



Institut de Recherche en Hématologie et Transplantation
Mulhouse - France

Dossier de Presse



32^{ÈME} ÉDITION

TULIPES à cœur

ENSEMBLE, LUTTONS CONTRE LES LEUCÉMIES
ET L'INFARCTUS DU MYOCARDE

— 2021 —

APPEL AUX DONNS

FLASHEZ OU RENDEZ VOUS SUR IRHT.FR
POUR FAIRE UN DON



03 89 64 74 18
87 Avenue d'Altkirch - MULHOUSE



L'Opération « Tulipes à Cœur »

Edition 2021



Le contexte sanitaire actuel nous empêche d'organiser notre manifestation de manière physique, avec des stands de vente de tulipes tenus par nos bénévoles dans les centres commerciaux, les hôpitaux et lors de porte à porte dans les communes environnantes.

Pour rester visible du grand public qui nous soutient toujours, nous avons opté pour une opération Tulipes à Cœur dématérialisée, en privilégiant la communication pour laquelle nous espérons le soutien des médias.

Nous avons conçu une affiche qui invite à faire un don à notre Institut soit par l'intermédiaire du QR Code (flashcode), qui renvoie directement sur la page «faire un don» de notre site internet, soit en rappelant notre adresse postale afin de nous faire parvenir les dons en chèques ou en espèces.

En effet, cette opération annuelle, assure un tiers des frais de fonctionnement de l'Institut de Recherche en Hématologie et Transplantation (IRHT) de Mulhouse ; notre opération est donc essentielle pour poursuivre nos travaux de recherche dans des domaines aussi essentiels que la Médecine Régénératrice.

Les applications thérapeutiques de nos recherches bénéficient évidemment en priorité aux malades de notre région. Si vous souhaitez avoir de plus amples renseignements concernant notre Institut de recherche médicale mulhousien, vous pouvez consulter notre site internet : www.irht.fr <http://www.irht.fr>

L'IRHT en quelques mots



L'Institut de Recherche en Hématologie et Transplantation (IRHT) a été fondé en 1987 par le Dr Philippe Hénon.

L'Institut est implanté au cœur du centre hospitalier du Hasenrain à Mulhouse dans des locaux (540 m²) loués à la Fondation Lalance qui les a construits en 1991 (Pose de la première pierre le 03 Mai 1991) sur un terrain mis à disposition par le Centre Hospitalier de Mulhouse pour un franc symbolique.

Initialement connu sous le nom « Association pour la Recherche en Hématologie et Transfusion » (ARHT) jusqu'en 2003, l'IRHT est une association à but non lucratif et reconnue d'utilité publique depuis le 03 Janvier 1991.

Pendant ses 30 ans de direction de l'IRHT, le Dr Hénon a œuvré à la qualité et au caractère innovant de ses travaux sur les cellules souches sanguines les plus immatures, les leucémies et autres formes de cancers hématologiques et plus récemment sur l'infarctus du myocarde comme en attestent les très nombreuses publications scientifiques dans des revues internationales de haut niveau, et un « Award du Millenium » décerné à New York en 2000, et ce, grâce en partie à l'aide financière apportée par l'Opération « Tulipes à Cœur ».

Ses recherches sur les cellules souches sanguines, ont débouché sur des avancées thérapeutiques spectaculaires d'abord en onco-hématologie (Leucémies,...) et, plus récemment, en cardiologie pour le traitement des infarctus du myocarde sévères récents. L'IRHT a confié à la start-up CellProthera, qu'il a contribué à créer, la « vulgarisation » et la standardisation de cette dernière innovation thérapeutique constituant une rupture par rapport aux traitements conventionnels.



Dr Bernard Drénou

En 2018, Dr Philippe Hénon a passé le flambeau de l'Institut au Dr Bernard Drénou. Depuis 11 ans, il dirige le service clinique et le laboratoire du département d'Hématologie du GHR Mulhouse Sud-Alsace (GHRMSA). Auteur d'une centaine de publications, il n'a de cesse d'innover dans de nouveaux outils de diagnostics et les différents traitements qu'il peut proposer aux malades pris en charge à Mulhouse. Au sein du GHRMSA, le Dr Drénou est également le coordinateur des centres de références pour :

- 1-Les hémochromatoses et maladies métaboliques du fer,
- 2-Les syndromes drépanocytaires majeurs, thalassémies et autres pathologies rares du globule rouge et de l'érythropoïèse.

Le Dr Drénou est également fondateur du groupe HPN (Hémoglobulinurie Paroxystique Nocturne) de l'Association Française de Cytométrie ainsi que différents groupes de Cytométrie au niveau national.

Sous sa direction, l'IRHT continue de développer 3 projets de recherches (décrits pages suivantes), chacun sous la responsabilité d'un chercheur, avec toujours cet objectif que les résultats de ces travaux soient appliqués en priorité aux malades.

L'IRHT compte ainsi 3 chercheurs, 2 techniciens, 1 secrétaire de direction et 2 assistants techniques.

Comme pour toute association, un Conseil d'Administration (CA) supervise et valide la gestion et les recherches menées par l'IRHT.

Ce CA est présidé depuis 2018 par Madame Antoinette SCHACKIS.

Projet Syndromes Myélodysplasiques



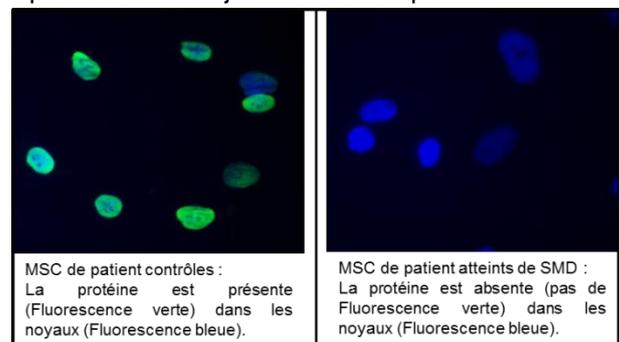
Les Syndromes Myélodysplasiques (SMD ou MDS en anglais pour « Myelodysplastic Syndromes ») caractérisent un ensemble d'anomalies de la moelle osseuse et des cellules souches qui y sont associées, notamment les cellules souches hématopoïétiques (CSH).

La moelle osseuse est « l'usine » de production des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Dans les cas de SMD, la moelle osseuse fonctionne de façon anormale et elle ne produit plus suffisamment une, deux ou trois sortes de ces cellules sanguines. On parle alors de cytopénie(s) ou plus communément d'anémie (pour Globules rouges), de leucopénie (pour les Globules blancs) ou thrombopénie (pour les plaquettes). La capacité de différenciation des cellules souches hématopoïétiques est maintenue mais la maturation est anormale ; c'est une dysmyéopoïèse. Dans environ 10% des cas, les SMD sont secondaires à l'utilisation d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie mais dans la majorité des cas, leurs origines sont inconnues et dites idiopathiques.

On parle de « syndrome » car cette maladie comporte autant de formes et de pronostics que de personnes atteintes ; de l'anémie isolée et modérée à une leucémie franche. Le diagnostic peut parfois être difficile à cerner car les symptômes, anémies, infections chroniques ou hémophilies, sont plus facilement associés à l'âge avancé des personnes atteintes. En effet, l'âge médian des personnes diagnostiquées est d'environ 65-70 ans. L'Incidence (fréquence) est proche de celle des Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM) avant 60 ans (4/100 000 Habitant/an), et augmente ensuite avec l'âge. Les SMD sont évolutifs et parfois appelés « état pré-leucémique » car 40 à 50% des cas dégénèrent en Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM). L'arsenal thérapeutique utilisé est pauvre et s'adapte au degré de gravité de la maladie. Les traitements peuvent ainsi évoluer de l'injection d'érythropoïétine (EPO – très prisée par certains sportifs) jusqu'aux transfusions sanguines régulières pour les formes avec anémies prédominantes. Le traitement le plus efficace demeure l'allogreffe de moelle osseuse mais n'est que très rarement pratiquée car limitée à des patients dont l'âge est inférieur à 65 ans contrairement à la très grande majorité des personnes atteintes de SMD.

visé à étudier les SMD avec 2 objectifs. Nous travaillons à améliorer les outils de diagnostics et, d'un point de vue plus fondamental, à améliorer la compréhension des mécanismes de cette maladie afin de proposer *in fine* de nouvelles approches thérapeutiques et peut-être guérir.

Les SMD touchant majoritairement la différenciation érythrocytaire (la voie des globules rouges), l'équipe de l'IRHT a décidé de focaliser ses moyens sur cet aspect de la maladie et cherche notamment à comprendre l'arrêt de la maturation des CSH. L'hypothèse avancée par notre équipe est que l'hématopoïèse défectueuse des SMD pourrait être due à d'autres acteurs que les CSH. En effet, la moelle osseuse est le compartiment où les CSH interagissent avec d'autres cellules souches dont notamment les cellules souches mésenchymateuses (MSC). En plus de leur multipotence (capacité à se différencier en os, cartilage et cellules graisseuses), ces MSC forment la niche hématopoïétique et constituent le microenvironnement des CSH. Comme la niche d'un chien, les MSC abritent et protègent les CSH or, nous avons depuis quelques temps identifié une protéine particulièrement intéressante car dérégulée. En effet, cette protéine, dont nous taïrons le nom jusqu'à ce que nos découvertes soient publiées, est normalement présente dans les noyaux de toutes les cellules du corps humain mais dans certains cas particuliers comme des cancers, cette protéine peut se retrouver à l'extérieur de la cellule et déclencher un ensemble de réactions en cascades incluant des mécanismes immunitaires ou inflammatoires. Cette protéine a un aspect central sur ces mécanismes qui auraient pour conséquence de ralentir et désorganiser la fabrication des globules rouges. C'est en tout cas l'hypothèse émise par notre équipe et les résultats de ces travaux devraient bientôt être publiés dans un journal scientifique.



Ce projet est actuellement financé sur les fonds propres de l'IRHT et est réalisé en collaboration avec le Dr Bernard Drénou, directeur de l'IRHT et chef du Service d'Hématologie du Centre Hospitalier de Mulhouse. Des collaborations sont également en cours avec l'UHA de Mulhouse.

Guide Syndromes myélodysplasiques (Haute Autorité de Santé – HAS) : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guidem_syndrome_myelo_ve_rision_web_2008_05_20_8_32_46_696.pdf

Information aux Patients (Société Française d'Hématologie) : http://sfh.hematologie.net/fr/telechargements/Livret_Patient/Syndromes_Myelodysplasiques.pdf

Connaitre et Combattre les Myélodysplasies – CCM (Association de Patients) : <https://www.myelodysplasies.org/>

Projet Cellules pluripotentes présentes chez l'adulte



Comme dans le cas des greffes de cellules souches hématopoïétiques, devenues aujourd'hui un traitement de routine des leucémies, la médecine régénératrice reste un espoir pour le traitement d'autres maladies comme l'infarctus du myocarde et le diabète. Elle consiste à réparer une lésion ou un organe malade en remplaçant les parties endommagées par des cellules souches multipotentes ou pluripotentes.

La découverte de la présence chez l'adulte et dans le sang de cordon ombilical, d'une réserve de cellules souches de petite taille (Very Small Embryonic-like stem cells = VSELS) ayant toutes les caractéristiques et le potentiel des cellules souches embryonnaires, représente une grande avancée dans la recherche d'une alternative aux cellules embryonnaires prélevées à partir d'embryons humains. Leur origine naturelle leur confère aussi un avantage par rapport à l'utilisation de cellules dont le génome a été modifié par une expression ectopique de gènes comme les cellules pluripotentes induites. Toutefois, l'emploi des VSELS comme source de cellules souches requiert encore une meilleure compréhension de leur mécanisme de prolifération et de différenciation. Depuis quelques années maintenant, une des missions de l'IRHT est de faciliter l'emploi de telles cellules comme source en médecine régénératrice.

Ces cellules identifiées ces dernières années dans le sang humain adulte ont un phénotype identique à celui des cellules souches embryonnaires. Toutefois ces cellules sont rares et quiescentes. L'IRHT a mis au point une technique pour leur isolement à partir du sang de cordon ombilical en se basant sur l'expression de récepteurs membranaires et de protéines endogènes.

En utilisant des techniques de biologie moléculaire et cellulaires dans le but de comprendre leur biologie, l'IRHT a identifié des milliers de gènes réprimés ou surexprimés dans les VSELS par rapport à une population cellulaire contrôle. L'IRHT a pu aussi démontrer qu'il était possible de multiplier par 10 à 20 fois leur nombre in vitro grâce à l'utilisation d'une molécule chimique et des facteurs de croissance adéquats.

Actuellement, nous poursuivons les efforts afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués dans leur régulation et aussi prouver à la fois in vitro et in vivo que ces cellules ont gardé leurs capacités de différenciation vers les différents tissus organiques (cœur, foie, neurones, rein, etc...).

La démonstration du caractère pluripotent de ces cellules dont le nombre a été amplifié, permettrait alors d'envisager une avancée considérable dans le domaine de la médecine régénératrice. On pourrait alors

régénérer une zone malade d'un organe et non « en changer » (greffe d'organe). Le sang humain pourrait ainsi représenter une source de cellules pluripotentes facile à collecter et sans problème éthique. Ces travaux ont fait l'objet d'un article paru en 2018 dans un journal international accompagné d'un éditorial de l'éditeur de la revue, mettant en évidence l'importance de cette réalisation dans le domaine des recherches sur les cellules souches.

Nous voulons également mettre à profit cet outil en déterminant l'implication des VSELS dans la formation des cellules souches leucémiques chez des patients atteints de néoplasme myéloprolifératif, principalement la leucémie myéloïde chronique et la maladie de Vasquez. En collaboration avec le service d'hématologie du GHRMSA, nous allons les isoler à partir de sang et de moelles osseuses de malades et vérifier au niveau moléculaire si elles sont affectées par les anomalies moléculaires responsables de ce type de leucémies.

Nous projetons aussi de déterminer si ces anomalies restent présentes dans les VSELS au cours du suivi thérapeutique des patients et en particulier dans le cas où il est possible d'arrêter les traitements après plusieurs années de rémission. La persistance de quelques VSELS malades chez ses patients pourrait expliquer les causes de la récurrence de certains d'entre eux.

Ce projet de recherche est sous la responsabilité de Rachid LAHLIL (chercheur) et de Maurice SCROFANI (technicien principal) et était subventionné par le Groupe Arpège Prévoyance. Récemment, le groupe ADPS prévoyance santé lui a accordé une subvention sur deux ans. Il profite aussi des fonds récoltés grâce aux différentes campagnes de financement que nous organisons incluant l'opération Tulipes à cœur.

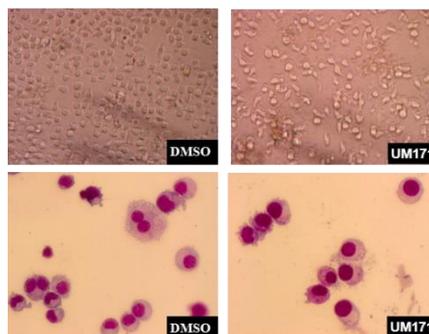
Stem Cell Reviews and Reports
<https://doi.org/10.1007/s12015-018-9821-1>



VSELS Maintain their Pluripotency and Competence to Differentiate after Enhanced Ex Vivo Expansion

Rachid Lahlii¹ • Maurice Scrofani¹ • Romain Barbet¹ • Céline Tancredi¹ • Anne Aries¹ • Philippe Hénon¹

Lin-CD34+CD45-



Publication Scientifique: "VSELS Maintain their Pluripotency and Competence to Differentiate after Enhanced Ex Vivo Expansion." Stem Cell Rev. 2018 Aug;14(4):510-524. doi: 10.1007/s12015-018-9821-1.

Auteurs : Lahlii R, Scrofani M, Barbet R, Tancredi C, Aries A, Hénon P.

Projet Cardiomyoplastie : lutter contre l'insuffisance cardiaque



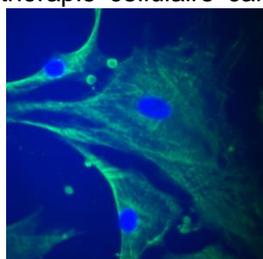
L'insuffisance cardiaque sévère représente un problème majeur de santé publique dans le monde entier. Cette maladie se développe, le plus souvent, à la suite d'un infarctus du myocarde (crise cardiaque) résultant de l'obstruction d'une des artères nourricières du cœur (artères coronaires) dans le muscle cardiaque. Si le cœur ne reçoit pas assez de sang et par conséquent d'oxygène, une partie du muscle cardiaque meurt, causant des dommages irréversibles.

La thérapie cellulaire consiste à greffer des cellules souches afin de réparer la zone lésée du cœur en remplaçant les cellules myocardiques détruites. La recherche dans le domaine de la thérapie cellulaire régénératrice constitue une avancée révolutionnaire dans le traitement de l'infarctus du myocarde et une alternative à la greffe cardiaque. Aujourd'hui, grâce à différentes approches de thérapie cellulaire, des méthodes novatrices visent à restaurer anatomiquement et fonctionnellement le cœur de patients gravement atteints en leur permettant de reprendre une vie normale tout en réduisant considérablement les coûts de santé.

Nos recherches portent sur l'étude des thérapies par les cellules souches dans le cadre d'un traitement régénératif du cœur, suite à un infarctus du myocarde. Les cellules souches CD34+, prélevées à partir du sang ou de la moelle osseuse, ont déjà montré leur efficacité lors du traitement des maladies sanguines. Cependant d'autres capacités inattendues liées à ces cellules ont été mises en évidence ces dernières années. En effet, ces cellules souches de patients cardiaques pourraient contenir des sous-populations à potentiel de différenciation autre qu'hématopoïétique : l'une à l'origine des petits vaisseaux et l'autre à l'origine du muscle cardiaque. Un essai clinique pilote en 2009, sur des patients ayant subi un infarctus du myocarde sévère, a pu démontrer que l'injection intra-myocardique de leurs propres cellules souches CD34+ entraînait une réparation tant anatomique que fonctionnelle de la lésion cardiaque. Ces travaux ont permis d'évaluer la faisabilité et l'innocuité de la technique d'injection de cellules souches de la moelle osseuse dans le cœur après un infarctus du myocarde. Pour améliorer cette technique, nous avons contribué aux côtés de CellProthera, à la mise au point d'un dispositif automatisé de multiplication de ces cellules pour les avoir en grand nombre (travaux récemment publiés dans un journal international). Toutefois, la capacité de ces cellules souches à former des cellules progénitrices cardiaques et vasculaires n'a

jamais été démontrée *in vitro* et est difficile à quantifier *in vivo*. Nous visons à comprendre si ces cellules apportent un effet bénéfique à la régénération cardiaque soit par un effet direct, soit par un effet indirect. Ainsi, ces recherches qui constituent un réel défi, offriront une plus grande connaissance des nouvelles thérapies cellulaires utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

Ce projet actuel, initié sous la responsabilité de Anne ARIES (chercheur) avec Céline TANCREDI (technicienne principale de ce projet) a pour objectif d'étudier la différenciation *in vitro* des cellules souches CD34+ en cellules progénitrices cardiaques et endothéliales. A ce jour, notre équipe a mis au point un protocole de différenciation et a montré que les cellules souches CD34+, isolées puis purifiées, étaient capables de s'engager vers la voie cardiaque et vasculaire. En utilisant des techniques de biologie moléculaire et cellulaire, nous avons mis en évidence de nombreux gènes régulés et impliqués dans la différenciation cardiovasculaire. Fait intéressant, parmi ces gènes enrichis, nous avons identifié des gènes, qui sont nécessaires pour que le cœur se développe. Par ailleurs la présence de ces gènes pourrait être exploitée pour prédire le potentiel cardiovasculaire de ces cellules souches. Ces résultats doivent toutefois être validés sur des cellules souches CD34+ de patients ayant subi un infarctus. L'identification de nouveaux biomarqueurs directs ou encore sécrétés pourront être utilisés en thérapie cellulaire cardiaque en tant que biomarqueurs pronostiques pour prédire le potentiel cardiaque de ces cellules souches.



← Cellules myocardiques visualisées en immunofluorescence

Ce projet de recherche a été subventionné jusqu'en 2016 par le Conseil Général du Haut-Rhin puis par bpifrance et profite actuellement des fonds récoltés grâce aux différentes opérations de financement notamment l'opération Tulipes à cœur.

Publications Scientifiques :

"Long-term benefit of intracardiac delivery of autologous granulocyte-colony-stimulating factor mobilized blood CD34+ cells containing cardiac progenitors on regional heart structure and function after myocardial infarct." , *Cytotherapy*. 2009; 11(8):1002-15.

Auteurs : Pasquet S, Sovalat H, Hénon P, Bischoff N, Arkam Y, Ojeda-Urbe M, Le Bouar R, Rimelen V, Brink I, Dallemand R, Monassier JP.

"Design and Validation of an Automated Process for the Expansion of Peripheral Blood-Derived CD34 + Cells for Clinical Use After Myocardial Infarction." *STEM CELLS Translational Medicine* 2019, Aug;8(8):822-832
Auteurs : Saucourt C, Vogt S, Merlin A, Valat C, Criquet A, Harmand L, Birebent B, Rouard H, Himmelspach C, Jeandidier É, Chartois-Leauté AG, Derenne S, Koehl L, Salem JE, Hulot JS, Tancredi C, Aries A, Judé S, Martel E, Richard S, Douay L, Hénon P.

Les dernières publications de l'IRHT

Les auteurs appartenant à l'IRHT sont soulignés.

En 2019 :

- The anti-fibrotic role of mast cells in the liver is mediated by HLA-G and interaction with hepatic stellate cells
Amiot L, Vu N, Drenou B, Scrofani M, Chalin A, Devisme C, Samson M.
PMID: 30825834 DOI: 10.1016/j.cyto.2019.02.002.
Cytokine. 2019 May;117:50-58. doi: 10.1016/j.cyto.2019.02.002.
- Design and Validation of an Automated Process for the Expansion of Peripheral Blood-Derived CD34+ Cells for Clinical Use After Myocardial Infarction.
Saucourt C, Vogt S, Merlin A, Valat C, Criquet A, Harmand L, Birebent B, Rouard H, Himmelspach C, Jeandidier É, Chartois-Leauté AG, Derenne S, Koehl L, Salem JE, Hulot JS, Tancredi C, Aries A, Judé S, Martel E, Richard S, Douay L, Hénon P.
PMID: 31037857
Stem Cells Transl Med. 2019 Aug;8(8):822-832. doi: 10.1002/sctm.17-0277.

En 2020 :

- CD34+ Very Small Embryonic-Like Stem Cells or Induced Pluripotent Stem Cells for Cardiac Repair.
Hénon P, Lahlil R and Aries A.
Journal of Cardiology and Vascular Medicine. 2020 ; 6 : 1-12.

En 2021 :

- Fibrous biomaterials: Effect of textile topography on foreign body reaction.
Girault E, Biguenet F, Eidenschenk A, Dupuis D, Barbet R, Heim F.
J Biomed Mater Res B Appl Biomater.
2021 Feb 1. doi: 10.1002/jbm.b.34810.
PMID: 33523550

Ils nous soutiennent



C'était en 2020...





Merci à tous