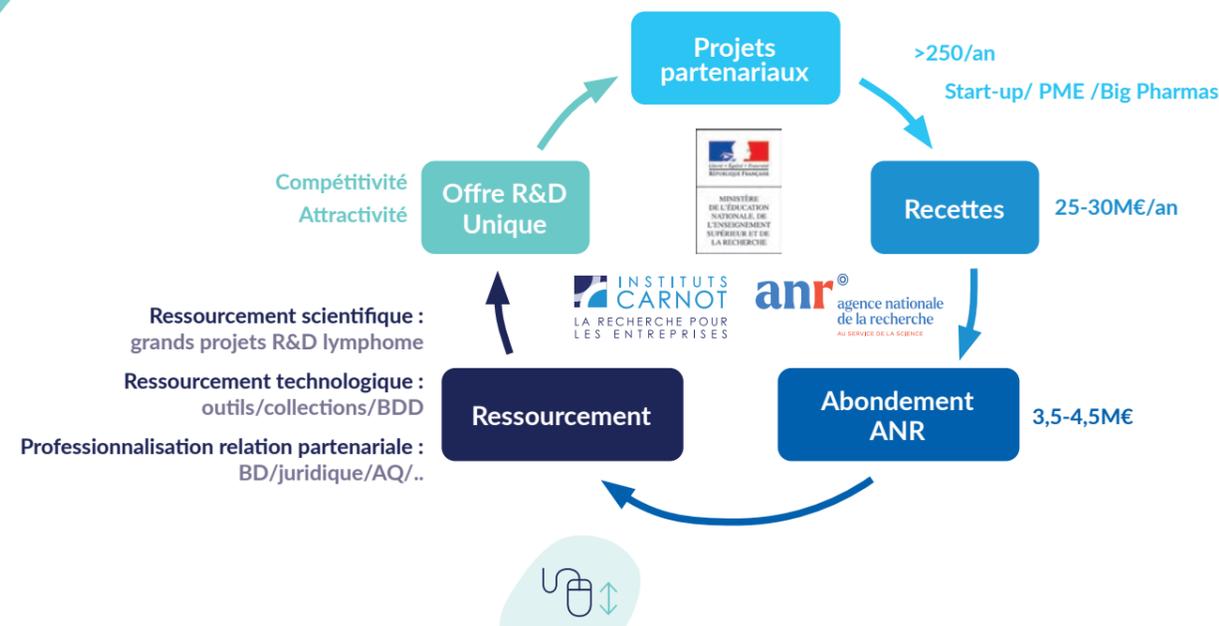
du montant sera dédié aux actions d'intégration au dispositif Carnot

A travers l'apport de compétences métiers, l'investissement en professionnalisation permet de hisser les interactions et savoir-faire de l'institut Carnot CALYM aux standards industriels requis par le label Carnot, et de mettre en œuvre notre plan stratégique de croissance. Il permet en outre de coordonner et fédérer les activités, les compétences, et l'offre R&D des 19 entités constitutives et leurs tutelles, et d'accueillir tous les acteurs de la recherche partenariale (scientifiques, cliniques, opérationnels, et industriels) aux bonnes pratiques requises à la collaboration bilatérale entre le secteur académique et le monde socio-économique. Les résultats attendus sont l'augmentation quantitative et qualitative de nos partenariats industriels et une contribution continue à la croissance de notre Institut.

- Poursuivre le **fonctionnement des pôles support** : Direction, Qualité, Communication, Juridique, Gestion financière, Réglementaire, Valorisation
- Propulser le **développement de l'activité partenariale du consortium à travers les activités des pôles R&D** : apporteur d'affaires (BD), management de projet (structuration, négociation, contractualisation et accompagnement, suivi des livrables et timelines), structuration de l'offre R&D, évaluation du montage et faisabilité des projets cliniques
- **Déploiement du plan stratégique de croissance CALYM 2030**. Sur la base de l'analyse du marché et du contexte économique, la Direction CALYM a présenté à son Comité d'Orientation Stratégique en 2022 plusieurs options de croissance. L'option retenue, permettant de s'inscrire dans l'ambition de doublement des recettes Carnot, implique une restructuration du consortium autour d'une entité juridique propre, ainsi que la mise en place d'un plan de diversification de son modèle économique. L'action de déploiement engagé dès Q4 2022, pose les fondations du plan stratégique de croissance permettant de doubler les recettes éligibles annuelles de l'Institut Carnot CALYM d'ici 2030

DISPOSITIF CARNOT VERTUEUX ET EFFICACE DE RECHERCHE PARTENARIALE

Le dispositif Carnot stimule le cercle vertueux de la croissance par la recherche partenariale.



03 OBJECTIFS DE CROISSANCE À L'HORIZON 2024



« Notre feuille de route repose sur une analyse régulière du marché européen et international en onco-immunologie et s'appuie sur le constat du virage stratégique important pris par nos partenaires industriels depuis quelques années. On constate en particulier une réduction, en France et en Europe, du nombre d'essais cliniques de phase 3, sur lesquels CALYM a historiquement bâti son modèle de croissance, au bénéfice d'essais de phases plus précoces construits sur un rationnel biologique fort. Nous devons prendre en compte ces évolutions en même temps que le développement de technologies émergentes telles que l'Intelligence Artificielle pour fixer un nouveau cap à notre consortium et regarder l'horizon s'éclaircir. »



Guillaume CARTRON
Président du Comité de Pilotage de CALYM depuis 2020

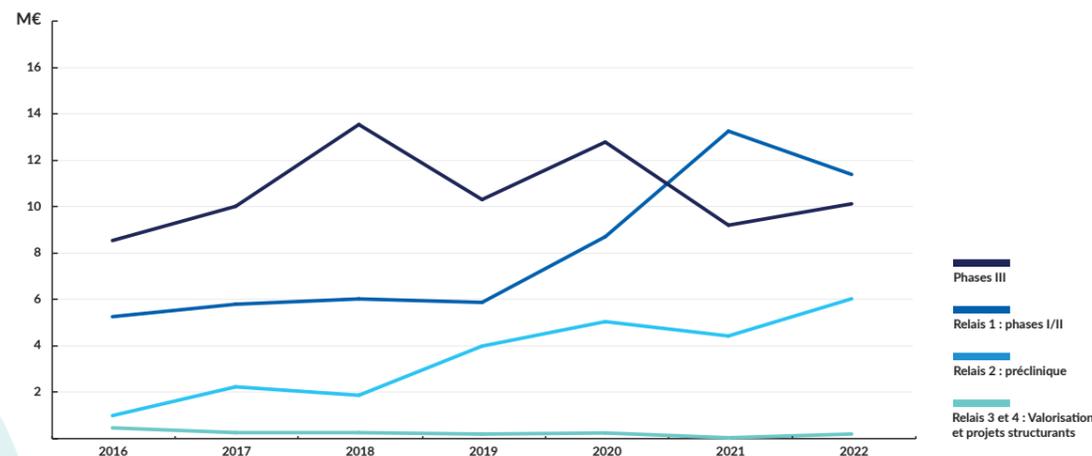
IDENTIFICATION DE 4 RELAIS DE CROISSANCE

Notre analyse du marché souligne les difficultés et les opportunités actuelles de notre environnement, que l'Institut a relevées à travers une **restructuration de son business model basée sur 4 relais de croissance** :

- **Relais 1** : Revenus tirés de contrats de recherche clinique liés aux phases 1/2
- **Relais 2** : Revenus tirés de contrats de recherche amont, translationnelle et préclinique
- **Relais 3** : Revenus tirés de la valorisation des bases de données/collections existantes
- **Relais 4** : Projets structurants d'investissement d'avenir (moyen/long-terme)

La mise en œuvre des actions-clés permettant l'activation de ces relais de croissance, initiée en 2019 et consolidée en 2020 et 2021, a permis de réaliser **une performance supérieure au prévisionnel qui conforte le choix stratégique de CALYM.**

Évolution des recettes contractuelles avec le monde socio-économique par relais de croissance



04 ACCOMPAGNER LA CROISSANCE CARNOT À 1 MD€ D'ICI 2030

La projection à 2030 pose des objectifs ambitieux, réalistes et mesurables, en cohérence avec l'analyse de l'environnement interne et externe de CALYM, en France et à l'international. **La réalisation des objectifs de l'Institut se déploie à travers un plan d'investissement à la hauteur de cette vision et des changements qu'elle induit.** Le plan stratégique de croissance CALYM 2030 implique une restructuration du consortium autour d'une entité juridique propre, ainsi que la mise en place d'un plan de diversification de son modèle économique.



« Nous sommes confiants dans notre capacité à répondre à ces enjeux et soutenir les ambitions stratégiques et socio-économiques du réseau Carnot, avec un objectif de doublement des recettes, conformément au projet de loi de finances pour 2021. »

Bertrand NADEL
Directeur de CALYM



Extrait du « Projet de loi de finances pour 2021 : Recherche et enseignement supérieur » (19 novembre 2020)

« Un véritable renforcement du dispositif doit conduire, à terme, à un taux fixe d'abondement de l'ordre de 30 % et non à un budget fixe, indépendant de l'effort partenarial des Carnot. Les Instituts Carnot estiment que cela leur permettrait de parvenir à un chiffre d'affaires de recherche partenariale à 1 milliard d'euros en 2030, contre 527 millions d'euros en 2019. Le rapporteur appelle donc le Gouvernement à doter davantage les Instituts Carnot dès 2021. »

03 Retour sur les temps forts et actions clés de 2022

01 CHRONOLOGIE DES TEMPS FORTS DE L'ANNÉE 2022



SIGNATURE D'UN CONTRAT COLLABORATIF AVEC DAIICHI SANKYO POUR LA RÉALISATION D'UNE ÉTUDE BIOLOGIQUE ASSOCIÉE À L'ÉTUDE VALYM*

Projet porté par K. Tarte sur le lymphome à cellules B en rechute/réfractaire, avec pour objectifs : biobanking et analyse par cytométrie en flux des cellules mononucléées du sang périphérique

* A Phase II Open-Label Study Evaluating Valmetostat Tosylate As A Single Agent In Patients with Relapse/Refractory B-Cell Lymphoma



RENCONTRE CALYM-JANSSEN 2022, EN MARGE DU CONGRÈS DE LA SFH

Échanges autour de 3 projets lauréats et de futures collaborations



CO-ORGANISATION PAR CALYM ET LA FITC DU 1^{ER} WORKSHOP SUR LA THÉRAPIE CELLULAIRE ADOPTIVE

+ de 80 participants, 14 intervenants venus d'Europe et des États-Unis

+ de détails à la page 19



PRÉSENCE DE L'ÉQUIPE CEVI AU CONGRÈS DES CENTRES DE RESSOURCES BIOLOGIQUES
Échanges sur diverses thématiques, les problématiques communes, les axes de travail...

JANVIER

FÉVRIER

MARS

AVRIL

MAI

JUIN

POURSUITE DE LA 2^{ÈME} SAISON DES REDTALKS, WEBINAIRES SCIENTIFIQUES DE CALYM SUR LE LYMPHOME

6 épisodes d'octobre 2021 à juin 2022, gratuits et disponibles en replay

+ de détails à la page 41



SOUTIEN DE ROCHE À PAPET24, PROJET DEEP LEARNING EN PARTENARIAT AVEC EURANOVA
Financement de parrainage pour ce projet ayant pour objectif : prédiction du risque de progression avant 2 ans pour les patients atteints de lymphome folliculaire, à partir des images de PET scan et lames d'anapath.



+ de détails à la page 39

PRÉSENCE ACTIVE DES MEMBRES DE CALYM AU CONGRÈS DE LA SFH
Diverses communications : présentations orales, posters et sessions d'actualités



Cette frise est interactive, vous pouvez en savoir plus en cliquant sur les différents événements.



RÉUNION DES 10 ANS DE CEVI, COLLECTION DE CELLULES VIVANTES DE LYMPHOME

Bilan des 10 premières années avec la réussite de nombreux projets, partage des apprentissages multiples, perspectives



SIGNATURE AVEC ROCHE D'UN NOUVEAU PARTENARIAT EN INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Partenariat avec un double enjeu : valider un algorithme de prédiction de la survie à 2 ans pour des patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules à partir des lames d'anapath et réfléchir à plus long terme à un pipeline de traitement de données utilisant la plateforme Lymphoma Data Hub de CALYM et les outils Roche

+ de détails à la page 39





Le projet Diagnostic Assistance of Lymphoma

ANNONCE DU LAURÉAT DE L'APPEL À PROJETS CALYM D'1 MILLIONS D'EUROS

Projet DIAL porté par P. Brousset et P. Gaulard, avec pour objectif : mettre en place une plateforme d'aide au diagnostic à partir des lames d'anapath pour les patients atteints de lymphomes diffus à grandes cellules et de lymphomes périphériques à cellules T

[+ de détails à la page 43](#)



1^{ERS} RÉSULTATS DU PROJET ILIA VALORISÉS AU CONGRÈS DE L'ESMO

Projet en collaboration avec la start-up Owkin avec pour objectif : développement de modèles de machine learning prédictifs dans le cadre du lymphome diffus à grandes cellules B



SESSION CALYM AUX JOURNÉES DU LYSA
+ de 450 participants réunis pendant 2 jours à Lille autour de la recherche sur le lymphome



LANCEMENT DE LA 3^{ÈME} SAISON DES REDTALKS, WEBINAIRES SCIENTIFIQUES DE CALYM SUR LE LYMPHOME

2 épisodes organisés en 2022 et d'autres à venir en 2023

[+ de détails à la page 42](#)



SIGNATURE D'UN PARTENARIAT STRATÉGIQUE ENTRE CALYM ET L'ÉDITEUR DE LOGICIELS EMBLEEMA

Objectif : apporter des solutions de recherche clinique de nouvelle génération, centrées sur le patient, aux acteurs de l'industrie de la santé pour accélérer l'innovation clinique

[+ de détails à la page 37](#)



JUILLET

AOÛT

SEPTEMBRE

OCTOBRE

NOVEMBRE

DÉCEMBRE

CREATION DE L'ADREP JALON DU PLAN STRATEGIQUE DE CROISSANCE CALYM 2030

Nouvelle structure qui deviendra gestionnaire de l'abondement Carnot à l'automne 2023 et des activités du consortium à compter du 1^{er} janvier 2024. Elle portera une re-labellisation ambitieuse répondant aux exigences de l'ANR dans le cadre du plan Santé Innovation 2030.

[+ de détails à la page 40](#)



AUDIT DE SUIVI ISO 9001V2015

Périmètres de l'audit : pilotage de la recherche partenariale et pilotage en réseau de la collection CeVi

[+ de détails à la page 14](#)



LANCEMENT DU PROJET CIELYM

Partenariat porté par C. Bezombes et C. Laurent, avec Incyte



LANCEMENT DU PROJET JOINT AI

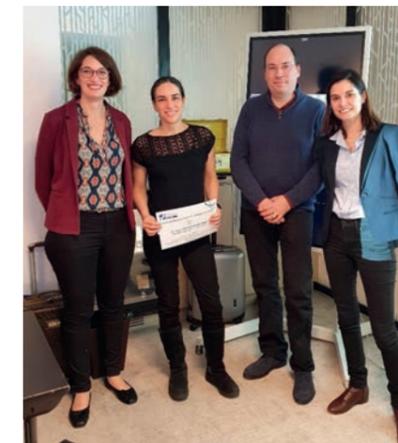
Partenariat porté par C. Laurent et G. Cartron, avec Roche



ANNONCE DES PROJETS LAURÉATS DE LA BOURSE CALYM-JANSSEN 2022

Projet TONSIL (Targeting irON Synergizes Ibrutinib Lymphoma) de S. Ovejero Merino
Projet TCD81TL (Targeting CD81 in T-cell Lymphomas) de J. Giustiniani et N. Ortonne

[+ de détails à la page 38](#)



200^{ÈME} PATIENT INCLUS DANS LA COLLECTION CEVI CAR-T, COLLABORATION CALYM ET CRYOSTEM

Nouveau jalon pour cette collection bioclinique annotée de ganglions et de sang issus de patients traités par CAR-T



Cette frise est interactive, vous pouvez en savoir plus en cliquant sur les différents événements.



02 FOCUS SUR LES AXES STRUCTURANTS DE L'OFFRE R&D

L'année 2022 a été marquée par des temps forts et actions-clés pour plusieurs programmes à fort potentiel de valorisation : la collection CeVi, la collection CeVi_CAR-T, le logiciel HemSys, la plateforme Lymphoma Data Hub pour les projets d'Intelligence Artificielle, le programme French Connect et le programme CALYM-PDX.

VALORISATION DE LA COLLECTION CEVI

CONSTAT :

L'analyse « state-of-the-art » des tumeurs dans leur microenvironnement (analyse fonctionnelle, analyse génomique en cellules uniques) nécessite de disposer de cellules viables de patients. Le conditionnement particulier permettant de congeler des cellules viables requiert une logistique complexe et coûteuse.

OFFRE DE CALYM :

L'Institut Carnot CALYM dispose depuis 2013 de CeVi, une collection annotée (données clinico-biologiques) de cellules humaines viables provenant de prélèvements lymphoïdes tumoraux (et non-tumoraux). 7 sites membres de l'Institut Carnot CALYM et CRB associés y contribuent. Cette collection est mise à disposition de manière prioritaire pour les projets partenariaux CALYM.

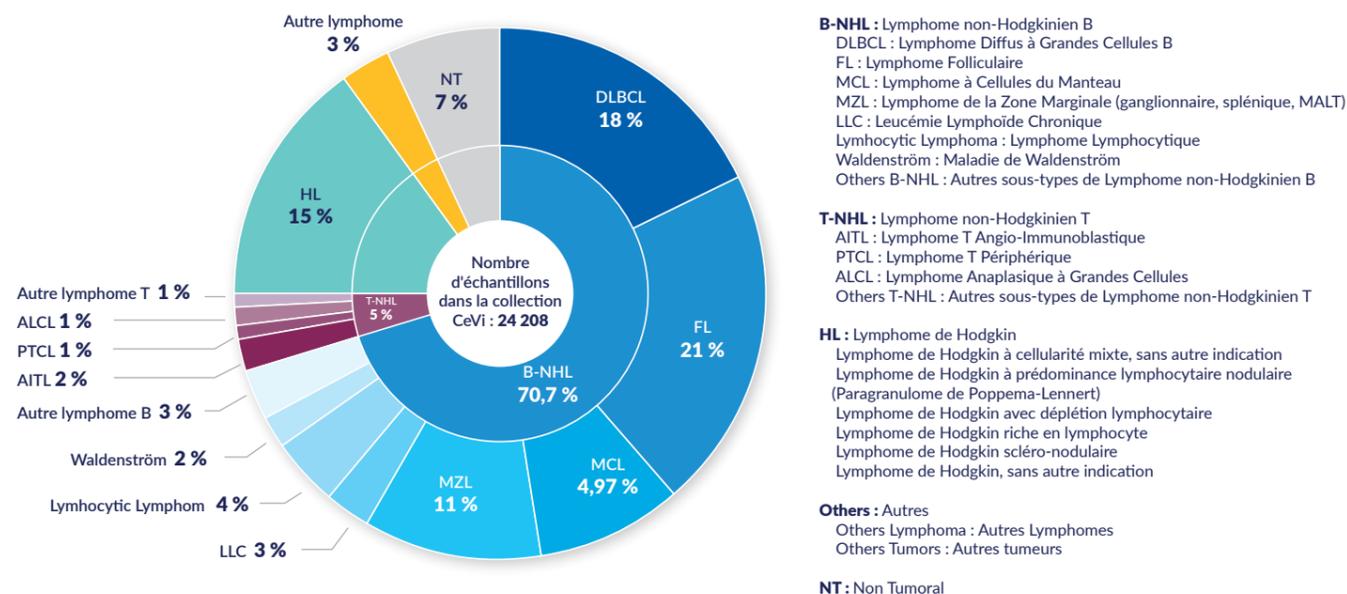
Par Fayrouz BEN AMARA



BILAN 2022 : > SUCCÈS DE LA COLLECTION

75 échantillons ont été mis à disposition dans le cadre de 8 projets partenariaux CALYM en 2022. Une hausse des demandes de 150 % a été constatée. Les requêtes proviennent de différents acteurs de recherche sur le lymphome et ces traitements : équipes académiques CALYM et hors périmètre CALYM, médecins du LYSA, groupes pharmaceutiques internationaux, jeunes entreprises innovantes françaises, sociétés de recherche contractuelle (CRO)...

Répartition des échantillons disponibles au 31/12/2022 selon le sous-type de lymphome



Exemples de partenariats industriels et académiques :

- ATLAS-seconde phase en partenariat avec BMS/Celgene (équipes Nadel/Roulland/Milpied)
- 2 projets en partenariat avec AstraZeneca (équipe Genestier)
- 2 projets en partenariat avec Diag2tec (équipe Moreaux)
- 1 projet en partenariat avec Sanofi (équipe Gaulard/Ortonne)
- 1 projet en partenariat avec le réseau ImCORE (équipe Laurent)
- 1 projet de recherche académique sur les organoïdes (équipe Genestier)



> RENFORCEMENT QUALITATIF ET QUANTITATIF

L'année 2022 nous a permis de continuer à travailler sur le projet d'optimisation des techniques de conditionnement des échantillons pour permettre l'inclusion de microbiopsies et faciliter l'intégration de centres supplémentaires dans le réseau : la congélation en milieu CryoStor® (étude de faisabilité, intégration en CRB, en laboratoire d'anatomopathologie et en CH périphériques aux plateformes CeVi). Depuis le deuxième semestre 2022, les centres CeVi ont commencé à inclure les premiers fragments cryopréservés en CryoStor® dans la collection CeVi.

Un travail particulier a été mené en 2022 avec le réseau CeVi qui a été fortement sollicité et a relevé le défi des mises à jour des données cliniques pour de nombreux projets nécessitant des données plus exhaustives. Les échantillons associés à ces données continuent de gagner en valeur et en pertinence ouvrant de nouvelles perspectives de recherche.

> CONSOLIDATION DES LIENS AVEC L'ÉCOSYSTÈME

Le programme de mise en banque d'échantillons de patients REALYSA (plateforme épidémiologique en vie réelle des lymphomes en France à visée pronostique) s'est poursuivi. Les échantillons sont traités sur les plateformes CeVi des sites de Lyon et Toulouse (n > 300 échantillons disponibles).

PERSPECTIVES 2023 :

Les réflexions initiées en 2022 sur la valorisation spécifique d'échantillons afin de pouvoir développer des modèles PDX de ces échantillons ultra-annotés se poursuivront en 2023. De même, la fréquence des échantillons longitudinaux d'un même patient inclus dans plusieurs protocoles ou cohortes augmente. Le travail minutieux des centres pour inclure ces échantillons et les annotations associées enrichissent la collection et les idées de projets de recherche.

Le succès de la collection en 2022 et son renforcement, à la fois quantitatif et qualitatif, laissent présager de nouvelles perspectives de recherche et partenariats en 2023.

> 3 000 prélèvements



2 700 patients



11 000 tubes de ~10M cellules



DÉVELOPPEMENT ET VALORISATION DE LA COLLECTION CEVI_CAR-T

CONSTAT :

Depuis la mise sur le marché des traitements par CAR-T cells (cellules T à récepteur antigénique chimérique), la prise en charge des patients n'a eu de cesse de s'améliorer pour prévenir et traiter les potentielles toxicités difficiles à anticiper. De nombreuses questions liées au fonctionnement de ces thérapies restent malgré tout en suspens (rechutes, toxicités, métabolisme...). **La compréhension de l'efficacité des CAR-T, de leur mécanisme d'action et de leurs limites est un point majeur d'investigation clinico-biologique.**

OFFRE DE CALYM :

L'Institut Carnot CALYM développe depuis 2019 la collection CeVi_CAR-T, une collection bioclinique annotée de ganglions et de sang issus de plus de 250 patients traités par CAR-T (lymphomes, hors essais cliniques). Créée en collaboration avec le réseau CRYOSTEM, cette collection permet aux équipes de recherche de disposer du matériel nécessaire à ces nouveaux projets et de bénéficier d'annotations fiables grâce aux liens avec le registre de données DESCAR-T.

La collecte de ganglions et de sang périphérique, via des procédures mises en place par CALYM et CRYOSTEM est réalisée dans des centres de ressources biologiques certifiés NFS96-900 pour le traitement et stockage des échantillons et le pilotage du réseau bénéficie de la certification ISO9001V2015 de CALYM et CRYOSTEM. Cinq centres CeVi participent à cette collecte : CHU Rennes - Pontchaillou, l'Institut Universitaire Cancérologie Toulouse Oncopôle, le CHU de Montpellier, le Centre Hospitalier Lyon Sud/Hospices Civils de Lyon et l'Institut Gustave Roussy.

BILAN 2022 :

> ÉVOLUTION DES CRITÈRES D'INCLUSION
Le début de l'année 2022 a été marqué par une **évolution des critères d'inclusion afin d'enrichir la collection en patients atteints de Lymphome du manteau, de Lymphome folliculaire traités par un CAR-T bénéficiant d'une ATU ou de patients pour lesquels un ganglion a déjà été banqué dans CeVi.**

> DÉVELOPPEMENT DE LA COLLECTION

Deux jalons importants ont été atteints en fin d'année 2022 :

- inclusion du 200^{ème} patient
- ouverture d'un nouveau centre collecteur : Service d'hématologie de Saint Louis associé au CRB Lariboisière

> 1^{ER} PROJET DE RECHERCHE

L'année 2022 a également été marquée par la suite du projet de recherche de Sylvain Lamure (CHU Montpellier) qui a analysé les métabolites de 90 patients CeVi/DESCAR-T. Les premiers résultats seront présentés lors des congrès 2023, sous forme de posters et présentations orales.

PERSPECTIVES 2023 :

La diversification de CeVi_CAR-T se poursuit pour répondre à de nouvelles questions, telles que l'étude des sous-types de lymphomes spécifiques (lymphome folliculaire bénéficiant d'ATU) ou l'étude du microbiote notamment au travers de la collecte de selles et d'urines. Dans l'environnement des CAR-T qui évolue vite, la collection va continuer à s'adapter aux nouvelles molécules, aux nouvelles questions scientifiques. **La phase de valorisation active est en cours avec le premier projet de recherche et le suivi des idées de projets.**



CeVi
CELLULES VIVANTES
DE LYMPHOMES
INSTITUT CARNOT CALYM



1 075
prélèvements
sanguins



5 406
aliquots
de plasma

2 053
aliquots
de cellules viables

206
patients inclus
à la fin de
l'année 2022



10 %

pour lesquels
les cinétiques
sont pairées avec
un ganglion au
diagnostic ou
à la rechute
(cellules dissociées
ou conditionnées
en CryoStor®)

ÉVOLUTION ET VALORISATION DU LOGICIEL HEMSYS

CONTEXTE :

CALYM a repris la propriété et la gestion du logiciel HemSys, développé par le Pr Roch Houot. Depuis 2012, ce logiciel et la base de données associée, permettent la tenue et le suivi de Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) en Hématologie. Avec plus de 100 hémopathies malignes et bénignes différentes, >31 000 patients et 60 000 passages en RCP, **HemSys est une base de données unique, riche d'enseignements dans le domaine de l'hématologie.**

OFFRE CALYM - IQVIA

La valorisation d'HemSys est réalisée en partenariat avec IQVIA, leader mondial sur le marché des données de santé. IQVIA met à disposition son expertise dans la gestion des données de santé pour permettre à tous les acteurs de ce marché d'avoir accès aux données issues de HemSys enrichies de l'expertise du réseau CALYM. Ce partenariat s'accompagne d'une prestation technique pour développer la nouvelle version de HemSys. Plusieurs aspects ont fait l'objet d'une refonte : ergonomie, sécurité et mise à jour des informations clés et des indicateurs médicaux. CALYM souhaite faciliter la gestion, la tenue des RCP et l'accès aux données pour des projets de recherche.



Par Emeline MOLLARET



BILAN 2022 ET PERSPECTIVES 2023 : > 1^{ER} PROJET DE RECHERCHE, PREUVE DE CONCEPT

Un **premier projet de recherche** a été réalisé avec un laboratoire pharmaceutique pour décrire une population touchée par une des hémopathies paramétrées dans HemSys. Cette preuve de concept a permis de soutenir un dossier de transparence auprès de la Haute Autorité de Santé et d'aider à la mise sur le marché d'un médicament innovant sur le territoire français.

> REFONTE INFORMATIQUE DU LOGICIEL HEMSYS

CALYM finalise la refonte informatique du logiciel HemSys. Objectifs : **mise en production de la nouvelle version en 2023 et déploiement sur le territoire national pour les établissements de soin, les groupes, les filières qui recherchent un outil de RCP simple, multi-sites, collaboratif et sécurisé.**





CENTRALISATION ET EXPLOITATION DES DONNEES DE SANTE DU CONSORTIUM : LYMPHOMA DATA HUB (LDH) ET INTELLIGENCE ARTIFICIELLE (IA)

CONTEXTE :

L'arrivée en force des approches d'Intelligence Artificielle en santé depuis quelques années a motivé une action de structuration au sein du consortium initiée en 2019. Il s'agit du programme LYS-IA qui a permis de développer plusieurs projets de recherche en Intelligence Artificielle et la plateforme technologique nécessaire à la réutilisation massive des données de santé au sein du consortium : le Lymphoma Data Hub (LDH). Cette plateforme certifiée HDS (Certification Hébergeurs de Données de Santé) permet aux membres de CALYM de disposer d'un outil cloud collaboratif sécurisé de collecte et d'analyse des données via un datalake et des machines virtuelles de forte capacité de calcul. L'objectif primaire est de permettre la réalisation de leurs projets de recherche académiques et partenariaux mettant en œuvre des approches d'Intelligence Artificielle.

BILAN 2022 :

> 1^{ÈRES} VALORISATIONS POUR LES PROJETS DE RECHERCHE EN IA

Le LDH a permis en 2022 de répondre à plusieurs projets de recherche partenariaux en IA, projets destinés à améliorer la compréhension des lymphomes et la prise en charge des patients atteints de lymphome depuis leur diagnostic jusqu'à leur suivi post-traitement. Ces projets sont menés par des équipes académiques membres de CALYM, en collaboration avec des partenaires privés spécialistes des approches d'IA et de la data science. Des premiers résultats ont été obtenus et valorisés lors de congrès en 2022 pour le projet ILIA (porté par Pr Camille Laurent et Pr Christiane Copie-Bergman, en partenariat avec Owkin) et le projet PAPET24 (porté par Dr Cédric Rossi, Dr Salim Kanoun et Pr Luc Xerri, en partenariat avec EURANOVA).

> VALIDATION DE L'ADÉQUATION DU LDH AUX BESOINS DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE

Les différents projets de recherche réalisés sur le LDH en 2022 ont permis de valider la robustesse de la plateforme. Ils ont démontré que le LDH est l'outil adapté et reconnu pour porter les projets de recherche intégrant l'exploitation de données de santé, via l'IA ou d'autres mécanismes de traitement de données.

> ÉLARGISSEMENT DES UTILISATIONS DU LDH

Le LDH supporte également la partie bio-informatique du programme French Connect. Dans ce cadre, le LDH permet la collecte des données génomiques de différents centres du consortium avant leur exploitation via des pipelines de traitement des données homogènes développés par des bio-informaticiens.

PERSPECTIVES 2023 :

L'objectif en 2023 sera d'étendre l'utilisation de la plateforme en poursuivant son développement, tant en termes de puissance que de fonctionnalités, afin de répondre aux évolutions des besoins des projets identifiés. Cela passera par différents programmes et projets de recherche :

- Intégration et structuration des données multimodales d'imagerie et données cliniques de différentes cohortes pour création de bases de données requêtables et interopérables
- Pré-traitement des images afin d'en extraire des informations pertinentes
- Développement d'outils algorithmiques pour la description ou la prédiction de modalités
- Enrichissement et transformation des données de santé
- Présentation enrichie des données grâce à des outils de visualisation innovants
- Création d'écosystèmes complets avec des partenaires publics et privés pour allier les différentes expertises requises
- Prise en compte des autres besoins du consortium

Ces enjeux vont nécessiter de faire évoluer la plateforme en optimisant son architecture, de l'intégration à la structuration des données de santé. Objectifs : faciliter l'exploitation des données de santé et ouvrir cette exploitation à des périmètres de réutilisation plus larges.

L'année 2022 a été l'année des premières réalisations, montrant la pertinence de la plateforme et de son utilisation. L'année 2023 sera l'année de la scalabilité, de la robustesse et de la flexibilité pour la plateforme LDH soutenant les projets d'IA et plus globalement, les projets basés sur l'exploitation des données de santé.



DÉVELOPPEMENT DU PROGRAMME FRENCH CONNECT

CONTEXTE :

Le programme French Connect (French Cooperative Network for ctDNA in lymphoma), porté et piloté par le Pr MH Delfau-Larue, a pour ambition d'harmoniser et d'optimiser l'analyse du ctDNA au sein des membres de l'Institut Carnot CALYM. L'objectif est d'apporter aux cliniciens un résultat concomitant de la réponse moléculaire du ctDNA et de la réponse métabolique au PET-SCAN, permettant une évaluation globale (métabolique et moléculaire) de la réponse au traitement. Le programme French Connect fédère 8 équipes multi-disciplinaires (Créteil, Dijon, Lille, Lyon, Nantes, Rennes, Rouen et Toulouse) impliquant des biologistes, des cliniciens, des pathologistes, des imageurs et des bio-informaticiens.

BILAN 2022 ET PERSPECTIVES 2023 :

> TEST DU PANEL DE GÈNES COMMUNS

Le panel de gènes communs défini par les membres du projet est testé avec différentes techniques utilisées dans les centres participants pour qualifier ces technologies en vue de l'harmonisation. Les données seront comparées pour s'assurer des performances d'analyse et de l'harmonisation des résultats.



> AVANCÉE DU PIPELINE BIO-INFORMATIQUE

Le pipeline bio-informatique avance. Il sera prêt en 2023 pour l'analyse de la cohorte d'échantillons issus du programme de données de vie réelles REALYSA, cohorte qui permettra de valider des éléments du projet French Connect : panel, technologies, pipeline, rendu harmonisé des résultats, suivi de cohorte... Rendez-vous fin 2023 !



DÉVELOPPEMENT D'UN CATALOGUE DE MODÈLES EXPÉRIMENTAUX PRE-CLINIQUES

CONTEXTE :

En raison du taux d'échec significatif des candidats médicaments au cours des phases cliniques, il est impératif de disposer d'un ensemble de modèles précliniques rigoureusement maîtrisés afin d'évaluer de manière prédictive l'efficacité des candidats médicaments chez l'homme. Afin de répondre à cet enjeu, plusieurs équipes de l'Institut Carnot CALYM ont développé un **ensemble de modèles précliniques rigoureusement maîtrisés**. Certains d'entre eux sont regroupés dans le programme CALYM-PDX.

BILAN 2022 :

> DÉVELOPPEMENT AVEC SUCCÈS D'UNE COLLECTION DE MODÈLES PDX

Lancé en 2020, le programme CALYM-PDX est une initiative regroupant des chercheurs translationnels et cliniques du consortium CALYM situés à Rennes, Lyon et Créteil, en collaboration avec le réseau inter-Carnot (Curie Cancer). La mutualisation des efforts lors de ce programme a permis de **constituer avec succès une collection de modèles PDX de lymphomes caractérisés et annotés**. Celle-ci inclut plusieurs sous-types de lymphomes tels que le lymphome folliculaire (FL), le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), le lymphome primaire du système nerveux central (PCNSL) et le lymphome angio-immunoblastique à cellules T (AITL).

Par Laurie HERVIOU



> TRAVAUX ET RÉFLEXIONS POUR PRÉPARER L'AVENIR

Les travaux et réflexions menés dans le cadre du programme CALYM-PDX ont porté notamment sur **l'établissement de procédures standardisées et l'harmonisation des pratiques de travail, le développement de modèles PDX, ainsi que leur caractérisation et leur annotation**. La collection permettra de développer des programmes de recherche partenariaux innovants visant non seulement à l'enrichir (caractérisation approfondie et modélisation d'autres sous-types de lymphome) et aussi à identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques associées à des biomarqueurs prédictifs.

PERSPECTIVES 2023 :

Le programme CALYM-PDX a permis d'initier une **réflexion plus large sur le recensement des modèles expérimentaux précliniques du consortium CALYM (PDX, organoïdes, in ovo, etc), qui sera mise en œuvre en 2023**. La création d'un catalogue répertoriant la richesse des ressources et expertises des membres de CALYM permettra d'accroître la visibilité des travaux réalisés au sein du consortium et de faciliter l'établissement de collaborations, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles opportunités pour le développement de thérapies plus efficaces destinées aux patients atteints de lymphomes.

03 FOCUS SUR LES PARTENARIATS

Fidèle à sa vocation d'Institut Carnot de développer la recherche partenariale innovante, véritable levier pour la compétitivité et la croissance des entreprises et l'économie, CALYM a poursuivi en 2022 sa stratégie de croissance et de partenariats d'envergure.

PARTENARIAT STRATÉGIQUE ENTRE CALYM ET L'ÉDITEUR DE LOGICIELS EMBLEEMA

Un partenariat stratégique a été signé en décembre 2022 entre CALYM et Embleema, éditeur de logiciels innovants pour les plateformes de données cliniques réglementaires axées sur le patient pour la médecine de précision. L'objectif de ce rapprochement est **d'apporter des solutions de recherche clinique de nouvelle génération aux acteurs de l'industrie de la santé pour accélérer l'innovation clinique**.

La recherche clinique en médecine de précision souffre actuellement d'un recrutement et maintien dans l'étude ardu des patients, de cadres de consentement peu clairs pour l'utilisation secondaire des données et d'un manque de normes réglementaires pour les thérapies multi-omiques.

La combinaison des capacités de classe mondiale de CALYM et d'Embleema apporte des solutions de R&D uniques aux promoteurs pour :

- un meilleur recrutement des patients
- le consentement et l'engagement des patients
- l'échange de données pleinement consenties et vérifiables et la production de preuves de qualité réglementaire

Embleema propose une gestion du consentement des patients renforcée par la blockchain pour les études cliniques et les études de suivi à long terme, ainsi que la génération de preuves de qualité réglementaire via sa plateforme big data et bio-informatique HIVE actuellement utilisée par la FDA (Food and Drug Administration) et par le CDISC (Clear Data. Clear Impact.) pour définir les normes de génération de preuves en matière de thérapie cellulaire et génique.

En apportant la confiance dans tous les aspects des données cliniques pour toutes les parties prenantes de l'écosystème de la R&D des médicaments, qu'il s'agisse des patients, des investigateurs, des chercheurs, des sponsors ou des régulateurs, le partenariat de CALYM et d'Embleema marque un point d'influence dans la R&D en médecine de précision. Il permet d'apporter des solutions technologiques fondamentales pour un meilleur engagement des patients et des échanges de données entièrement consentis et de qualité réglementaire, accélérant ainsi la disponibilité de nouveaux traitements contre le lymphome.



“Les patients sont au centre de tous les projets de recherche médicale. La transparence, la sécurité et l'accessibilité des données sont des préoccupations majeures. C'est un privilège de s'associer à Embleema pour construire la prochaine génération

de réseau de confiance centré sur le patient avec toutes les parties prenantes impliquées dans nos programmes de recherche.”



Emmanuel GOMEZ
Directeur Général ADREP



“Nous sommes très heureux de nous associer à CALYM et à son réseau de recherche clinique de classe mondiale dans le domaine du lymphome. En combinant nos capacités, nous serons en mesure d'accélérer la R&D et d'apporter plus rapidement de nouveaux remèdes aux patients souffrant de Lymphome.”



Robert CHU
PDG d'Embleema



INTELLIGENCE ARTIFICIELLE : POURSUITE DES PARTENARIATS

L'année 2022 a été marquée par la poursuite et la consolidation des projets de recherche partenariale autour de l'Intelligence Artificielle sur le Lymphoma Data Hub (LDH) avec l'obtention de premiers résultats.

• **Projet ILIA en collaboration avec la start-up française Owkin**

Ce projet, porté par le Pr. C. Laurent et le Pr. C. Copie-Bergmann, a été initié en 2020. Il vise à **développer et valider des modèles de Machine Learning prédictifs permettant la classification des tumeurs de Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) et la stratification des patients atteints.** Il s'appuie sur des lames d'histologie numérisées provenant d'essais cliniques du LYSARC.

Le travail d'Owkin en data science, aidé de l'expertise des médecins, a permis d'obtenir des résultats très encourageants sur le potentiel d'utilisation d'algorithmes de deep learning performants et explicables comme outil de pré-screening du réarrangement MYC à partir de lames HES afin de permettre l'identification de patients DLBCL à haut risque.

Les premiers résultats ont été présentés au congrès 2022 de l'ESMO (European Society for Medical Oncology) à Paris et une première publication des résultats est prévue en 2023.



• **Projet PAPET24 en partenariat avec la société européenne EURANOVA et soutenu par Roche**

Ce projet, porté par le Dr. C. Rossi, le Pr. L. Xerri et le Dr. S. Kanoun, a été initié en 2020. Il a pour objectif de **prédire le risque de progression avant 2 ans (POD24) pour les patients traités pour leur lymphome folliculaire (LF) d'après des données hétérogènes d'imagerie via des algorithmes de deep learning.**

Le projet a été soutenu en 2022 par un **financement de parrainage accordé par le laboratoire pharmaceutique Roche**, qui a vu un intérêt direct pour la prise en charge des patients.

Le travail d'Euranova en data science à partir des données de TEP scanner et de l'expertise des médecins a permis de démontrer la faisabilité de la prédiction de POD24 chez les patients atteints de LF à travers une approche de machine learning basée sur les radiomics et ce malgré la taille limitée des cohortes de travail.

Par Léa MARLOT



La performance encourageante et l'interprétabilité du modèle conforte la pertinence d'utilisation de cette approche. Des travaux supplémentaires sont en cours afin d'améliorer la performance du modèle et une approche multimodale sera également envisagée.

Le projet a été présenté aux Journées du LYSA à Lille en octobre 2022 et a été sélectionné pour une présentation de poster lors du congrès de l'ICML 2023 (International Conference on Malignant Lymphoma) à Lugano.



• **Nouveau partenariat avec Roche autour de l'Intelligence Artificielle**



Un nouveau partenariat avec Roche a été signé en 2022 pour permettre la mise en place d'un projet de recherche alliant enjeux technologiques et enjeux de recherche scientifique. L'objectif est double sur ce partenariat : **développer des algorithmes de prédiction de la survie à 2 ans pour les patients atteints de DLBCL à partir des lames d'histologie numérisées et développer une construction commune de traitement des données de santé en utilisant la plateforme Lymphoma Data Hub de CALYM et les outils de Roche.**



Les projets de recherche autour de l'IA ouvrent des perspectives partenariales prometteuses tant au niveau scientifique qu'au niveau technologique pour proposer des outils innovants et sécurisés pour le traitement et l'exploitation des données de santé.

BOURSE CALYM – JANSSEN 2022

Par Emeline MOLLARET



Pour la quatrième année consécutive, une bourse CALYM-Janssen a pu être mise en place. Des dossiers de très grande qualité ont été reçus.

Les deux projets lauréats en 2022 sont :

PROJET TONSIL (Targeting irON Synergizes Ibrutinib Lymphoma), **de Sara OVEJERO MERINO** (IGH / UMR 9002-CNRS, Montpellier)

Cibler l'homéostasie du fer en combinaison avec l'inhibition de BTK comme stratégie thérapeutique dans le lymphome diffus à grandes cellules (DLBCL) et le lymphome à cellules du manteau (MCL)

"Cette étude nous permettra de comprendre comment deux types de cancers du sang (lymphome diffus à grandes cellules B et lymphome à cellules du manteau) répondent au traitement par ibrutinib, un traitement classiquement utilisé et un nouveau médicament qui affecte le métabolisme du fer, appelé ironomicine. Nous analyserons les mécanismes moléculaires de la réponse des cellules de DLBCL et de MCL à l'ibrutinib et à l'ironomicine pour exploiter de nouvelles vulnérabilités de ces cancers à ces traitements."



PROJET TCD81TL (Targeting CD81 in T-cell Lymphomas) **de Jérôme GIUSTINIANI et Nicolas ORTONNE** (IMRB / INSERM U955, Créteil)

CD81, une possible nouvelle cible thérapeutique dans les lymphomes/leucémies T

"Nous souhaitons justifier une nouvelle thérapie basée sur nos données préliminaires obtenues avec l'utilisation d'un anticorps anti-CD81 pour induire la mort cellulaire des cellules T néoplasiques des lymphomes T périphériques (PTCL). Nous nous concentrons tout d'abord sur les lignées cellulaires du syndrome de Sézary (SS) et de la mycose fungoïde (MF), ainsi que sur d'autres lignées cellulaires de PTCL et sur des cellules T primaires fraîches de SS. Ce travail peut constituer une preuve de concept préclinique pour le traitement des patients atteints du syndrome de Sézary avec des anticorps anti-CD81, et pour d'autres PTCL exprimant le CD81. Nous pensons en particulier aux lymphomes T angio-immunoblastiques (AITL), pour lesquels nous avons développé des modèles PDX."



04 FOCUS SUR LA CRÉATION DE L'ADREP

L'Institut Carnot CALYM, dans le but de répondre aux enjeux majeurs du dossier de continuité du label Carnot 5 en 2024, a pris l'initiative de mettre en place une nouvelle structure juridique dénommée "ADREP" (Association pour le Développement de la Recherche Partenariale sur les pathologies lymphoïdes).

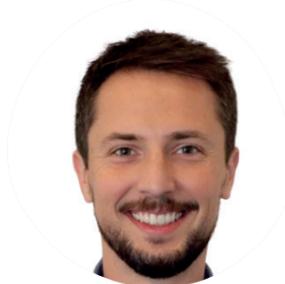
Cette association à but non lucratif a vu le jour en août 2022, grâce à l'impulsion de l'action ANR "CALYM2", bénéficiant d'un financement de 1,2 million d'euros. L'objectif principal de l'ADREP sera de gérer de manière optimale les ressources du consortium CALYM élargi, tout en opérant comme un centre d'investissement académique.

L'émergence de l'ADREP s'inscrit dans une démarche collaborative et partenariale, visant à renforcer les efforts de recherche sur les pathologies lymphoïdes. Cette nouvelle structure permettra de fédérer les compétences scientifiques et de favoriser la mise en place de projets de recherche ambitieux et innovants dans ce domaine essentiel en oncologie.

Avec son statut d'association loi 1901, l'ADREP démontre son engagement envers l'intérêt général, sa transparence, ainsi que sa volonté de contribuer activement à l'avancement des connaissances et des traitements dans le domaine des pathologies lymphoïdes. L'association s'efforcera également de promouvoir la collaboration entre les acteurs académiques, industriels et institutionnels, afin de maximiser l'impact de ses actions et de favoriser le transfert des avancées scientifiques vers le bénéfice des patients.

L'ADREP rejoindra l'Institut Carnot CALYM en tant que membre et contribuera à sa consolidation en tant que pôle d'excellence reconnu dans le domaine de la recherche biomédicale, avec une résonance significative sur l'amélioration des soins et la qualité de vie des patients atteints de pathologies lymphoïdes.

1^{ers} recrutements pour la construction de l'ADREP en 2022



Emmanuel GOMEZ,
Directeur Général

Emmanuel est titulaire d'un doctorat en pharmacie et d'un master 2 de recherche de l'Université de Lille ainsi que d'un executive MBA, HEC Paris. Fort de 8 années d'expérience dans l'industrie pharmaceutique, où il a occupé différents postes aux affaires médicales en France et au global, notamment chez Celgene, Emmanuel a rejoint l'Institut Carnot CALYM en 2019 pour soutenir la vision de professionnalisation de la relation partenariale public-privé initiée par la nouvelle Direction. Il devient en septembre 2022 le 1^{er} collaborateur de l'ADREP en qualité de Directeur Général.



Célia LOUKILI,
Directrice Administrative et Financière

Célia est diplômée d'un Master en Finance de Kedge Business School (ESC Bordeaux) où elle a suivi le parcours diplôme supérieur de comptabilité et de gestion. Après cinq années passées au sein du cabinet d'audit et commissariat aux comptes Deloitte, elle a ensuite occupé des postes à responsabilités au sein de groupes industriels internationaux tels que Loomis ou Hydro. Elle a rejoint l'équipe Institut Carnot CALYM en novembre 2022 en qualité de Directrice Administrative et Financière de l'ADREP.

05 FOCUS SUR LE SUCCÈS DES WEBINAIRES REDTALKS

L'Institut Carnot CALYM a organisé d'octobre 2021 à juillet 2022 la 2^{ème} saison des "Redtalks" des webinaires scientifiques sur le lymphome. Objectif ? Inviter à découvrir, à participer et à faire partie de la communauté de recherche sur le lymphome. Une 3^{ème} saison a débuté en novembre 2022.

Chiffres-clés de la 2^{ème} saison



6 speakers



742 inscrits

Webinaires gratuits
Langue anglaise
1^{er} jeudi de chaque mois à 18h
Disponibles en replay sur le site
Experts Recherche Lymphome

"Please keep on providing
such excellent talks"

"It was perfect!"
"These "red talks" are
a very nice idea !"

Programme, inscription et replays :

<https://experts-recherche-lymphome.org/calym/redtalks-la-serie-de-webinaires-scientifiques/>

SUITE ET FIN DE LA SAISON 2



3 février 2022

RedTalks #3

Circulating tumor DNA (ctDNA) and lymphoma

Dr. Davide Rossi, MD, PhD. Deputy head of Oncology Institute of Southern Switzerland and head of IOSI Bellinzona



RedTalks
A Series of scientific Webinars
by CALYM Institute





3 mars 2022

RedTalks #4



Could polatuzumab dethrone usual regimen for DLBCL patients?
Pr. Hervé Tilly, CLCC Henri Becquerel, Rouen



7 avril 2022

RedTalks #5



CAR-T cells: new targets and potential strategies for cancer patients
Pr. Michel Sadelain, MD, PhD Director, Center for Cell Engineering



7 juillet 2022

RedTalks #6



Application of PET scanning in B cell lymphoma
Pr. Judith Trotman, Head of the Department of Haematology at Concord Hospital, Sydney NSW Australia

1^{ÈRES} DATES DE LA SAISON 3



3 novembre 2022

RedTalks #1



The single-cell pathology landscape of diffuse large b cell lymphoma
Pr. Olivier Elemento, Directeur de l'Englander Institute for Precision Medicine & Directeur de l'Institute for Computational Biomedicine au Weill Cornell Medical College



1 décembre 2022

RedTalks #2



Targeting the common progenitor cell to cure follicular lymphoma
Pr. Jude Fitzgibbon, Vice President in Haematology Discovery at AstraZeneca

06 FOCUS SUR L'APPEL À PROJETS STRUCTURANTS D'1M€ PORTÉ PAR CALYM

Grâce au dispositif Carnot, CALYM a décidé de porter en interne un appel à projets structurants d'un montant d'un million d'euros. Objectif : stimuler l'émergence et la réalisation d'un programme stratégique d'avenir, innovant, multi partenarial, permettant un positionnement compétitif du consortium vis-à-vis de l'état de l'art et répondant aux besoins de nos partenaires industriels dans la recherche biomédicale et la prise en charge du lymphome.

« Le dispositif Carnot est un instrument unique, cercle vertueux d'investissement par et pour une communauté d'acteurs académiques, nous permettant de focaliser la relance économique au service du progrès biomédical. À travers la croissance induite et la professionnalisation de nos équipes, l'abondement Carnot nous permet aujourd'hui des investissements structurants très conséquents, véritables leviers de la recherche partenariale en France. Notre vision entrepreneuriale du dispositif Carnot intègre un retour sur investissement à moyen terme du projet lauréat, qui sera intégralement reversé à notre communauté pour rééditer la genèse de programmes innovants au bénéfice du patient »



Bertrand NADEL
Directeur de CALYM

PROJET LAURÉAT : DIAL, DIAGNOSTIC ASSISTANCE OF LYMPHOMA

Le projet DIAL est porté par le Pr Pierre Brousset (CHU Toulouse), en coordination avec le Pr Philippe Gaulard (CHU Créteil). Il s'agit d'un projet d'Intelligence Artificielle qui repose sur les expertises complémentaires de sept équipes de recherche académiques issues de centres français (IUCT-Oncopole, Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Hospices Civils de Lyon, Université de Toulouse / IRIT, CHU de Toulouse / CRCT, CHU de Dijon / LYMPHOPATH, CIRI / Inserm), le LABEX TOUCAN, l'Institut Carnot CALYM et un partenaire industriel, le laboratoire pharmaceutique Roche.

Le projet DIAL se focalise sur les lymphomes B diffus à grandes cellules et les lymphomes T périphériques, avec deux objectifs principaux :

- le développement d'une plateforme d'aide au diagnostic des lymphomes, basée sur des algorithmes de machine learning
- la prédiction du pronostic de réponse aux traitements et la découverte de nouveaux biomarqueurs et cibles thérapeutiques

Le projet DIAL fournira également une collection de données unique, accessible à l'ensemble du consortium (et des centres experts LYMPHOPATH), permettant ainsi d'améliorer les diagnostics et la précision de classification des lymphomes.

L'Institut Carnot CALYM et ses membres auront accès à la plateforme d'assistance diagnostique. L'objectif d'une solution commerciale est anticipé à 36 mois, le retour sur investissement généré permettant un cercle vertueux de nouveaux investissements pour les autres projets d'avenir du consortium.

« Grâce à DIAL, nous concevons des solutions originales dédiées à l'analyse qualitative d'images histopathologiques à des fins de diagnostic et de classification basée sur des algorithmes de machine learning et au développement de modèles multimodaux pour la prédiction du pronostic et la découverte de biomarqueurs. La plateforme DIAL fournira ainsi un outil robuste pour améliorer la précision de la classification des lymphomes. Cette plateforme aura également pour vocation à servir de « central pathology review platform » pour les essais cliniques sur les lymphomes. Une véritable avancée technologique et médicale dans la recherche médicale sur le lymphome. »

Pierre BROUSSET
Chef du service d'anatomopathologie à l'Institut Universitaire du cancer de Toulouse Oncopole
Investigateur principal du projet DIAL

“L'accompagnement par CALYM d'un projet en IA d'envergure comme DIAL constitue une réussite majeure de notre capacité d'anticipation des besoins du consortium.”

Bertrand NADEL
Directeur de CALYM



NOS TUTELLES



UNIVERSITÉ DE NANTES

