



Institut Carnot CALYM

Rapport d'activité 2020

L'INNOVATION PARTENARIALE
ET INDUSTRIELLE AU SERVICE
DE LA RECHERCHE SUR LE LYMPHOME



experts-recherche-lymphome.org/calym





Editorial

2020, une année particulière, bien entendu...

Tout avait pourtant bien commencé, avec le renouvellement de notre label Carnot pour un nouveau quadriennal. CALYM2020, un Institut Carnot toujours plus performant, avec une feuille de route tournée vers une croissance à 30M€ à 4 ans. Un pôle R&D en pleine activité, arrivé à maturation de ses missions d'apporteur d'affaires et de stratégies partenariales performantes d'open innovation. Une activité à plein régime nécessitant le recrutement de nouveaux collaborateurs, 2 responsables de projet de talent rejoignant notre équipe. Un objectif 2020 particulièrement ambitieux pour préparer l'avenir et tenir nos promesses vis-à-vis de Carnot, de l'ANR, du MESRI : être acteurs de la dynamique Carnot dans la relance de l'économie française au service du tissu socio-économique. Tenir nos promesses, aussi, surtout, vis-à-vis des membres de notre consortium, de nos tutelles et de nos patients : permettre à la connaissance d'être moteur du progrès médical. En nous tournant aujourd'hui vers nos réalisations de 2020 dans les conditions que nous avons tous subi avec la crise sanitaire, nous ne pouvons qu'exprimer collectivement un sentiment d'immense fierté, et je tiens ici à remercier l'ensemble des membres de notre Institut Carnot CALYM d'avoir su trouver les ressources pour se mobiliser. Imaginer, créer, collaborer, persister, repousser les limites, pour réussir mieux que jamais dans l'histoire de notre

consortium. Les chiffres parlent d'eux-mêmes, 30M€ atteints dès la première année. 3 contrat-cadres, 1 contrat d'open innovation, 2 contrats « CHICHE » avec les PME françaises sous l'égide de la filière santé FINDMED, des molécules candidates qui montent en TRL. Mais aussi une constante montée en compétence dans la relation partenariale avec le monde socio-économique (renouvellement de la certification NFEN ISO 9001v201), et la structuration collective de notre offre R&D (collections, bases de données) sur lesquels s'adosent nos grands projets d'avenir. Parmi eux, la construction d'un Data Lake et d'un Lymphoma Data Hub nous permettent de déployer le domaine de l'intelligence artificielle et du machine learning au sein de notre consortium. CALYM2020, c'est aussi notre nouveau président Pr Guillaume Cartron qui insuffle de nouvelles visions ambitieuses, un nouveau site internet promouvant notre notoriété et la visibilité Carnot, le Red Talk, un webinaire scientifique mensuel d'accès libre ancrant la compétence de notre consortium à l'international, ainsi qu'une extraordinaire densité de temps forts que je vous laisse découvrir dans ce rapport d'activité. 2020, une année particulière, donc, qui marque un virage majeur dans le déploiement d'un Institut Carnot sur le lymphome de premier rang mondial.

Bertrand Nadel,
Directeur de CALYM



Sommaire

Editorial	
Chiffres-clés 2020	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 20 entités membres	09
05 Offre R&D complète	11
06 Gouvernance forte et équipe opérationnelle multidisciplinaire	13
07 Rôle actif dans l'écosystème de la recherche	16

02 Bilan 2020 et objectifs de croissance	18
01 Croissance continue au service des patients	18
02 Bilan de 8 années en tant qu'Institut Carnot Santé	18
03 Objectifs de croissance à 4 ans	20
04 Accompagner la croissance Carnot à 1 Md€ à l'horizon 2030	21

03 Retour sur les temps forts et actions clés de 2020	22
01 Chronologie des temps forts de l'année 2020	22
02 Focus sur les axes structurants de l'offre R&D	26
03 Focus sur les partenariats	30
04 Focus sur le lancement des webinaires RedTalks	34



Ce sommaire est interactif



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



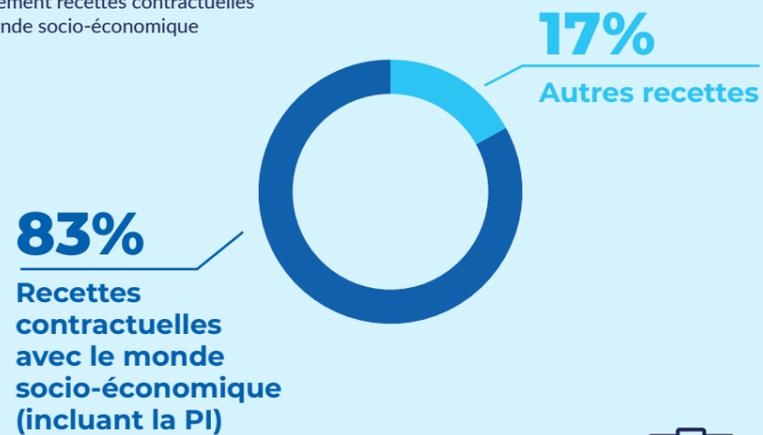
Chiffres-clés 2020



Recettes 2020

36 M€ (+25%* par rapport à 2019)

* Principalement recettes contractuelles avec le monde socio-économique



> 250 contrats actifs en portefeuille



> 1/jour Publications de rang A



> 120 BREVETS détenus en portefeuille,
16 BREVETS prioritaires déposés en 2020



20 Entités
18 laboratoires de recherche,
1 groupe coopérateur,
1 structure opérationnelle



Réseau de
400 Chercheurs,
500 Cliniciens,
120 Opérateurs
de recherche clinique

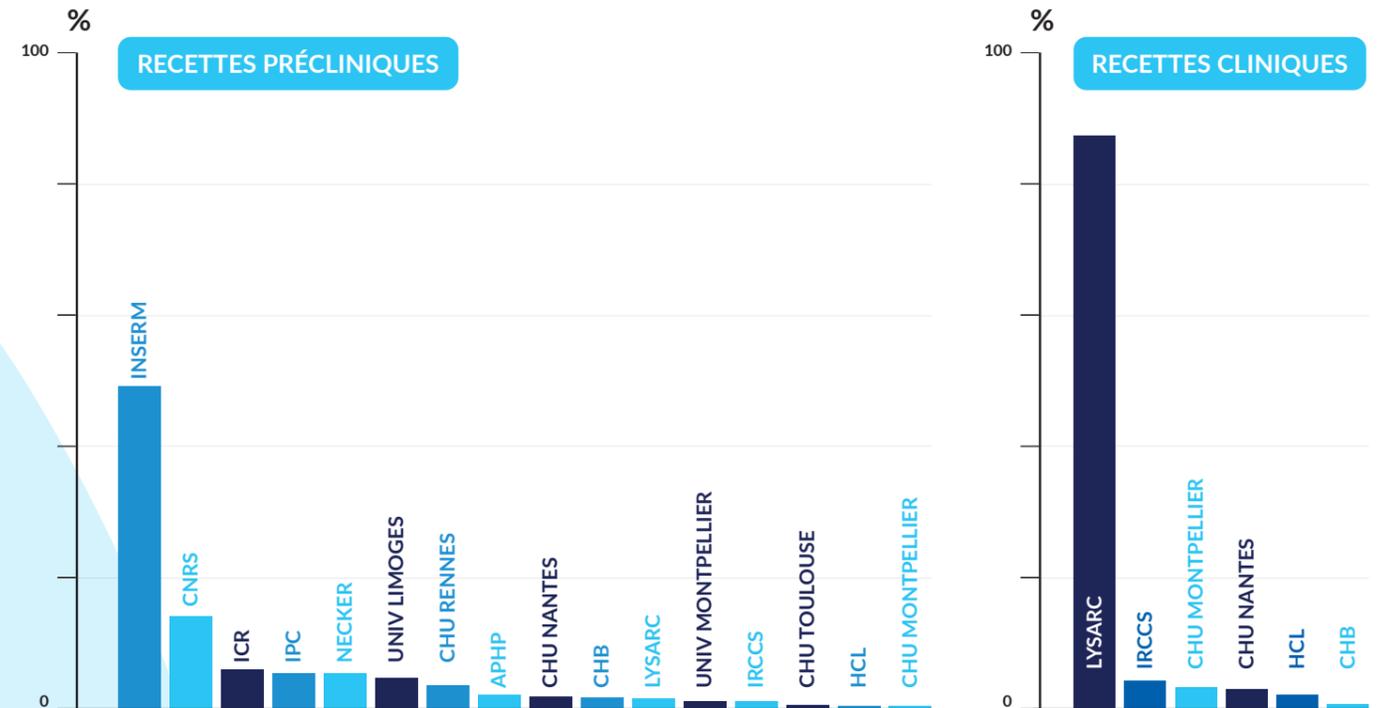


~ 400 ETPR
(Équivalent Temps Plein Recherche)

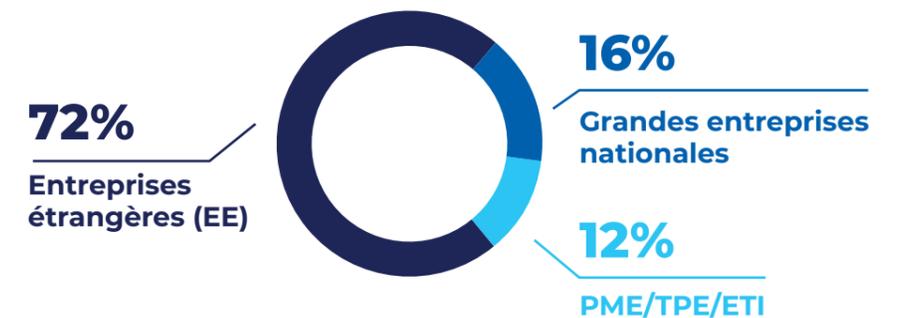


Détails des recettes contractuelles avec le monde socio-économique

Répartition par tutelles



Répartition par type d'entreprises



Top 5 partenaires en 2020



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
>18 000 nouveaux cas/an en France, 70 000 EU / 80 000 US

CLINIQUE

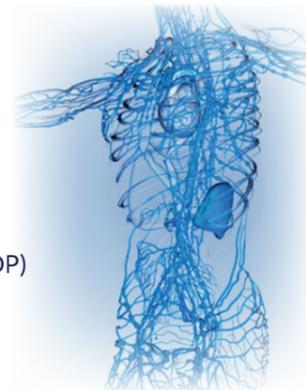
Amélioration prise en charge 2000 : **immunochimiothérapie** (R-CHOP)
Nouveaux succès à confirmer : **thérapie cellulaire** (CAR-T)

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



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 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)
Réduire 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.



Un réseau de laboratoires académiques d'excellence



Un groupe coopérateur de cliniciens «Key opinion leaders»



Une structure opérationnelle professionnalisée dédiée à la recherche clinique



La multidisciplinarité des expertises nécessaires à la mise en œuvre de ce continuum sont assurées par l'articulation de **20 entités** : un réseau de **18 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 20 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



Lancement d'un nouveau site internet

Sorti en septembre 2020, le nouveau site experts-recherche-lymphome.org regroupe les sites du Lysa, du Lysarc et de CALYM.

Les 20 entités constitutives de CALYM, dont font partie le Lysa et le Lysarc, disposent ainsi désormais d'un espace de communication commun. Ce site a deux objectifs majeurs : informer les patients et leurs proches, ainsi que fédérer les professionnels de la santé et de la recherche.

La presse en a parlé :

LE MONITEUR des pharmacies.fr « Un site pour informer sur les lymphomes »



Revue ONKO.fr « Lymphome – Lancement du site experts-recherche-lymphome.org »

REVUE ONKO.fr



04 LES 20 ENTITÉS MEMBRES

Réseau de 18 laboratoires académiques d'excellence

<p>Fabrice JARDIN GENOMIC AND PERSONALIZED MEDICINE IN CANCER AND NEUROLOGICAL DISORDERS UMR S 1245 - INSERM - UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE - CENTRE HENRI BECQUEREL</p>	<p>Karin TARTE MICROENVIRONNEMENT, CELL DIFFERENTIATION, IMMUNOLOGY AND CANCER U1236 INSERM - UNIVERSITÉ RENNES 1 - EFS BRETAGNE - CHU DE RENNES</p>	<p>Laurent GENESTIER MODELES CLINIQUES ET EXPERIMENTAUX DE LYMPHOMAGÈNESE UMR 1052/5386 - INSERM - CNRS - UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 - CENTRE LÉON BÉRAUD - IRCES - HCL</p>	<p>Charles DUMONTET ANTICORPS ANTICANCER UMR 1052/5286 - INSERM - CNRS - UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 - CENTRE LÉON BÉRAUD</p>	<p>Philippe GAULARD et Nicolas HORTONNE IMMUNOLOGIE ET ONCOGÈNESE DES TUMEURS LYMPHOÏDES U955 - INSERM - UNIVERSITÉ PARIS-EST CRETEIL - AP-HP</p>
<p>Vincent RIBRAG CONTRÔLE TRANSCRIPTIONNEL ET ÉPIGÉNÉTIQUE DE L'HÉMATOPOÏÈSE MALIGNE UMR 1170 - INSERM - UNIVERSITÉ PARIS SUD - GUSTAVE ROUSSY VILLEJUIF</p>	<p>Sandrine ROULLAND Bertrand NADEL INSTABILITÉ GÉNOMIQUE ET HÉMOPATHIES HUMAINES UMR 1104/7200 - INSERM - CNRS - AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ</p>	<p>Daniel OLIVE IMMUNITÉ ET CANCER UMR 1048 - INSERM - CNRS - AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ - INSTITUT PAOLI CALMETTES</p>	<p>Martine AMIOT REGULATION OF BCL2 AND P53 NETWORKS IN MULTIPLE MYELOMA AND MANTLE CELL LYMPHOMA UMR51232 - INSERM - CNRS - CHU DE NANTES</p>	<p>Olivier HERMINE MOLECULAR MECHANISMS OF HEMATOLOGIC DISORDERS AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS U1163/ ERL 8254 - INSERM - AP-HP - UNIVERSITÉ PARIS-DESCARTES - INEM</p>
<p>Camille LAURENT BIOLOGIE DES ARN DANS LES CANCERS HÉMATOLOGIQUES UMR 1037 - INSERM - CNRS - UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER - CHU DE TOULOUSE - ICR</p>	<p>Elizabeth MACINTYRE Vahid ASNAFI DIFFÉRENTIATION LYMPHOÏDE NORMALE ET PATHOLOGIQUE U1151 - INSERM - AP-HP - UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES - INEM</p>	<p>Naomie TAYLOR Valérie ZIMMERMANN HÉMATOPOÏÈSE ET IMMUNOTHÉRAPIE UMR 5235 - CNRS - UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER - CHU DE MONTPELLIER</p>	<p>Pierre MILPIED IMMUNOLOGIE INTÉGRATIVE DES LYMPHOCYTES B U1104/7280 - INSERM - CNRS - AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ</p>	<p>Jérôme MOREAUX et Philippe PASERO MAINTIEN DE L'INTÉGRITÉ DU GÉNOME AU COURS DE LA RÉPLICATION UMR 9002 - CNRS - UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER</p>
<p>Jean-Ehrland RICCI MÉTABOLISME, CANCER ET RÉPONSES IMMUNES U1065 - INSERM - UNIVERSITÉ NICE SOPHIA ANTIPOLIS</p>	<p>Gilles UZE RÉCEPTEUR DE CYTOKINE ET SIGNALISATION UMR 5235 - CNRS - UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER</p>	<p>Jean FEUILLARD et Michel COGNE MÉCANISMES MOLECULAIRES DE LA LYMPHOMAGÈNESE UMR 7276/1262 - CNRS - INSERM - UNIVERSITÉ DE LIMOGES</p>		

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



Excellence scientifique des experts de CALYM

SÉLECTION DE PUBLICATIONS EN 2020

Bender et al (2020) Immunoglobulin light-chain toxicity in a mouse model of monoclonal immunoglobulin light-chain deposition disease. *Blood* 2020 Oct 1;136(14):1645-1656

Laurent C et al (2020) Gene alterations in epigenetic modifiers and JAK-STAT signaling are frequent in breast implant-associated ALCL. *Blood*. 2020 Jan 30;135(5):360-370

Ghesquieres H et al (2020) Early Off-Study Experience of Chimeric Antigen Receptor T Cells in Aggressive Lymphoma: Closer to a Real-World Setting. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3085-3087

Le Gouill S et al (2020) Obinutuzumab versus Rituximab in young patients with advanced DLBCL, a PET-guided and randomized phase 3 study by LYSA. *Blood*. 2020 Nov 19;blood.2020008750

Vercellino L et al (2020) High total metabolic tumor volume at baseline predicts survival independent of response to therapy. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1396-1405

Roulland S (2020) Sugar-coated BCR kept during FL clonal evolution. *Blood* Mar 12;135(11):784-785

Matias MI et al (2020) Targeting Glutamine Metabolism and PD-L1: A Novel Anti-tumor Pas de Deux. *Mol Cell*. Nov 19;80(4):555-557

QUELQUES COLLABORATIONS EN 2020

Béguelin et al (2020) Mutant EZH2 Induces a Pre-malignant Lymphoma Niche by Reprogramming the Immune Response. *Cancer Cell* 2020 May 11;37(5):655-673.e11

Kieffer Y et al (2020) Single-Cell Analysis Reveals Fibroblast Clusters Linked to Immunotherapy Resistance in Cancer. *Cancer Discov* 2020 Sep;10(9):1330-1351

Hanneke C et al (2020) Treatment of Older Patients with Mantle Cell Lymphoma (MCL): Long-Term Follow-Up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 20;38(3):248-256

Zucca E et al (2020) Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Jan;31(1):17-29

S Jaffe E et al (2020) Best Practices Guideline for the Pathologic Diagnosis of Breast Implant-Associated Anaplastic Large-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Apr 1;38(10):1102-1111

Abbas A et al (2020) The activation trajectory of plasmacytoid dendritic cells in vivo during a viral infection. *Nat Immunol*. 2020 Sep;21(9):983-997.

Wright GW et al (2020) Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer cell* Apr 13;37(4):551-568.e14

3 PRIX REÇUS EN 2020



Philippe Pasero a reçu le Grand Prix Jean-Pierre Lecocq de l'Académie des Sciences.



Bertrand Nadel, Sandrine Roulland et leur équipe ont reçu le Prix Équipe à l'honneur 2020 de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.



Jean Erhland Ricci a reçu le Grand Prix de la recherche de la Fondation de France pour ses travaux qui ont permis de proposer un nouveau traitement pour certains patients touchés par un lymphome de type B.



05 OFFRE R&D

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 III 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/acceder-a-loffre-de-rd/

RESSOURCES À DISPOSITION



Outils

CRISPR/Cas 9 (models, screen, barcoding)
Single-cell (scRNA-seq, sc-qPCR, CITE-seq)
-omics (ATAC-seq, Chip-seq, WES, WGS)
Proteomics (Cytof, Multicolor FACS)
ctDNA (MRD, predictive)



Modèles

In vitro (80+ cell lines, established, primary, engineered)
Ex vivo (functional studies, PDX, co-culture, stroma, TME, 3D models, spheroids, organoids, in ovo)
In vivo (engineered syngeneic mice KO/KI/Tg, xenografts, PDX, drug resistant (R/G/RCHOP)
In ovo (innovating model of PDX in chicken embryos)



Collections & Bases de données

CeVi (ISO9001, frozen viable annotated >2000 samples from >1600 patients)
TENOMIC (T-cell lymphoma : 900+ samples)
Databases biocliniques (>23,000 tumors, frozen, FFPE, TMA, blood, DNA/RNA, annotated, characterized, genotyped, phenotyped, immunotyped, WES, (sc)RNA-seq)
Database imagerie (>20,000)



Plateformes

Think Tank Innovation (maturation idées de projets)
LYSA-IM (imagerie)
LYSA-P (anatomopathologie)
LYSA-Bio (biopathologie)
Bioinformatique (pipelines, machine learning, AI)



« 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. »

BERTRAND NADEL
Directeur de CALYM



Renouvellement 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 améliore en permanence sa professionnalisation**. Celle-ci concerne toutes les activités de l'Institut, mais CALYM a souhaité acter le pilotage des activités de recherche partenariale et **le pilotage en réseau de la collection CeVi**. Dans le cadre du management de la qualité, CALYM a obtenu en 2020 le renouvellement de sa certification NF EN ISO 9001v2015 sur ces périmètres. Cette certification concerne l'équipe CALYM, et les 20 équipes de recherche du consortium.

Véritable marqueur de notre professionnalisation, cette certification qualité a été décernée par l'organisme certificateur Euro-Quality System. Elle garantit aux partenaires socio-économiques **un niveau de performance optimale** au sein de l'Institut et une amélioration continue dans les activités de recherche partenariale. 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.



LES PRINCIPALES RETOMBÉES ATTENDUES SONT :

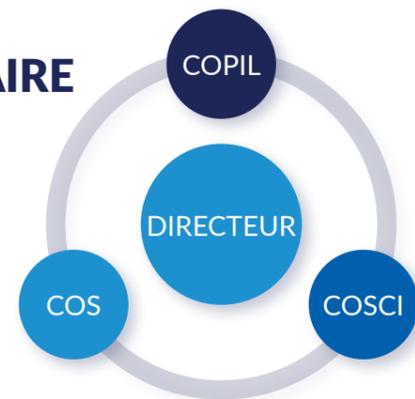
- un respect des engagements contractuels
- une amélioration du suivi relationnel des partenaires via des enquêtes de satisfaction
- une biobanque mutualisée garantissant l'utilisation de ressources biologiques de qualité fiabilisant les programmes de recherche
- la présence d'outils et de procédures de gestion de projets
- des processus robustes adossés à des indicateurs de performance
- un système de gestion des non-conformités et actions d'amélioration permettant l'amélioration continue

« Au terme de 2 cycles complets de certification suivant ISO 9001, l'aspect positif de la démarche qualité engagée par l'Institut Carnot CALYM est clairement démontré. Les outils de gestion de la recherche partenariale et de la collection de ressources biologiques CeVi sont en amélioration continue et permettent de démontrer factuellement la professionnalisation de la valorisation de la recherche sur le lymphome. »

Bernard BOUCHARD
Auditeur expert en Santé et Recherche
Directeur des Opérations
d'Euro-Quality System France

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 la gouvernance et de l'équipe en 2020

NOMINATION DU PR GUILLAUME CARTRON À LA PRÉSIDENCE DU COMITÉ DE PILOTAGE (COPIL) DE CALYM



Au mois de juin 2020, le Pr Guillaume Cartron est élu à l'unanimité Président du Comité de Pilotage de CALYM. Il succède au Pr Gilles Salles, qui a pris la direction de New-York pour rejoindre le Memorial Sloan Kettering Cancer Center au poste de Chief of Lymphoma Service.

Formé à l'université François Rabelais de Tours, Guillaume Cartron est docteur en médecine et docteur en sciences de la vie. Il a occupé successivement un poste de praticien hospitalier au CHU de Tours, de médecin spécialiste à la Clinique Victor Hugo, Le Mans, puis un poste de Professeur des Universités à l'Université de Montpellier où il exerce depuis 2006.

Il s'est impliqué très tôt dans le domaine de l'immunothérapie et particulièrement dans la compréhension des mécanismes d'action des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique. Il est l'auteur de nombreux articles dans ce domaine ainsi qu'en onco-hématologie, membre de l'UMR-CNRS 5235 et responsable de l'axe « résistance aux traitements » du SIRIC Montpellier Cancer. Il est directeur de la Fédération Hospitalo-Universitaire EVOCAN « Heteroclonality and Personalized Treatments » qui regroupe 300 chercheurs de l'université de Montpellier impliqués dans la recherche sur le Cancer. Il est membre du Labex MablImprove et de l'Institut Carnot CALYM depuis leur création. Il est membre du conseil scientifique, du bureau et du conseil d'administration du LYSA dont il anime la commission lymphome folliculaire.

Il dirige depuis 2012 le département d'Hématologie Clinique du CHU de Montpellier. Ce département de 57 lits réalise annuellement 80 greffes allogéniques, 110 greffes autologues, 13 500 consultations et 8700 séjours d'hôpital de jour. En 2019, 30 patients ont reçu un traitement par CAR T-cells. Ce département est particulièrement impliqué dans la recherche clinique (phase I à III) avec 70 essais cliniques et plus de 400 patients incluent au cours de l'année 2019 dans un essai clinique. Le département d'Hématologie Clinique est labellisé CLIP2 par l'INCA pour les essais de phases précoces et dispose à ce jour d'une cohorte/collection prospective épidémiologique, clinique et biologique de plus de 2000 patients atteints d'une hémopathie maligne dont 800 patients atteints d'un lymphome.

Pr Guillaume Cartron

« Je veux remercier tous ceux qui m'ont témoigné de leur confiance durant cette élection et leur assurer de mon engagement auprès de chacun des membres du consortium CALYM.

J'ai forcément une pensée pleine d'émotion et de respect pour Gilles. Il a montré la voie d'un Institut Carnot CALYM tourné vers la recherche partenariale pour permettre une plus grande visibilité de notre consortium dans la recherche sur le Lymphome. Je lui souhaite plein de réussite dans ses nouvelles fonctions et je sais déjà qu'il y prend beaucoup de plaisir, et c'est cela l'essentiel.

La France est aujourd'hui regardée comme un leader Européen dans le domaine de la recherche sur le lymphome. Cela exige de nous d'être à la hauteur avec pour CALYM, une nécessité de répondre aux ambitions du MESRI et de l'Agence Nationale de la Recherche qui nous labellisent. Cette ambition ne peut être que collective et partagée par tous car elle nécessite la mobilisation de chacun des acteurs. Je sais que nous pouvons compter sur une équipe CALYM mobilisée et motivée au service de tout le consortium. Je crois réellement que nous pouvons relever les défis économiques et sociétaux du plan de relance à travers ceux que nous demandent nos patients et nous animent quotidiennement : soigner mieux et guérir plus ! »

2 RECRUTEMENTS AU SEIN DE L'ÉQUIPE OPÉRATIONNELLE



« La dynamique de croissance des activités de l'Institut Carnot CALYM s'accompagne d'un besoin de renforcement des équipes opérationnelles pour accompagner les entités et les partenaires et assurer l'exigence de professionnalisation caractéristique des instituts Carnot. L'arrivée de Juliette Diou-Lefort et Léa Marlot au sein de l'équipe R&D est un marqueur fort du développement de nos axes stratégiques, ici l'approche "open innovation" et l'intelligence artificielle »

Emmanuel Gomez
Directeur R&D



Juliette DIOU-LEFORT,
Responsable de Projets CALYM

Après un doctorat en biologie moléculaire et cellulaire (Université Laval, Québec, QC, Canada) et un DESS en protéomique et bio-management (USTL, Lille), Juliette a choisi de se tourner vers le développement clinique et l'évènementiel scientifique. Tour à tour, Assistante de Recherche Clinique, Scientifique Clinique (Affaires Médicales), vice-présidente d'un groupe de réseautage professionnel pour la promotion des métiers opérationnels cliniques, et Chef de Projets Cliniques, elle a rejoint CALYM en mai 2020 en tant que Responsable de projets dans l'équipe R&D opérationnelle avec pour mission principale de contractualiser les partenariats public-privé et d'assurer le suivi scientifique des projets qui en découlent.



Léa MARLOT,
Responsable de Projets CALYM

Diplômée d'un doctorat en chimie analytique (Université Claude Bernard Lyon I, Villeurbanne), Léa a voulu s'orienter dans le domaine de la santé pour participer au développement de solutions innovantes pour le bénéfice des patients. Elle a rejoint l'équipe opérationnelle R&D de CALYM en janvier 2020 dans l'objectif principal de contribuer à la mise en place d'un outil d'Intelligence Artificielle pour la valorisation des données de santé. Léa a également pour mission d'accompagner les équipes du consortium dans les projets partenariaux avec les industriels, que ce soit pour des projets précliniques ou des projets d'Intelligence Artificielle.



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 communication, marketing stratégique, qualité, actions régionales, l'international, gouvernance...
- **Interaction forte avec les pôles de compétitivité français en santé** dont le Lyonbiopôle (CALYM est membre de ce pôle) et Medicen (le Directeur R&D de ce pôle est membre du Comité d'Orientation Stratégique de CALYM)
- **Lien étroit avec plusieurs cancéropôles français** dont CLARA (Cancéropôle Lyon Auvergne-Rhône-Alpes) et le cancéropôle PACA (Provence-Alpes-Côte d'Azur)
- **Membre du consortium FINDMED** (filiale Carnot « Santé-Médicaments »), qui vise à renforcer la compétitivité des entreprises du médicament – ETI, PME et TPE – en France en leur proposant des solutions personnalisées répondant à leurs besoins de développement et en leur facilitant l'accès aux plateformes académiques de R&D des instituts Carnot dont CALYM

LES 15 ANS DU RÉSEAU CARNOT



Faciliter l'accès de la R&D à toutes les entreprises pour leur permettre de rester compétitives dans un monde qui évolue de plus en plus vite, telle est la mission que les Carnot mènent depuis 2006.

Aujourd'hui, le réseau des Carnot réalise 55% de la R&D financée par les entreprises à la recherche publique, soit plus de 10 200 contrats de R&D par an. Ces partenariats ont été sources d'innovations majeures, profitant à des entreprises de toutes tailles et de secteurs très divers.

Le réseau Carnot a lancé un showroom virtuel pour revenir sur 15 ans d'innovation. CALYM est fier d'y participer pour la partie Santé avec un focus sur le Lymphoma Data Hub.

Accéder au showroom virtuel du réseau Carnot : www.instituts-carnot.eu/fr/15ans-RD-Carnot-innovation-des-entreprises

Accéder au focus sur le Lymphoma Data Hub : experts-recherche-lymphome.org/wp-content/uploads/calym/calym-15-ans-fiche-carnot-lymphoma-data-hub.pdf



FORTE DYNAMIQUE ENGAGÉE AVEC FINDMED

La filière santé FINDMED a pour objectif de favoriser les partenariats de recherche avec les entreprises émergentes françaises. Grâce au soutien de FINDMED, CALYM a diversifié au cours des années son portefeuille de partenaires, initialement basé essentiellement sur les grands groupes pharmaceutiques internationaux, pour accroître significativement la part des TPE/PME/ETI françaises, tant en termes de volumes de recettes qu'en termes de nombre de contrats.

Contribution aux indicateurs (k€):	2016	2017	2018	2019	Total
CALYM	338	2450	3264	4558	10 610
Total FINDMED					60 040

La contribution des chargés d'affaire (CMI) FINDMED sous le lead du Directeur des opérations Damien Salauze, dans un premier temps en réseau sur prospection collective, puis en retour d'expérience/initiation aux bonnes pratiques sur site, a permis à CALYM d'appréhender ce marché français qui lui était peu familier. Grâce aux actions de la filière en général et plus particulièrement à l'intégration en 2018 d'1 ETP CMI FINDMED (Dr K Carvalho) au sein de nos locaux à Lyon, notre Institut contractualise aujourd'hui ~20% de nos partenariats avec le marché français des entreprises émergentes. Malgré des volumes financiers plus modestes par contrat en comparaison de ceux réalisés avec les grandes entreprises, il est intéressant de noter qu'il s'agit d'un gain d'activité puisque la croissance globale de CALYM a continué à s'accélérer dans le même temps. Le business model de l'Institut, historiquement basé sur les recettes tirées de gros contrats avec les Big Pharma, n'en est donc pas affecté, mais au contraire amélioré et enrichi, en particulier dans son potentiel d'innovation et de montée en TRL, bien plus significatifs dans ce type de partenariats (programmes CHICHE). La dynamique sur ce nouvel équilibre est aujourd'hui engagée, et CALYM continue à le renforcer à travers 2 actions.



+ de détails sur la structuration de l'axe IA à la page 28

En savoir plus sur FINDMED findmed.fr

2 ACTIONS POUR POURSUIVRE ET RENFORCER LA DYNAMIQUE ENGAGÉE AVEC FINDMED

ACTION N°1 :

Accroître la professionnalisation de l'équipe R&D en Business Development afin d'augmenter notre engagement auprès des TPE/PME/ETI françaises, incluant la valorisation du potentiel d'innovation associé (dont notamment entrée en phase clinique I/II, first in human, first in class, first in lymphoma, développement stratégique dans le marché du médicament) Déployer l'activité marketing et de prospection du pôle R&D vers ce tissu de TPE/PME/ETI françaises

ACTION N°2 :

Consolider la structuration de l'axe stratégique d'intelligence artificielle (IA) au sein de CALYM, notamment en partenariat avec des start-up et entreprises émergentes françaises de talent, afin de répondre aux besoins du marché à travers un ensemble de technologies d'IA innovantes

« En écho à l'initiative du Health Data Hub lancé par l'État en décembre 2019 visant à positionner la France comme un leader dans l'utilisation des données de santé, nous avons initié en 2020 la constitution d'un « Lymphoma Data Hub » enrichi des bases de données clinico-biologiques du consortium. Notre capacité d'investissement dès aujourd'hui dans la structuration et l'interopérabilité de big data multimodales et parfaitement annotées pour leur traitement par machine learning à visée diagnostique, pronostique et théranostique, sera un atout majeur pour initier le cercle vertueux d'attraction de compétences, de moyens et de nouveaux investissements. Sur le socle de cette structuration de nos bases de données, nous proposons en particulier l'accompagnement d'une plateforme, issue du consortium, exploitant la compétitivité française en imagerie et son traitement par machine learning. L'ensemble de ces actions ont déjà été engagées et perdureront sur fonds propres au-delà du soutien de FINDMED. »

Emmanuel Gomez
Directeur R&D CALYM



13^E ÉDITION DES RENDEZ-VOUS CARNOT EN 2020

CALYM participe chaque année activement aux Rendez-Vous Carnot. La 13^e édition (virtuelle) a réuni l'ensemble de l'écosystème de l'innovation et de la R&D (entrepreneurs, startups, dirigeants, ingénieurs, chercheurs, investisseurs) dans le but de favoriser la relance par la création de nouveaux partenariats. L'occasion pour Emmanuel Gomez, directeur R&D de CALYM, de présenter la « Structuration des données de santé par l'intelligence artificielle : application au lymphome ».



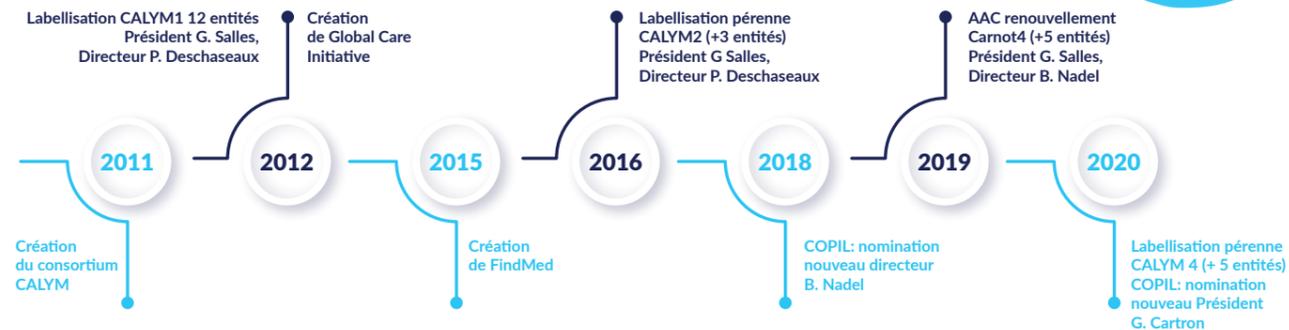
02 Bilan 2020 et objectifs de croissance

01 CROISSANCE CONTINUE AU SERVICE DES PATIENTS

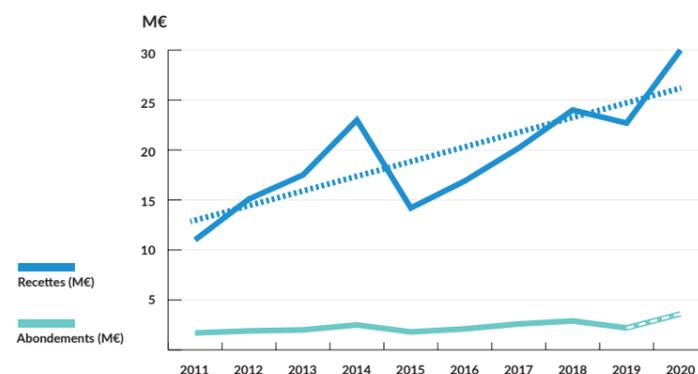
Depuis sa création en 2011, CALYM a démontré ses capacités à répondre efficacement aux besoins des industries de la santé avec une croissance continue de ses recettes de recherche contractuelle bilatérale avec les entreprises.

02 BILAN DE 8 ANNÉES EN TANT QU'INSTITUT CARNOT SANTÉ

Renouvellement du label Carnot en février 2020



Recettes éligibles et Abondement



Professionalisation
Acculturation
Visibilité



« En Avril 2011, nous avons l'annonce de l'obtention du label CALYM pour notre consortium, et il faut le reconnaître, ne savions pas encore très bien comment cet Institut Carnot, original par bien des aspects, allait fonctionner. Comment articuler l'imposant pilier « recherche clinique » LYSA/LYSARC avec les travaux de nos laboratoires de recherche, comment concilier nos aspirations académiques de médecins et chercheurs avec les objectifs de renforcement de partenariats industriels (appuyés par une démarche marketing volontariste), comment articuler les multiples entités et tutelles, comment allions nous nous positionner au sein des autres Instituts Carnot, si divers dans leurs thématiques, ... ? Dix ans plus tard, avec deux re-labellisations réussies, le résultat est là dans ce rapport d'activité qui témoigne de nos réussites, de la richesse de nos projets, et du remarquable élan collaboratif pour aller vers de nouveaux horizons.

Pour avoir accompagné le cœur de ce projet jusqu'à l'été dernier, je tiens à remercier tous ceux qui y ont cru dès le départ (et en particulier Pascal Deschaseaux), tous celles et ceux qui se sont engagés dans l'aventure, et toutes les équipes CALYM, qu'elles se consacrent à la recherche sous toutes ses formes ou au bon fonctionnement de l'Institut. Merci aussi à Guillaume Cartron d'avoir pris le relais comme nouveau président, ainsi qu'aux membres du comité d'orientation stratégique et à nos tutelles qui nous accompagnent depuis plusieurs années. Et un très grand bravo à Bertrand Nadel, qui a insufflé dans CALYM son énergie et toute sa créativité intellectuelle ! Et tous mes vœux depuis « big apple » pour de nouveaux succès ! »

Pr Gilles Salles
Chief of the Lymphoma Service, MSKCC, New York

L'abondement Carnot issu des recettes permet le développement de la compétitivité scientifique et technologique « state-of-the-art » des équipes de l'Institut et la construction de grands programmes transversaux structurants à fort potentiel de valorisation (collections biologiques, bases de données) fédérant les expertises et savoir-faire des membres de l'Institut.

Il permet en outre la professionnalisation des pratiques partenariales en cohérence avec la Charte Carnot, incluant :

- une démarche qualité conforme aux attentes des partenaires
- une compétence juridique en synergie avec ses tutelles
- une gestion financière permettant suivi et comptabilité analytique en temps réel
- la promotion de la visibilité de CALYM et de l'identité du label Carnot
- l'appropriation du label Carnot par ses membres

Enfin, à travers l'accompagnement de projets d'interface public/privé, CALYM joue un rôle clé d'entraînement des laboratoires de recherche dans la promotion et professionnalisation des pratiques de la recherche partenariale. Réciproquement, de sourcing (apporteur d'affaires), CALYM est également moteur de l'acculturation des partenaires socio-économiques au monde de la recherche, via notamment des contrats originaux de type « open innovation ».

ACTIONS FINANCÉES PAR L'ABONDEMENT 2020

71% Actions de ressourcement scientifique

1. Développement de la compétitivité scientifique et technologique « state-of-the-art »

Objectifs de progrès :

- Assurer le développement des compétences scientifiques et technologiques de pointe
- Soutenir l'articulation recherche translationnelle/préclinique et phases cliniques précoces

+ de détails à la page 26 « Focus sur les actions structurantes de l'offre R&D »

2. Construction de grands programmes transversaux structurants à fort potentiel de valorisation (collections biologiques, bases de données) fédérant les expertises et savoir-faire des membres CALYM

Objectif de progrès :

- Structurer et valoriser les banques de données, collections, outils et modèles précliniques transversaux et de sites (CeVi, Hemsys, Lymphoma Data Hub, CAR-TEP)
- Favoriser l'acculturation partenariale mutuelle des laboratoires de recherche académiques et des partenaires industriels (contrats « open innovation »)

+ de détails à la page 30 « Focus sur les partenariats »

27% Actions de professionnalisation & développement de partenariats socio-économiques

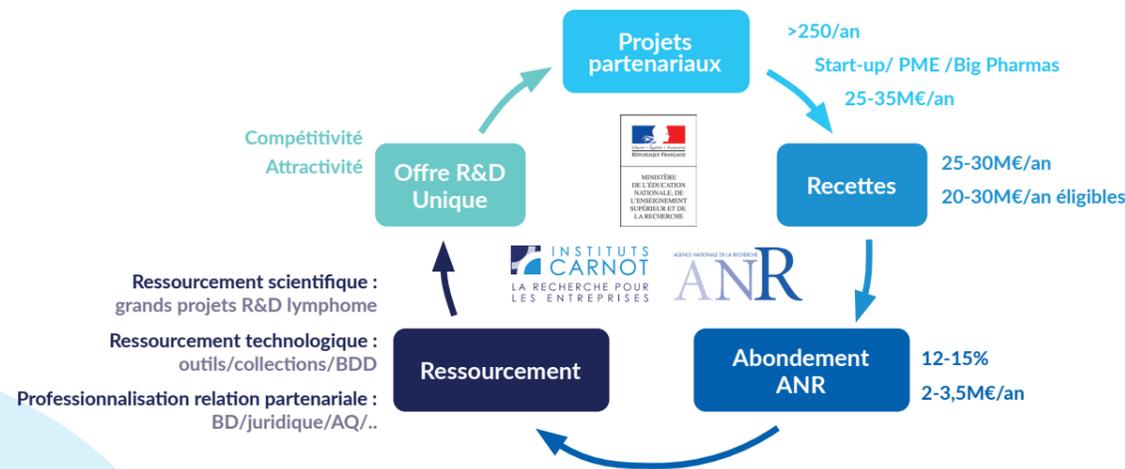
Objectifs de progrès :

- Professionnaliser le pilotage de l'institut (gestion financière, contrôle qualité, communication, juridique)
- Propulser le développement de l'activité partenariale R&D (sourcing, contractualisation, accompagnement)

2% Actions d'intégration au dispositif Carnot

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 4 ANS



L'ambition de l'Institut Carnot CALYM est de **développer un consortium capable d'innovations thérapeutiques de premier rang mondial dans le domaine des lymphomes en partenariat avec le monde socio-économique.**

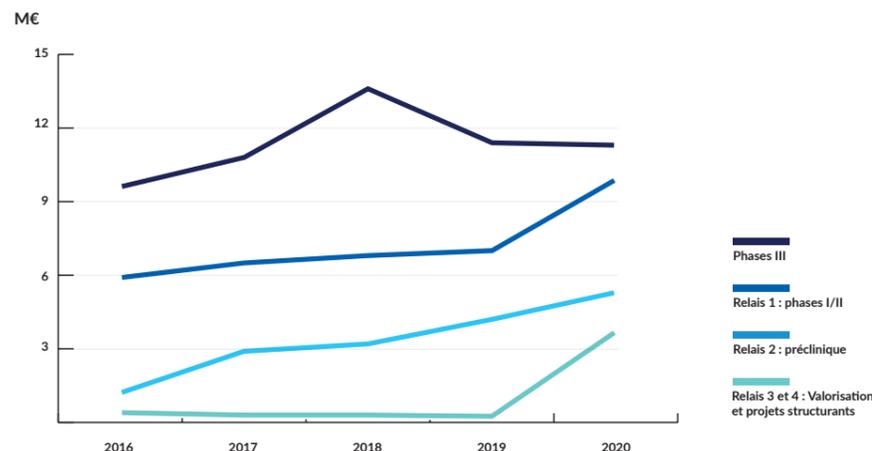
La feuille de route de notre Institut, basée sur l'analyse régulière du marché européen et international en onco-immunologie, s'appuie sur le **constat du virage stratégique important pris par nos partenaires industriels depuis quelques années.** En particulier, l'attrition en France et en Europe des grands essais cliniques de phase 3 (sur lesquels nous avons historiquement bâti notre modèle de croissance) au bénéfice d'essais de phases plus précoces construits sur un rationnel biologique fort, ainsi que d'un intérêt croissant sur l'exploitation des bases de données (notamment via les technologies émergentes d'intelligence artificielle).

Ce constat 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 I/II
- **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, a permis de réaliser **une performance supérieure au prévisionnel qui conforte le choix stratégique de CALYM et offre une projection 2023 globale de croissance à la hausse.**

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



EXEMPLES D' ACTIONS CLÉS DE LA FEUILLE DE ROUTE RÉALISÉES EN 2020

Propulser le développement de l'activité partenariale du consortium

Développement du pôle R&D au sein de l'équipe opérationnelle de CALYM

- > Définir, coordonner et promouvoir l'offre R&D auprès de nos partenaires
- > Fluidifier la mise en œuvre des contrats partenariaux en lien avec les tutelles

Jalons : doublement de la transformation des prospects en contrats à mi-parcours
Objectif financier : +1-2M€/an de recettes issues des contrats sourcés et accompagnés par le pôle R&D
Bilan 2020 : >+2,5M€ contrats précliniques sourcés et accompagnés par le pôle R&D

Soutenir l'articulation recherche translationnelle/préclinique et phases précoces

Mise en place du « Think-Tank », groupe transversal de compétences en charge d'accélérer la transformation du portefeuille de prospects de CALYM vers des programmes de recherche clinique phases précoces

Poursuivre le focus de recherche contractuelle avec les sociétés biopharmaceutiques émergentes (PME/TPE/ETI) avec le soutien de la filière santé Carnot FINDMED (programme CHICHE, apporteurs d'affaires dédiés)

Jalons : 3-4 candidats molécules/combo entrant en phase précoce sur 4 ans
Bilan 2020 : > 7,5 M€ contrats cliniques/CHICHE sourcés et accompagnés par le pôle R&D

Favoriser l'acculturation partenariale mutuelle des laboratoires de recherche académiques et des partenaires industriels

Mise en place avec Inserm-transfert de contrats de type « open innovation »

Jalons : 80% des entités CALYM bénéficient de contrats open innovation pour conduire leur recherche fondamentale et translationnelle à 4 ans dont >1 labcom et inclusion de thèses CIFRE dans les contrats-cadres.
Bilan 2020 : 3 contrat-cadres/open innovation signés, ayant généré 6 contrats d'application, 45% entités bénéficiaires



04 ACCOMPAGNER LA CROISSANCE CARNOT À 1 MDE À L'HORIZON 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.**



« 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 2020

01 CHRONOLOGIE DES TEMPS FORTS DE L'ANNÉE 2020



Arrivée de Léa Marlot en tant que Responsable de projets CALYM
 Objectif principal : contribuer à la mise en place d'un outil d'Intelligence Artificielle pour la valorisation des données de santé.
[+ de détails à la page 15](#)



Journée de formation dédiée aux nouveaux membres de CALYM
Objectifs : (in)former sur le dispositif Carnot, le cycle annuel, les indicateurs qualité, la finance, le juridique, la R&D, la communication... et entrer dans la dynamique de l'Institut Carnot CALYM.



Arrivée de Juliette Diou-Lefort en tant que Responsable de Projets CALYM
 Mission principale : Contractualiser les partenariats public-privé et assurer le suivi scientifique des projets qui en découlent.
[+ de détails à la page 15](#)



Les Retraites CALYM 2020
 Cet événement scientifique dédié au consortium, initialement prévu en mars 2020 en présentiel, a eu lieu sous forme de webinaires et de groupes de travail début juillet 2020.

Début du partenariat entre SideROS et CALYM grâce au programme CHICHE de FINDMED
[+ de détails à la page 17](#)

JANVIER

FÉVRIER

AVRIL

MAI

JUIN

JUILLET

Lancement de la phase pilote CeVi_CAR-T au CHU de Rennes
 Projet CeVi_CAR-T : constitution d'une collection d'échantillons biologiques issus de patients atteints d'hémopathies traités par cellules CAR-T.



Inauguration officielle du nouveau bâtiment CENS-ELI à Lyon-Sud
 CENS-ELI est un bâtiment 100 % dédié à la recherche sur deux sujets fondamentaux : le lymphome et la nutrition.



Renouvellement du label Carnot
 Cette 3^e labellisation a été l'occasion de formaliser la vision stratégique à moyen/long-terme de notre Institut dans un projet ambitieux intitulé « CALYM2020 ».

Webinaire « Data Platform & Governance for Health » avec la société Artefact
 Aude de Grivel (Artefact) et Delphine Sondaz (CALYM) ont animé un webinaire sur le « Lymphoma Data Hub » créé pour porter et soutenir des projets d'innovation et d'IA autour de la lutte contre le lymphome



Élection du Pr Guillaume Cartron, nouveau président du COPIL de CALYM
 Il succède au Pr Gilles Salles, qui a rejoint le Memorial Sloan Kettering Cancer Center au poste de Chief of Lymphoma Service.
[+ de détails à la page 15](#)

Signature du contrat de collaboration de recherche clinique ALYCANTE entre le LYSA/ LYSARC et KITE/GILEAD
 Le LYSA et le LYSARC lancent la première étude académique française sur les CAR-T cells, nommée ALYCANTE (Axi-Cel in Lymphoma CAR eligible but Non-Transplant Eligible).

La presse en a parlé

Reportage pour le JT 19/20 France 3 :
 « Un nouveau centre pour le lymphome et la nutrition »

3 auvergne rhône-alpes

Les Échos : « L'hôpital Lyon Sud accueille un nouvel outil de recherche »

LesEchos



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

CHRONOLOGIE DES TEMPS FORTS DE L'ANNÉE 2020



Lancement du nouveau site Internet **experts-recherche-lymphome.org**
Accéder au nouveau site internet : experts-recherche-lymphome.org/calym/

Début d'une collaboration entre Owkin et CALYM autour de l'Intelligence Artificielle
[+ de détails à la page 28](#)



Lancement des RedTalks
[+ de détails à la page 34](#)

Séminaire Carnot 2020 à Lyon
Deux jours d'échanges pour les 39 Instituts Carnot dont CALYM, qui ont permis à chacun d'intégrer les nouvelles orientations stratégiques pour toujours mieux répondre aux besoins d'innovation des entreprises.

Annonces des lauréats des Retraites CALYM 2020
Projet French Connect, porteur MH Delfau
Projet CALYM-PDX, porteur C Menard
[+ de détails sur ces projets à la page 29](#)



Participation à l'événement « AI for Health »
Emmanuel Gomez (CALYM) et le Dr. S Kanoun (IUCT Oncopôle de Toulouse) ont participé à cet événement phare en lançant le webinaire « AI for Blood Cancer: an overview of innovative academic research ».

Renouvellement de la labellisation ISO 9001v2015



Signature du contrat de collaboration de recherche clinique VALYM entre LYSA-LYSARC-CALYM et DAIICHI SANKYO INC
[+ de détails à la page 30](#)

SEPTEMBRE

Lancement d'ATLAS, un ambitieux programme de recherche collaborative publique/privée en mode « open innovation »
[+ de détails à la page 31](#)

Nouveau format du Think Tank Innovation
Objectif : rassembler cliniciens et chercheurs autour des idées plus innovantes.



Signature d'un accord-cadre de collaboration R&D dans les lymphomes entre AstraZeneca, l'Institut Carnot CALYM et Inserm Transfert
[+ de détails à la page 32](#)



OCTOBRE

2^e édition du CELL THERAPY INNOVATION 360°
Réunissant médecins, chercheurs et pharmaciens, cette rencontre a permis de répondre aux questions sur les avancées cliniques dans le domaine des cellules CAR-T.



Annonce des lauréats de la Bourse CALYM - Janssen 2020
Projet ProLyPhy-GEP, Dr S Lamure et J Moreaux.
Projet Lymphome à cellules du manteau réfractaires, Dr M Cheminant



Partenariat entre Step-Pharma et CALYM grâce au programme CHICHE de FINDMED
[+ de détails à la page 17](#)



NOVEMBRE

13^e édition (virtuelle) des RDV Carnot 15 ans du réseau Carnot
[+ de détails à la page 16](#)



Lancement des projets INOVO et INTREPIDIS
[+ de détails à la page 32](#)

Signature du contrat de collaboration de recherche clinique BICAR entre le LYSA/LYSARC et ROCHE
Le LYSA/LYSARC, en collaboration avec Roche, lance une étude clinique qui s'intéresse aux patients en échec de traitement après CAR-T cells. Cette étude constitue une révolution dans le traitement des lymphomes en utilisant une molécule innovante : un anticorps bispécifique.

DÉCEMBRE

Cycle Carnot : envoi de la convention annuelle CALYM à l'Agence Nationale de la Recherche



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

La structuration de l'offre R&D de CALYM répond à un double enjeu :

- **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
- **Vis-à-vis des membres de notre institut** : fédérer le développement de grands programmes sur des axes stratégiques

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). Six sites membres de l'Institut Carnot CALYM et CRB associés y contribuent.

FONCTIONNEMENT : Mise à disposition prioritaire pour projets partenariaux CALYM.

RÉSULTATS 2020 ET PERSPECTIVES 2021 :

En 2020, plus de 86 échantillons ont été mis à disposition dans les projets partenariaux CALYM.

Exemples de projets :

- ATLAS en partenariat avec BMS (équipes Nadel/Roulland/Milpied) : FL, DLBCL n= 34
- DMR : projet en partenariat avec Diag2tec (équipe Moreaux/Pasero) : MCL, n=21
- D3 : projet en partenariat avec Diag2tec (équipe Moreaux/Pasero) : DLBCL, n=2
- CoLySEum : projet en partenariat avec Sanofi (équipe Tarte) : DLBCL, n=34
- PDX-Alk+ : projet de recherche académique (équipe Laurent) : LT Alk+, n=2

L'année 2020 a également permis de lancer **un 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). La restitution des résultats et recommandations est prévue fin 2021. Enfin, 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).

DÉVELOPPEMENT DE LA COLLECTION CEVI_CAR-T

CONSTAT :

La mise sur le marché ces dernières années des médicaments CAR-T (cellules T à récepteur antigénique chimérique) a bouleversé les stratégies thérapeutiques des hémopathies malignes. Dans le contexte de ces nouveaux traitements, les questions liées au fonctionnement de ces thérapies (rechutes, toxicités, métabolisme...) sont nombreuses et 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 (Paczesny et al, Blood 2021).

OFFRE DE CALYM :

Pour répondre à ces besoins, CALYM a lancé en 2019 **une collection bioclinique annotée de ganglions et de sang issus de patients traités par CAR-T** (lymphomes, hors essais cliniques) : la collection CeVi_CAR-T. 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.

EN 2020 :

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 ISO9001:2015 de CALYM et CRYOSTEM. Une phase pilote de 4 mois menée au CHU Rennes Pontchaillou a montré la faisabilité de la collecte de plasma et de cellules mononuclées issues du sang périphérique. Depuis, 4 centres supplémentaires ont été ouverts : l'IUCT de Toulouse, le CHU de Montpellier, l'Hôpital Lyon Sud/HCL et l'IGR. **En 2020, 64 patients ont été inclus dans la collection CeVi_CAR-T (265 prélèvements sanguins, dont 1298 aliquotes de plasma et 494 aliquotes de cellules viables).**

PERSPECTIVES 2021 :

La **diversification de CeVi_CAR-T est en cours d'analyse pour répondre à de nouvelles questions**, telles que l'étude des sous-types de lymphomes spécifiques (lymphome du manteau bénéficiant d'ATU), ou l'étude du microbiote notamment au travers de la collecte de selles et d'urines.



ÉVOLUTION ET VALORISATION DU LOGICIEL HEMSYS

ACTUALITÉ 2020 :

CALYM a repris la propriété et la gestion du programme HemSys (développé par le Dr. Roch Houot). Ce logiciel et la base de données associée, permettent la tenue et le suivi de Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) en Hématologie. HemSys est une base de données unique, riche d'enseignements dans le domaine des hémopathies. Cette base de données mise au point à Rennes, alimentée de façon continue par les cliniciens des réseaux de Bretagne, apporte des informations nouvelles et déterminantes aux acteurs impliqués dans la recherche sur les hémopathies, comme l'amélioration du diagnostic et de la décision thérapeutique et la prédiction de la réponse tumorale.

PERSPECTIVES 2021 :

CALYM met en œuvre **l'évolution et la valorisation de cet outil, notamment au travers de partenariats académiques et privés**. Le comité scientifique du programme HemSys est constitué de cliniciens utilisateurs du logiciel, acteurs de la gouvernance opérationnelle, stratégique et scientifique de l'outil.

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. Un contrat-cadre CALYM/IQVIA a été signé en décembre 2020 autour de l'utilisation des données Hemsys et la refonte du logiciel pour permettre aux cliniciens d'avoir un outil à jour, performant et répondant aux problématiques de prise en charge des patients, de recherches et de valorisation de ces activités.

[Plus de détails à la page 33](#)

> 2000
prélèvements



1634
patients



8299
tubes de ~10M
cellules



CeVi
CELLULES VIVANTES
DE LYMPHOMES
INSTITUT CARNOT CALYM



STRUCTURATION DE L'AXE INTELLIGENCE ARTIFICIELLE (IA)

L'arrivée en force du domaine de l'intelligence artificielle en santé a motivé un effort de structuration sans précédent des données du consortium.

PROGRAMME DE STRUCTURATION LYS-IA :

Initié en 2019, avec la participation de la filière santé Carnot FINDMED, pour répondre aux enjeux posés par l'utilisation de données massives de santé au sein du consortium, le programme de structuration LYS-IA est entré dans une nouvelle phase en 2020 avec **le lancement opérationnel du Lymphoma Data Hub (LDH), plateforme sécurisée de centralisation et traitement des données de santé liées au lymphome.**

Le LDH permet aux membres du consortium de **disposer d'un outil collectif de stockage de conditionnement et de puissance de calcul nécessaires pour la réalisation de leurs projets de recherche académique et partenariale mettant en œuvre des approches d'IA.**

PROJETS DE RECHERCHE ASSOCIÉS :

L'année 2020 a vu le démarrage de plusieurs projets de recherche partenariale autour de l'IA, avec des premiers résultats attendus dès 2021. Ces 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) sont menés par des équipes académiques membres de CALYM en partenariat avec des partenaires privés spécialistes des approches d'IA.

- **ILIA**, projet porté par les Pr C Laurent et C Copie-Bergmann en collaboration avec la start-up française OWKIN, vise **à développer et valider des modèles de Machine Learning prédictifs basés sur des lames d'histologie numérisées provenant des essais cliniques du LYSARC.** + de détails à la page 33
- **PAPET 24**, projet porté par le Dr C Rossi et le Pr L Xerri, en partenariat avec la société européenne EURA NOVA, a pour objectif de **prédire la progression à 2 ans de mauvais pronostic pour les patients atteints de lymphome folliculaire, d'après des données hétérogènes d'imagerie via des algorithmes de deep learning.**
- La plateforme **GaelO**, pilotée par le Dr S Kanoun, et incubée depuis 2020 à l'Institut Claudius Regaud (Toulouse). GaelO vise au **développement d'une plateforme de centralisation d'images utilisables notamment par les médecins nucléaires, pour optimiser et renforcer l'utilisation de l'imagerie en tant qu'élément pronostic dans les essais cliniques.** Soutenue par le LYSARC, l'Institut Carnot CALYM et FINDMED, la plateforme bénéficie d'accompagnement pour développer son offre commerciale : qualité, technique, juridique, marketing et commercial. Des prospects ont d'ores et déjà été identifiés, et leurs retours alimentent le plan de développement de la plateforme.

PERSPECTIVES 2021 :

Dans le cadre du renforcement de la structuration des données du consortium, le soutien renouvelé de FINDMED contribuera en 2021 à l'embauche de 3 ETPR (18 personnes/mois) au sein de 3 plateformes stratégiques au LYSARC (Pathologie, Imagerie, Biométrie) afin de réaliser les missions suivantes :

- Harmonisation des données en fonction de leur nature, format/structure (sémantique, clés identifiantes et dimensions d'analyse).
- Validation de l'interopérabilité des données
- Définition et mise en place des exports type
- Pré-processing de données d'imagerie

NOUVEAUX AXES STRATÉGIQUES

2 nouveaux axes issus des AAP/ateliers de la retraite scientifique 2020

AXE CT-DNA

CONTEXTE :

Deux évolutions technologiques majeures sont en passe de bouleverser la prise en charge clinico-biologique des lymphomes :

- **« Biopsie liquide »** : Basée sur la présence d'ADN tumoral en circulation (ctDNA) à l'état libre, c'est-à-dire non contenu dans des cellules et détectable dans le plasma, la biopsie liquide permet une analyse qualitative et quantitative fine de l'hétérogénéité et de l'évolution tumorale.
- **Les techniques de séquençage haut débit (NGS) et à très grande profondeur (deep-seq)** : En analysant simultanément un grand nombre de gènes, à partir de cellules rares, ces techniques permettent de définir avec précision un paysage mutationnel propre à la tumeur.

De nombreuses techniques d'analyse de biopsies liquides ont été développées, et ne sont pas nécessairement interoperables.

PRÉSENTATION DU PROGRAMME FRENCH CONNECT :

Le programme French Connect (French Cooperative Network for ctDNA in lymphoma), porté et piloté par le Pr MH Delfau-Larue, fédère 7 équipes multi-disciplinaires (Créteil, Dijon, Lyon, Nantes, Rennes, Rouen et Toulouse) impliquant des biologistes, des cliniciens, des pathologistes, des imageurs, des bioinformaticiens. French Connect a pour ambition **d'harmoniser et d'optimiser l'analyse du ctDNA au sein des membres de l'Institut CALYM** (panel de gène commun, algorithmes de traitement communs). Ces outils seront testés et validés sur une cohorte d'échantillons issus du programme REALYSA. Un résultat concomitant de la réponse moléculaire du ctDNA et de la réponse métabolique au PETSCAN, permettant une évaluation globale (métabolique et moléculaire) de la réponse au traitement est un élément attendu des cliniciens. **Cette étude, d'une durée de 18 mois, est la première étape nécessaire à une utilisation en pratique clinique courante.**

CALYM-PDX

CONTEXTE

Parce que plus de 90% de candidats médicament échouent en phases cliniques, le programme CALYM-PDX répond à un **besoin de disposer d'un ensemble de modèles précliniques in vivo, maîtrisés pour l'évaluation préclinique et la valeur prédictive de tests d'efficacité de candidats médicaments chez l'homme.**

Les premiers modèles déjà générés de PDX (xénogreffes dérivées de tumeurs de patients) de lymphome folliculaire (FL), lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), lymphome angio-immunoblastique à cellules T (AITL), et lymphome primaire du système nerveux central (PCNSL) semblent confirmer des caractéristiques clonales similaires à leurs tumeurs primaires respectives.

Cependant, ces modèles sont encore incomplètement caractérisés, notamment en termes de microenvironnement et de stabilité génétique, et ils restent peu nombreux. Le catalogue actuel doit donc s'enrichir pour refléter l'hétérogénéité et la diversité des patients atteints de lymphome.

PRÉSENTATION DU PROGRAMME CALYM-PDX

Le programme CALYM-PDX, porté et piloté par le Dr C Ménard, rassemble l'expertise de plusieurs chercheurs et vise à **mettre en place une collection de modèles de xénogreffes annotées dérivées de patients souffrant de lymphome.**

Le programme a pour objectif de **fournir une annotation complète de chaque PDX, cryopréservé** (selon les modalités de la collection CeVi) et d'élargir notre référentiel PDX **pour mieux capturer l'hétérogénéité des lymphomes FL, DLBCL, AITL et PCNSL.**

Le programme, d'une durée de 2 ans, investiguera notamment le microenvironnement du lymphome (expertise unique au niveau international). Chaque tumeur primaire pouvant être transplantée dans plusieurs souris, la comparaison directe médicament/véhicule avec des « souris rapporteurs » sera une **aide précieuse et différenciante pour la recherche de biomarqueurs et le développement de nouveaux médicaments.** La technologie permettra enfin de contourner la limitation d'accès aux échantillons de patients inclus dans les études cliniques en offrant l'opportunité d'analyser le PDX obtenu avec la même tumeur primaire à différents moments et/ou avec différents traitements

Selon le même principe que la collection CeVi, la collection de PDX sera générée par 2 laboratoires CALYM experts (Rennes, Lyon) et en collaboration inter-Carnot (Curie Cancer). Elle sera mise à disposition à l'ensemble du consortium, en priorité pour des projets de R&D partenariale.



03 FOCUS SUR LES PARTENARIATS

L'année 2020 a engagé la conception et la réalisation de contrats partenariaux de grande envergure et de contrats-cadres en mode « open-innovation ».

Les premiers contrats-cadres ont permis de bâtir la confiance nécessaire pour unir les expertises et ressources internes et externes autour de projets précliniques et cliniques ambitieux, accélérer la recherche translationnelle, et apporter aux patients atteints de lymphomes des solutions thérapeutiques innovantes.

La nouvelle typologie d'accord-cadre, bâtie en collaboration avec Inserm-Transfert et dont le premier a abouti fin 2020, a concrétisé un nouveau tournant dans la relation partenariale avec l'ambition d'un accord structurant qui permet de prédéfinir, avec nos partenaires académiques, publiques et privés, les caractéristiques essentielles de nos futures relations contractuelles en précisant les modalités d'exécution ainsi que le partage de la propriété intellectuelle. Les contrats-cadres permettent notamment la signature dans un délai court (3 mois, répondant à la charte Carnot) d'accords spécifiques simplifiés et récurrents. Ces contrats « d'application », rattachés aux contrats-cadres, définissent les projets scientifiques et leurs conditions d'exécution.

Des partenariats d'envergure ciblés sur des projets se sont également concrétisés avec pour même ligne de conduite un échange collaboratif public-privé au service de la recherche.

LANCEMENT DU PROGRAMME DE RECHERCHE BIOCLINIQUE VALYM

Daiichi Sankyo Company, Limited et LYSA-LYSARC-CALYM ont débuté en 2020 une collaboration de recherche stratégique pour étudier le valemestostat, un double inhibiteur EZH1/EZH2 first-in-class de Daiichi Sankyo, dans les tumeurs malignes à cellules B.

Le programme de recherche VALYM s'articule autour d'un essai de phase 2, chez des patients présentant 5 sous-types de lymphomes à cellules B en rechute/réfractaire, avec un solide programme de recherche translationnelle.

Cette collaboration unit les solutions scientifiques innovantes de Daiichi Sankyo à l'expertise pluridisciplinaire bioclinique de l'institut CALYM, en vue de répondre aux besoins médicaux de patients atteints de lymphome.



Daiichi-Sankyo

LANCEMENT D'ATLAS, UN AMBITIEUX PROGRAMME DE RECHERCHE COLLABORATIVE PUBLIQUE PRIVÉE EN MODE « OPEN INNOVATION »

Le programme de recherche collaborative publique/privée ATLAS, initié grâce au programme de financement de l'innovation EmA du Canceropôle Provence-Alpes-Côte d'Azur, répond aux jalons de sa phase pilote et démarre un ambitieux programme de recherche à travers à un partenariat inédit signé entre l'Institut Carnot CALYM, Bristol Myers Squibb (BMS), Inserm Transfert, et 2 équipes scientifiques du Centre d'Immunologie de Marseille Luminy (CIML) (B. Nadel/S. Roulland et P. Milpied).

Organisé autour d'une équipe de recherche mixte public/privé, le programme ATLAS s'enrichit des expertises et des pratiques croisées des sphères académique et de la biopharma.

Après une phase de test réussie, le lancement à grande échelle

L'ambition de ce programme de recherche conjoint est de fournir une première analyse dynamique haute résolution des lymphomes folliculaires et des lymphomes diffus à grandes cellules B dans leur microenvironnement.

Le défi consiste à utiliser des techniques de pointe en matière de caractérisation cellulaire pour décrypter les bases de la physiopathologie de ces cancers. Pour ce faire, les équipes de recherche vont construire un "Atlas" qui permettra d'identifier les principaux paramètres biologiques associés à la transformation, la croissance de la tumeur, la rechute et la résistance aux traitements.

Après une phase pilote qui a permis de démontrer la faisabilité d'approches technologiques innovantes, ATLAS entre dans le vif du sujet. Ces techniques vont maintenant être appliquées sur un grand nombre d'échantillons biologiques représentatifs de ces deux types de lymphomes B parmi les plus fréquents.



Bristol Myers Squibb

PARTENARIATS INNOVANTS AVEC LES PME/TPE FRANÇAISES

L'institut Carnot CALYM est membre du consortium FINDMED, filière santé Carnot réunissant 18 instituts Carnot ayant pour mission de faciliter les collaborations entre ses partenaires académiques et les PME/TPE/ETI françaises. FINDMED, via son initiative CHICHE ! (CHallengez les Instituts Carnot chimie et santé !) permet d'accélérer la mise en place de nouvelles technologies et contribuer à les positionner dans le Lymphome.

En savoir plus sur l'initiative CHICHE ! : findmed.fr/projet-chiche/



2 programmes CHICHE ! signés en 2020

PROJET CIMFLY : La société SideROS et l'équipe « Modifications épigénétiques et instabilité génétique dans les cellules B normales et tumorales » dirigée par le Dr J Moreaux ont signé un partenariat de recherche préclinique visant à positionner une molécule de son pipeline dans le traitement des lymphomes.

PROJET CTSP1 : Ce programme de recherche sera réalisé au sein de l'équipe de recherche du CRCINA animée par D Chiron, M Amiot et C Pellat-Deceunynck, experts sur le myélome multiple (MM) et le lymphome à cellules du manteau (LCM). L'équipe utilisera des modèles in vitro et in vivo de MM et LCM pour tester l'efficacité des molécules développées par Step Pharma.

2 nouvelles molécules positionnées en préclinique dans le lymphome



Nouveau projet KILT :

La société française Innate Pharma et le groupe coopérateur LYSA lancent un programme de recherche bioclinique collaboratif évaluant l'efficacité du Lacutamab, anticorps humanisé « first-in-class » ciblant KIR3DL2 et induisant la cytotoxicité, chez des patients présentant un lymphome T périphérique en rechute, n'ayant à ce jour que peu d'options thérapeutiques efficaces. Initié à travers les travaux précliniques de plusieurs membres du réseau CALYM, KILT illustre l'aspect fédérateur et d'accélérateur de recherche translationnelle du dispositif Carnot.

La presse en a parlé



LA TRIBUNE

" Avec le Programme Atlas, acteurs publics et privés de la cancérologie s'unissent contre le lymphome "



egora.fr

EGORA.FR

" Atlas, un programme d'envergure pour faire progresser la recherche sur les lymphomes "



Inserm



CONTRAT-CADRE DE COLLABORATION R&D ENTRE CALYM, ASTRAZENECA ET INSERM TRANSFERT



CALYM, AstraZeneca, et Inserm transfert signent un accord-cadre de collaboration de R&D dans les lymphomes.

Dans le but d'accélérer la recherche de solutions thérapeutiques pour les patients atteints de lymphomes, les trois partenaires ont décidé de mettre en commun leurs expertises en signant un accord-cadre tripartite. Ce partenariat met en place les conditions de la collaboration entre le laboratoire AstraZeneca, Inserm Transfert (filiale privée de l'Inserm représentant les équipes de recherche) et les chercheurs appartenant au réseau de l'institut Carnot CALYM sur des projets précliniques et translationnels.

D'une durée de 3 ans, cette collaboration a pour vocation de construire jusqu'à deux projets collaboratifs par an. Cet accord définit les modalités de la collaboration en matière de gouvernance, de financement, de propriété intellectuelle, d'exploitation des résultats et d'éligibilité des projets de recherche. Il constitue une plateforme facilitant l'alliance de la R&D d'AstraZeneca, apportant les nouveaux candidats médicaments issus des plateformes technologiques d'excellence, avec l'expertise mondialement reconnue des équipes académiques appartenant au réseau CALYM dans la physiopathologie des lymphomes.

2 projets lancés en 2020 dans les 3 mois qui ont suivi la signature de l'accord-cadre



PROJET INTREPIDS

Le projet INTREPIDS vise à **évaluer le potentiel de l'immunothérapie dans les lymphomes du système nerveux central.** En s'appuyant sur des échantillons de patients, un criblage de molécules modulant la réponse immunitaire sera effectué sur différents modèles pour tenter d'identifier les stratégies les plus prometteuses pour les futurs traitements des patients atteints de cette pathologie rare.

« Les lymphomes cérébraux ont la particularité de se développer dans le système nerveux central qui offre au lymphome un microenvironnement propice à la prolifération tumorale en partie lié au caractère immunodéprimé de cet environnement, ce qui pourrait limiter l'efficacité des immunothérapies. Le but de ce travail est d'évaluer différentes stratégies d'immunomodulation de cet environnement. »

Dr Carole Soussain, hématologue à l'Institut Curie et le Pr Loïc Ysebaert du Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse (CRCT UMR1037 - Inserm / Université Toulouse III-Paul Sabatier/ ERL CNRS 5294).



PROJET INOVO

Le projet INOVO mené en collaboration avec Oncofactory, une spin-off du CNRS créée en 2016 à l'institut NeuroMyogène (UCBL1, UMR CNRS5310, INSERM 1217), permettra de **mettre à contribution un modèle original de greffe de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) de type PDX (xénogreffe dérivée de tumeurs de patients) pour le criblage et la caractérisation moléculaire de la réponse à un panel de molécules expérimentales.** Le modèle s'appuie sur une technologie innovante développée et exploitée par Oncofactory, permettant d'étudier directement des cellules provenant des patients, dans un délai rapide, et de manière reproductible. Cette mise en place d'un modèle dérivé de cellules de patients permettant le criblage rapide de molécules thérapeutiques constituera une véritable avancée dans le développement de la médecine personnalisée pour le traitement du LDGCB.

« Le modèle de lymphome que nous développons avec la société Oncofactory a un intérêt majeur pour la compréhension des mécanismes de réponses aux agents thérapeutiques, directement sur des cellules provenant de patients, dans le micro-environnement de xénogreffes dérivées de tumeurs de patients qui permet de récapituler certains aspects majeurs de la biologie des lymphomes. »

Dr Pierre Sujobert, du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL - UMR Inserm 1052 CNRS 5286 Université Claude Bernard Lyon 1), Centre Léon Bérard.

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE : UN CONTRAT-CADRE AVEC OWKIN

Dans le cadre de l'axe structurant IA de CALYM, Owkin et l'Institut Carnot CALYM unissent leurs expertises pour faire progresser la recherche sur les lymphomes grâce aux nouvelles opportunités offertes par les algorithmes et approches d'Intelligence Artificielle.

Owkin est une startup qui déploie des technologies d'IA et d'Apprentissage Fédéré qui utilise notamment le machine learning et deep learning pour améliorer la recherche médicale et biologique et permettre des découvertes scientifiques. Cet accord-cadre a été créé pour constituer un espace privilégié d'échanges avec les membres de l'Institut Carnot CALYM. En fluidifiant la mise en place de projets collaboratifs autour de la recherche clinique et le développement de médicaments ce programme collaboratif permet d'**optimiser l'exploitation des ensembles de données de haute qualité du LDH (lymphoma data hub de CALYM) au travers des technologies pionnières et des expertises de science des données d'Owkin.**

Le contrat-cadre réunit **3 comités de gouvernance :**

- un comité stratégique afin de piloter et développer dans le temps le partenariat entre Owkin et l'Institut Carnot CALYM
- un comité de pilotage pour veiller au suivi opérationnel trimestriel des projets applicatifs
- un comité de valorisation permettant d'arbitrer sur la protection et la valorisation des données et résultats relatifs aux projets collaboratifs.

A travers l'accord-cadre collaboratif, les chercheurs de CALYM auront accès à la plateforme d'apprentissage automatique d'Owkin, Owkin Studio, spécialement conçue pour les chercheurs. **Les membres de l'Institut Carnot CALYM bénéficieront de l'étude des algorithmes d'IA développés par les équipes d'Owkin et formés sur leurs propres données histologiques, afin de collaborer directement avec les chercheurs sur les résultats.**



PREMIER PROJET ASSOCIÉ :

ILIA, un premier projet collaboratif s'inscrivant dans ce contexte se concentrera sur le DLBCL, le lymphome le plus fréquent de l'adulte (30 à 40%). La réponse thérapeutique reflète la très grande hétérogénéité de ce lymphome, 60 % des patients répondant à un traitement R-CHOP et 40 % des patients restant soit réfractaires au traitement, soit rechutant rapidement, avec un pronostic défavorable. Dans ce contexte, une meilleure caractérisation des patients est indispensable pour optimiser l'attribution du traitement, mais peu de biomarqueurs prédictifs ont permis une stratification d'utilité clinique. Cette collaboration vise à mieux classer les DLBCL en différents sous-types sur la base de modèles d'apprentissage profond formés sur des images de pathologie numérique. Construit autour de données provenant d'essais cliniques réalisés par le LYSA/LYSARC, et de la plateforme d'apprentissage automatique Owkin, ce projet bénéficiera de la complémentarité des expertises des membres de CALYM en recherche clinique et anatomopathologique et d'Owkin en science des données.

PARTENARIAT HEMSYS CONTRAT-CADRE IQVIA



Le programme HemSys, qui permet la tenue et le suivi de Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) en Hématologie, est un outil important pour la prise en charge des patients atteints d'hémopathies en région Bretagne.

Sa base de données est une source d'information majeure pour la formation des médecins, les sujets de thèses, les recherches sur des Hémopathies rares ou pour la recherche en santé publique.

CALYM met en place une structuration de l'outil, permettant de favoriser des projets de recherche à partir de ces données et est accompagné par une entreprise spécialisée dans la valorisation des données IQVIA. Ainsi, un contrat-cadre a été signé en décembre 2020 autour de l'utilisation des données Hemsys et la refonte du logiciel pour permettre aux cliniciens d'avoir un outil à jour, performant et répondant aux problématiques de prise en charge des patients, de recherches et de valorisation de ces activités. Ce contrat a été signé pour une durée de 3 ans. Cette valorisation passe par la gouvernance scientifique des médecins utilisateurs qui relisent, participent et valident chaque projet associant les données en provenance de HemSys.

04 FOCUS SUR LE LANCEMENT DES WEBINAIRES REDTALKS

L'Institut Carnot CALYM a lancé en octobre 2020 les « RedTalks », une **série de webinaires scientifiques sur le lymphome ayant pour vocation d'inviter à découvrir, participer et faire partie de la communauté de recherche sur le lymphome.**

Programme, inscription et replays : experts-recherche-lymphome.org/calym/redtalks-la-serie-de-webinaires-scientifiques/



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

PROGRAMME DES REDTALKS 2020 ET 1^{ÈRES} DATES DU PROGRAMME 2021



1^{er} octobre 2020
RedTalks #1 LYMPHOMA SUGARCOATED (MÉTABOLISME ET LYMPHOMES : DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE)
Jean-Ehrland **RICCI**, Inserm, France



5 novembre 2020
RedTalks #2 WHY AI HYPE SHOULD NOT MAKE US LOSE COMMON SENSE?
Irène **BUVAT**, CNRS, LITO, U1288 Inserm – Institut Curie
Thomas **CLOZEL**, Owkin



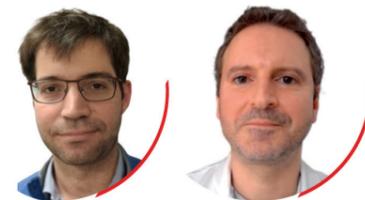
3 décembre 2020
RedTalks #3 "GENETICS PROPOSES, EPIGENETICS DISPOSES". BUT IT'S ALL IN THE GENES...
Laura **PASQUALUCCI** – Pathology and Cell Biology, Columbia University, New York, NY, USA



RedTalks #4 DRIVING TOWARD PRECISION MEDICINE FOR MANTLE CELL LYMPHOMA
Morgane **CHEMINANT**, APHP, Paris, France
David **CHIRON**, CRCINA, Nantes, France



4 février 2021
RedTalks #5 CD19 CAR T CELLS FOR B-CELL NHL AND CLL: LESSONS LEARNT AND NEXT STEPS
Jordan **GAUTHIER**, Fred Hutch/University of Washington, Seattle/Washington, USA



4 mars 2021
RedTalks #6 UNDERSTANDING T-CELL LYMPHOMA
François **LEMONNIER**, Hôpital Henri Mondor, AP-HP, Créteil, France
David **SIBON**, Hôpital Necker, AP-HP, Paris, France



1^{er} avril 2021
RedTalks #7 FROM 2 CANCER CENTERS TO INDUSTRY: DRIVING PROGRESS IN BLOOD CANCERS
Anas **YOUNES**, Senior Vice President and Global Head of Hematology, Oncology R&D, AstraZeneca, USA



6 mai 2021
RedTalks #8 DEDIÉ AUX MEMBRES DU CONSORTIUM
Tanya **Bondar**, Editor Blood Cancer Discovery



3 juin 2021
RedTalks #9 EPIGENETIC BASES AND THERAPY LYMPHOMA
Wendy **BEGUELIN**, Professeure adjointe de pharmacologie, Université Cornell, New York, NY, USA



RedTalks
A Series of scientific Webinars
by CALYM Institute



AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE
ANR

NOS TUTELLES

