



**HAL**  
open science

## Globule rouge et hémostase, 2 mondes pas si distincts.

Julien Perrin

► **To cite this version:**

Julien Perrin. Globule rouge et hémostase, 2 mondes pas si distincts.. Hématologie. Université de Lorraine, 2022. tel-03703301

**HAL Id: tel-03703301**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-03703301v1>**

Submitted on 24 Jun 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

-

**Julien PERRIN**

**CNU 82**

*Globule rouge et hémostasie,  
2 mondes pas si distincts*

Soutenue le 20 juin 2022

JURY :

Pr Christine VINCIGUERRA, PU-PH	Rapporteur, Présidente du Jury
Pr Francine GARNACHE-OTTOU, PU-PH	Rapporteur
Pr Marc MAYNADIE, PU-PH	Rapporteur
Pr Delphine BORGEL, PU-PH	Examineur
Pr Claude VIGNERON, Professeur Emérite	Examineur
Pr Raphaël DUVAL, PR	Examineur, Parrain scientifique

**UMR\_S 1116 INSERM, Défaillance Cardiovasculaire Aigüe et Chronique**

## Table des matières

SYNOPSIS .....	1
CURRICULUM VITAE .....	2
Etat civil .....	2
Formation initiale et diplômes .....	2
Formations complémentaires .....	2
Cursus universitaire .....	2
Recherche et équipes d'accueil .....	2
Activités et responsabilités pédagogiques .....	2
Activités hospitalières .....	3
Activités administratives ou d'intérêt collectif .....	3
LISTE DES TRAVAUX .....	4
Bibliométrie – Production Scientifique .....	4
Publications internationales .....	5
Publications nationales à comité de lecture .....	8
Ouvrages .....	9
Conférences sur invitation .....	9
Communications orales internationales .....	10
Communications orales nationales .....	10
Communications affichées internationales .....	11
Communications affichées nationales .....	11
Communications affichées dans des congrès régionaux .....	12
Expertises .....	13
Analyses d'articles pour des revues nationales ou internationales .....	13
ANR .....	13
Evaluation externe de projets de recherche hospitalière sur demande de Directions de la recherche (DRC) de CHU .....	13
Expertise pour industriels .....	13
Comité de sélection .....	13
Sociétés savantes, associations d'enseignants et centres de compétences .....	14
Organisation d'événements .....	14
Guest Editor's invitation .....	14
Obtention de financements .....	15
En pédagogie .....	15
Pour la recherche .....	15

ACTIVITES UNIVERSITAIRES .....	16
Activités d'enseignement & responsabilités pédagogiques.....	16
A l'Université de Lorraine .....	17
A l'échelle inter-régionale .....	21
A l'échelle nationale .....	22
Encadrements.....	23
Stage d'Initiation à la Recherche (SIR).....	23
Master 2 recherche .....	25
<b>Participation à l'encadrement de Doctorat d'Université</b> .....	26
Stage hospitalo-universitaire à caractère industriel DFA-SP2.....	28
Stages professionnels.....	29
Encadrement de « Dossier Médicament » 6SP Filière INDUSTRIE .....	29
Mémoire de DES de biologie médicale .....	29
Encadrements hospitaliers (internes, assistants, ...) .....	30
Thèse d'exercice pour le DE de docteur en pharmacie.....	32
Participation à des jurys .....	34
Stage d'initiation à la recherche (SIR) .....	34
Stage officinal - 6SP .....	34
Stage hospitalo-universitaire à caractère industriel DFA-SP2.....	34
Stages professionnels.....	35
Mémoire de DES.....	36
Thèse d'exercice pour le DE de docteur en pharmacie.....	37
Actions de formation continue.....	38
Activités de recherche.....	39
Thématiques de recherche.....	39
ACTIVITES HOSPITALIERES.....	52
INTERNAT et ASSITANAT – 2003 - 2012 .....	52
Pathologies plaquettaires et TIH .....	52
Pathologies érythrocytaires .....	53
MCU-PH – 2012 à maintenant.....	54
PROJETS .....	60
PEDAGOGIQUES .....	60
RECHERCHE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE .....	63
Globule rouge et hémostase – le projet TG-THAL.....	63
Autres projets en développement .....	69
BIBLIOGRAPHIE.....	72

## Table des figures

FIGURE 1 : BIBLIOMETRIE .....	4
FIGURE 2 : AFFICHE CONGRES EAPA ET APPEL A CONTRIBUTION REVUE MOLECULES .....	14
FIGURE 3 : EXEMPLE DE FICHE PEDAGOGIQUE « THALASSEMIE » REDIGEE POUR L'ASSHIB.....	22
FIGURE 4 : IMPACT DES POLYNUCLEAIRES SUR LA COAGULATION ETUDIEE EN THROMBOELASTOMETRIE.....	40
FIGURE 5 : IMPACT DE LA CATHEPSINE G SUR LA GENERATION DE THROMBINE .....	41
FIGURE 6 : IMPACT DES POLYNUCLEAIRES DE SUJETS SAINS ET PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS SUR LA GENERATION DE THROMBINE (D'APRES PUBLICATION #7) .....	42
FIGURE 7 : EVOLUTION DE LA COAGULOPATHIE DE CONSOMMATION.....	43
FIGURE 8 : VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE D'ALTERATION DE COAGULATION DANS L'ETUDE REA-HF.....	43
FIGURE 9 : ALTERATION DE LA FIBRINOLYSE DANS UN MODELE DE CHOC SEPTIQUE EXPERIMENTAL (NON PUBLIE) .....	44
FIGURE 10 : RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ETUDE COASEPT (NON PUBLIE).....	45
FIGURE 11 : COURBE DE GENERATION DE THROMBINE OBTENUE EN PPP (FACTEUR TISSULAIRE 5 pM ET PHOSPHOLIPIDES 4 µM) ...	47
FIGURE 12 : ALTERATION DE LA GENERATION DE THOMBINE DANS LE MYELOME MULTIPLE AU DIAGNOSTIC (D'APRES PUBLICATION #20) .....	49
FIGURE 13 : ETUDE DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES APRES ADMINISTRATION DE GSNO .....	50
FIGURE 14 : ORGANIGRAMME DU SERVICE D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE DU CHRU DE NANCY .....	54
FIGURE 15 : ACTIVITES DU SECTEUR DE CYTOLOGIE SPECIALISEE – EXPLORATIONS ERYTHROCYTAIRES (NOMBRE D'ACTES) .....	56
FIGURE 16 : COUVERTURE DU BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY - NOV 2020 (PUBLICATION #26) .....	56
FIGURE 17 : HEMATIES EN "CHAMPIGNON" DANS LA COVID-19 .....	57
FIGURE 18 : CORPS DE HEINZ INTRA-ERYTHROCYTAIRES DANS LA COVID-19 (SOUMIS).....	57
FIGURE 19 : EXEMPLE D'ALGORITHME DE GESTION DES INTERFERENCES ERYTHROCYTAIRES (SOUMIS) .....	58
FIGURE 20 : ETUDE DE L'OSMOCELLS® DANS DIFFERENTES ANOMALIES ERYTHROCYTAIRES .....	59
FIGURE 21 : LE JEU SERIEUX SUPER HEMO® .....	60
FIGURE 22 : MONDE ROUGE DU JEU SUPER HEMO® .....	61
FIGURE 23 : CONTRIBUTION DES GLOBULES ROUGES AUX PHENOMENES HEMOSTATIQUES .....	63
FIGURE 24 : EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUE DANS LES THALASSEMIES.....	65
FIGURE 25 : FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE .....	65
FIGURE 26 : ETIOLOGIES DE L'HYPERCOAGULABILITE DANS LES SYNDROMES THALASSEMIQUES .....	66
FIGURE 27 : ROLE SUPPOSE DES GLOBULES ROUGES DANS L'HYPERCOAGULABILITE LIEE AUX THALASSEMIES (D'APRES ELDOR & RACHMILEWITZ, 2002) .....	66
FIGURE 28 : FLOWCHART DE L'ETUDE TG-THAL .....	68
FIGURE 29 : FROTTIS DE PYKNOCYTOSE INFANTILE .....	69

## Table des tableaux

TABLEAU 1 : FINANCEMENTS OBTENUS .....	15
TABLEAU 2 : RECAPITULATIF DES SERVICES D'ENSEIGNEMENTS ENTRE 2005 ET 2012.....	17
TABLEAU 3 : RECAPITULATIF DES SERVICES D'ENSEIGNEMENTS ENTRE 2012 ET 2022.....	19
TABLEAU 4 : DETAIL DU SERVICE POUR L'ANNEE 2019 – 2020 .....	20

## SYNOPSIS

**Maitre de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier 1<sup>ère</sup> classe**

– Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine

### Titres et responsabilités universitaires

**Vice-Doyen** de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine

**Coordonnateur du DES de Biologie Médicale** – Région Lorraine

**Responsable** des **TP / TD d'Hématologie** (DFG-SP2, DFG-SP3),  
de l'**UEB « Ischémie, thrombose et anticoagulants »** (DFA-SP1, 3 ECTS),  
de l'**UEF « Préparation aux fonctions d'interne »** (DFA-SP2, 6 ECTS)  
de l'**UE6 « Examens paracliniques »** (PASS, 5 ECTS) – *co-responsabilité*

### Fonctions hospitalières

**Responsable du secteur de cytologie spécialisée** du Service d'Hématologie Biologique du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy

**Référent biologique pour le Centre de Compétences des Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse – Filière MCGRE maladies rares**, Lorraine

### Recherche

UMR\_S 1116 INSERM, Défaillance Cardiovasculaire Aigüe et Chronique, équipe 2

**Coordonnateur scientifique du projet COASEPT** « Caractérisation des désordres hémostatiques au cours du choc septique - Recherche de Marqueurs Biologiques » – Recherche biomédicale.

*ClinicalTrials.gov NCT02692053*

**Coordonnateur scientifique du projet TG-THAL** « Evaluation de l'hypercoagulabilité par thrombinographie chez les patients thalassémiques majeurs » – Recherche biomédicale.

*ClinicalTrials.gov NCT04962984*

### Publications

Auteur de **38 publications internationales et nationales** indexées.

Points **SIGAPS 497**

INDEX **H = 8**



# CURRICULUM VITAE

## Etat civil

Julien Perrin  
MCU-PH 1<sup>ère</sup> classe - Université de Lorraine (UL)  
CNU 82 (Sciences Biologiques Fondamentales et Cliniques)  
RPPS : 10004385802

Né le 11 juillet 1979 à BRUYERES (88)  
Marié – 2 enfants

## Formation initiale et diplômes

**2009 : Doctorat d'Université (Ecole doctorale BioSE)** – Nancy Université, UHP Nancy I

**2007 – 2008 : Médaille d'Or de l'internat - année-recherche** « *Prix de Recherche Clinique du CHU de Nancy* »

**2007 : DES Pharmacie Spécialisée – Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

**2005 : DEA de Pharmacologie** « *Métabolisme et mécanisme d'action des médicaments – Pharmacologie clinique* »

**2003 : Certificat de** « *Biochimie métabolique et régulation* »

**2003 – 2007 : Internat en pharmacie spécialisée – CHRU Nancy/Faculté de Pharmacie Nancy**

**2002 : Concours de l'internat, reçu sur liste principale en zone NORD, rang 186**

**1997 – 2003 : Formation commune de base - Faculté de Pharmacie Nancy**

**1997 : Baccalauréat série S**, Lycée Jean Lurçat, Bruyères (88)

## Formations complémentaires

**2021 : Formation managériale** « *TTI Success Insight – Management d'Equipe - conduite du changement* » – CHRU Nancy

**2017 : Diplôme d'Université** « *Pathologie érythrocytaire* » - Faculté de Médecine, Université de Montpellier

**2014 : Certificat en Management avancé et Formation qualifiante "Investigateurs dans la Recherche clinique"** (For Drug consulting) - *Formation "Passeport Pilotage Carrière"*

## Cursus universitaire

**2018 : MCU-PH 1<sup>ère</sup> classe** en Hématologie Biologique – Faculté de Pharmacie/CHRU Nancy

**2012 : MCU-PH 2<sup>ème</sup> classe** en Hématologie Biologique – Faculté de Pharmacie/CHRU Nancy

**2009 – 2012 : Assistant Hospitalo-Universitaire** en Hématologie Biologique - Faculté de Pharmacie

**2008 : Assistant Hospitalo-Universitaire** en Hématologie Biologique - Faculté de Médecine

## Recherche et équipes d'accueil

Depuis le 1<sup>er</sup> septembre 2012, enseignant-chercheur contractualisé au sein de l'Unité de Recherche mixte UL-INSERM UMR\_S 1116 – Défaillance Cardiaque Aigue et Chronique - DCAC (Dr P Lacolley), au sein de l'équipe 2 (Pr B Lévy – Pr PY Marie).

## Activités et responsabilités pédagogiques

*état individuel de service depuis 2012 : entre 160 et 190 HETD annuelles*

**2020 - :** co-responsable de l'UE6 « Examens paracliniques » - PASS-LAS

**2017 - :** Responsable de l'UEB « Ischémie, thrombose et anticoagulants » - DFA-SP1

**2015 - :** Coordonnateur local – Pharmacie du DES de Biologie Médicale



**2015** - : Responsable des TP / TD d'Hématologie - DFG-SP2 (UE BIO4/HEM1)

**2014** - : Responsable de l'UEF « Préparation aux fonctions d'interne » - DFA-SP2 filière hôpital

**2012** - : Responsable des TP / TD d'Hématologie - DFG-SP3 (UE BHP/HEM2)

### Activités hospitalières

**2014** - : Responsable du secteur de cytologie spécialisée du Service d'Hématologie Biologique du CHRU de Nancy (Dr Broséus)

**2010** - : Centre de Compétences des Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse, Lorraine-Champagne (Dr Steschenko puis Dr Phulpin)

**2004** - : Service d'Hématologie Biologique - CHRU de Nancy (Pr Lecompte / Dr Devignes / Dr Broséus)

**2003 – 2004** : Centre AntiPoison (CAP) - CHRU de Nancy (Dr Manel)

**2002 – 2003** : PUI des hôpitaux Maringer/Villemain/Fournier - CHRU de Nancy (Dr Commun)

### Activités administratives ou d'intérêt collectif

#### **Au sein de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine**

**2018** - : Vice-Doyen de la Faculté de Pharmacie

**2018 – 2021** : Conseiller de stage officinal

**2014** - : Membre élu au bureau du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier de la Faculté de Pharmacie de Nancy

**2013** - : Membre élu au Conseil de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine

**2012** - : Membre de la Commission Prospective de la Faculté de Pharmacie de Nancy et de la Commission tripartite hospitalo-universitaire.

#### **Au sein du CHRU**

**2018** - : Membre sous-groupe « Qualité de vie au travail » de la Commission Médicale d'Etablissement

**2018** - : Membre du bureau de Pôle pour l'enseignement au sein du Pôle Laboratoires du CHRU Nancy

**2012 – 2019** : Suppléant du chef de service - Service d'hématologie biologique - CHRU de Nancy (Dr Devignes)

# LISTE DES TRAVAUX

## Bibliométrie – Production Scientifique

Sources : Plate-forme SIGAPS avril 2022  
Web Of Science avril 2022

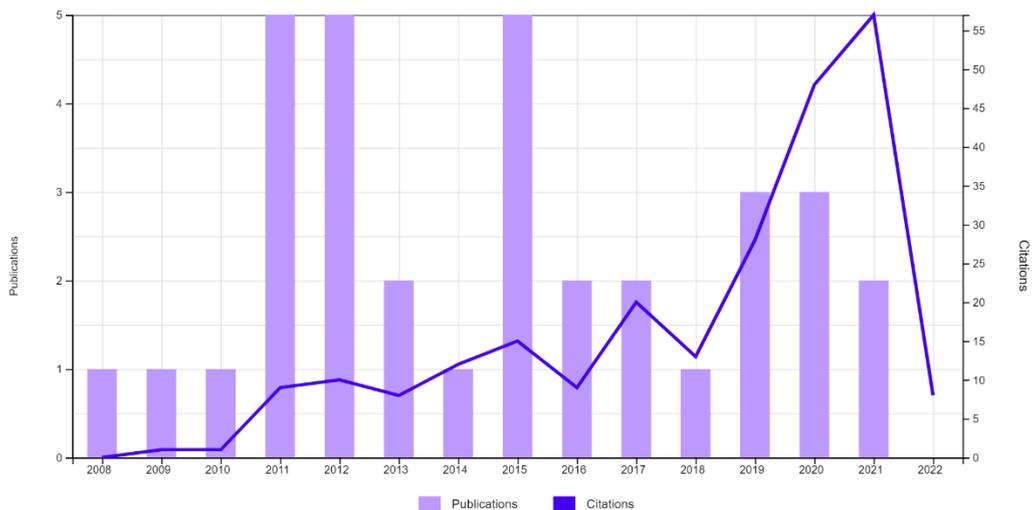
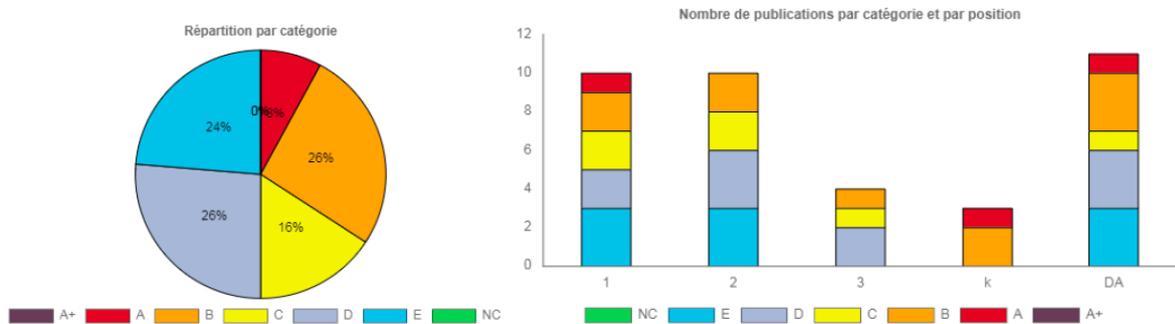
**SIGAPS (2006 – 2021) : 497**

**INDEX H : 8**

**Publications indexées : 38**  
**Chapitres d'ouvrage : 4**  
**Communications affichées : 18**  
**Communications orales :**

Internationales : 7      Nationales : 9      Régionales : 2  
 Internationales : 2      Nationales : 4

Position	1 <sup>er</sup> auteur	2 <sup>e</sup> auteur	Dernier auteur
Nombre de publications	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>10</b>



**FIGURE 1 : BIBLIOMETRIE**

## Publications internationales

\* corresponding author

**Légendes d'encadrements :** *d'étudiants : SIR – M2 – DES biologie médicale ou d'hématologie clinique*  
*autre : Assistant Hospitalo-Universitaire*

1. **J Perrin**, L Morlon, C Vigneron, M Marchand-Arvier. Influence of polymorphonuclear leukocytes on the plasma clot formation observed by thromboelastometry (ROTEM®). *Thromb Res.* 2008;121(5):647-52.  
**IF (2008) = 2,449**
2. JF Lesesve, **J Perrin**, A Georges, A Morali. Acanthocytosis in Anderson's disease. *Br J Haematol.* 2009 Apr;145(1):1.  
**IF (2009) = 4,597**
3. **J Perrin\***, T Lecompte, A Tournier, L Morlon, M Marchand-Arvier, C Vigneron. In vitro effects of human neutrophil cathepsin G on thrombin generation: both acceleration and decreased potential. *Thromb Haemost.* 2010;104(3):514-22.  
**IF (2010) = 4,701**
4. S Richard, **J Perrin**, PA Baillot, J Lacour, X Ducrocq. Ischemic stroke and essential thrombocythemia: A series of 14 cases. *Eur J Neurol.* 2011;18(7):995-8.  
**IF (2011) = 3,692**
5. S Richard, **J Perrin**, K Lavandier, JC Lacour, X Ducrocq. Cerebral venous thrombosis due to essential thrombocythemia and worsened by heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Platelets.* 2011;22(2):157-9.  
**IF (2011) = 1,847**
6. M Hacquard, **J Perrin**, N Lelievre, C Vigneron, T Lecompte. Inter-individual variability of effect of 7 low molecular weight antithrombin-dependent anticoagulants studied in vitro with Calibrated Automated Thrombography. *Thromb Res.* 2011;127(1):29-34.  
**IF (2011) = 2,440**
7. **J Perrin\***, D Ranta, F Empereur, C Vigneron, P Feugier, T Lecompte. Polymorphonuclear neutrophils from JAK2V617F positive MPD patients do not support hypercoagulability: a study with Calibrated Automated Thrombography (CAT). *Blood Cells Mol. Dis.* 2011;46(3):235-8.  
**IF (2011) = 2,351**
8. J Selton, **J Perrin**, H Robion, M Abdel Fatah, B Sioula, L Pruna, P Kaminsky. Iliopsoas hematoma in Gaucher's disease. *Internal Medicine.* 2011;50(21):2643-7.  
**IF (2011) = 0,936**
9. JF Lesesve, **J Perrin**. Association of homozygous sickle cell anemia and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol.* 2012;89(3):278-9.  
**IF (2012) = 2,548**

10. **J Perrin\***, D Barraud, M Toussaint-Hacquard, PE Bollaert, T Lecompte. Rapid onset heparin-induced thrombocytopenis (HIT) without history of heparin exposure: A new case of so-called 'spontaneous' HIT. *Thromb Haemost.* 2012;107(4):795-7.  
**IF (2012) = 6,094**
11. JF Lesesve, **J Perrin**, JC Guédenet. Multiple Pappenheimer bodies after splenectomy. *Eur J Haematol.* 2012;89(3):278-9.  
**IF (2012) = 2,548**
12. I Bock, **J Perrin**, F Braun, L Garçon, JF Lesesve. Red blood cell anomalies in the context of hereditary pyropoikilocytosis. *Transfusion.* 2012;52(8):1646.  
**IF (2012) = 3,526**
13. S Richard, G Mione, **J Perrin**, M Toussaint-Hacquard, JC Lacour, X Ducrocq. Internal carotid thrombus in patients with inflammatory bowel disease: two cases. *World J Gastroenterol.* 2013;19(5):773-5.  
**IF (2013) = 2,433**
14. A Grandvuillemin, G Zanetta, **J Perrin**, J Amiral, I Elalamy, E de Maistre. Unusual Case of HIT with Cardiac Arrest During Hemodialysis. *Ann Pharmacother.* 2014;48(8):1086-1089.  
**IF (2014) = 2,059**
15. **J Perrin\***, C Charron, JH François, E Cramer-Bordé, B Lévy, D Borgel, A Vieillard-Baron. Coagulation phenotypes in septic shock as evaluated by calibrated automated thrombography. *Shock.* 2015;43(1):74-9.  
**IF (2015) = 3,048**
16. **J Perrin\***, D Ranta, JF Lesesve. Hydroxyurea-induced stomatocytes in a patient presenting with Polycythemia Vera. *Am J Hematol* 2015;90(6):573.  
**IF (2015) = 5,000**
17. **J Perrin\***, F Depasse, T Lecompte, on behalf of French-speaking CAT group and under the aegis of GEHT. Large external quality assessment survey on thrombin generation with CAT: further evidence for the usefulness of normalisation with an external reference plasma. *Thromb Res.* 2015;136(1):125-30.  
**IF (2015) = 2,320**
18. M Parent, A Boudier, **J Perrin**, C Vigneron, P Maincent, N Violle, JF Bisson, I Lartaud, F Dupuis. In situ microparticles loaded with S-nitrosoglutathione protect from stroke. *PLOS One* 2015;10(12):e0144659  
**IF (2015) = 3,057**
19. **L Filliatre**, **J Broséus**, S Pissard, C Mekki, P Feugier, **J Perrin\***. Amyl nitrite inhalation, a "volatile" anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(4):448.  
**IF (2016) = 5,275**

20. **P Legendre, E Verstraete, M Martin, A Poinard**, A Perrot, C Hulin, G Faure, V Latger-Cannard, **J Perrin\***. Hypocoagulability as assessed by thrombin generation test in newly-diagnosed patients with multiple myeloma. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;66:47-49  
**IF (2017) = 1,836**
21. **D Gérard, AJ Fattet, C Brakta**, A Phulpin, D Steschenko, JF Lesesve, **J Perrin\***. Evaluation of OSMOCELLS, a new semi-automatic device for osmotic fragility assessment. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(5):521-527  
**IF (2017) = 1,919**
22. **B Thomas, J Perrin\***. Acquired "pyro"-poikilocytosis. *Blood*. 2017;130(25):2808.  
**IF (2017) = 15,132**
23. **C Stephan**, A Phulpin, D Steschenko, JF Lesesve, **J Perrin\***. Oxidative stress-related infantile pyknocytosis with Heinz bodies. *Transfusion*. 2018;58(4):840-841.  
**IF (2018) = 3,111**
24. V Picard, C Guitton, I Thuret, C Rose, L Bendelac, K Ghazal, P Aguilar-Martinez, C Badens, C Barro, C Bénéteau, C Berger, P Cathébras, E Deconinck, J Delaunay, JM Durand, N Firah, F Galactéros, B Godeau, X Jaïs, JP de Jaureguiberry, C Le Stradic, F Lifermann, R Maffre, G Morin, **J Perrin**, V Proulle, M Ruivard, F Toutain, A Lahary, L Garçon. Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica*. 2019;104(8):1554-1564.  
**IF (2019) = 7,116**
25. Y Gruel, C Vayne, J Rollin, P Weber, D Faille, A Bauters, L Macchi, M Alhenc-Gelas, A Lebreton, E De Maistre, S Voisin, V Gouilleux-Gruart, **J Perrin**, B Tardy-Poncet, I Elalamy, C Lavenue-Bombled, C Mouton, C Biron, C Ternisien, F Nedelec-Gac, J Duchemin, E De Raucourt, I Gouin-Thibault, L Rugeri, B Tardy, B Giraudeau, T Bejan-Angoulvant, C Pouplard. Comparative analysis of a French prospective series of 144 patients with heparin-induced thrombocytopenia (FRIGTIH) and the literature. *Thromb Haemost*. 2020;120(7):1096-1107.  
**IF (2020) = 5,723**
26. **D Gérard, S Bourin**, A Phulpin, V Picard, D Steschenko, **J Perrin\***. Previously misdiagnosed red cell membrane disorder and familial consequences. *Br J Haematol* 2020;190(6):810.  
**IF (2020) = 6,998**
27. G Foulon-Pinto, G Jourdi, **J Perrin**, J Abdoul, G Paris, I Gouin-Thibault, E Curis, T Lecompte, V Siguret. Study of thrombin generation with ST-GENESIA to evaluate xaban pharmacodynamics: analytical performances over 18 months. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(4):821-830.  
**IF (2020) = 2,877**
28. **D Gérard, S Ben Brahim**, JF Lesesve, **J Perrin\***. Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19? *Br J Haematol* 2021;192(2):230.  
**IF (2019) = 6,998**
29. B Tardy-Poncet, E de Maistre, C Pouplard, E Presles, M Alhenc-Gelas, D Lasne, MH Horellou, C Mouton, A Serre-Sapin, A Bauters, P Nguyen, F Mullier, **J Perrin**, G Le Gal, P Morange, L

Grunebaum, A Lillo-le Louet, I Elalamy, Y Gruel, A Greinacher, T Lecompte, B Tardy, for the GFHT-HIT study group. Heparin-induced thrombocytopenia: Construction of a pretest diagnostic score derived from the analysis of a prospective multinational database, with internal validation. *J Thromb Haemost* 2021;19(8):1959-1972.

**IF (2020) = 5,824**

#### Publications soumises

**S Henry, D Gérard, S Salignac, J Perrin\***. Optimizing the management of analytical interferences affecting red blood cells on XN-10 (Sysmex®) - *Int J Lab Hematol* 2022

**IF (2020) = 2,877**

**J Perrin\***, D Gérard. Heinz Bodies in COVID-19 - *Int J Lab Hematol* 2022

**IF (2020) = 2,877**

**M Julien, C Todosi, F Fouyssac, JF Lesesve, D Gérard, J Perrin\***. Spiculated RBCs in Triose Phosphate Isomerase deficiency, a rare and severe RBCs enzymopathy. *Am J Hematol* 2022

**IF (2020) = 10,047**

#### Publications nationales à comité de lecture

1. **J Perrin\***, M Marchand-Arvier, V Latger-Cannard, C Vigneron, T Lecompte. Une résistance globulaire osmotique normale n'exclut pas une membranopathie érythrocytaire ! À propos d'un cas d'elliptocytose héréditaire. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2006;64(5):491-5.

**IF (2006) = 0,342**

2. **J Perrin\***, A Perrot, V Chenot, JF Lesesve, A Guerci, M Marchand-Arvier, C Vigneron, T Lecompte. Alpha-thalassémie acquise révélatrice d'un syndrome myélodysplasique de type anémie réfractaire avec hémochromatose secondaire. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007;65(4):405-409.

**IF (2007) = 0,350**

3. **J Perrin, A Georges, A Morali, C Vigneron, T Lecompte, JF Lesesve**. Acanthocytes and hypocholestérolémie. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008;66(5):569-72.

**IF (2008) = 0,286**

4. **I Bock, J Perrin, F Braun, L Garçon, JF Lesesve**. A case of hereditary pyropoikilocytosis with mild expression and delayed onset. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012;70(4):483-488.

**IF (2012) = 0,298**

5. **M Solis, J Perrin, JC Guédenet, JF Lesesve**. RBCs inclusions after splenectomy: not only Howell-Jolly bodies! *Ann Biol Clin (Paris)*. 2013;71(2):185-9.

**IF (2013) = 0,415**

6. **L Altounian, J Perrin, F Fouyssac, O Fenneteau, L Da Costa, M Bahuaui, B Leheup, P Jonveaux, JF Lesesve**. Pyrimidine 5'-nucleotidase deficiency associated to a polymalformative syndrome. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2015;73(5):587-590.

**IF (2015) = 0,284**



7. **J Broséus**, G Roth-Guépin, M D'Aveni-Piney, A Perrot, JF Lesesve, **J Perrin\***. An unusual cause of elliptocytosis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2016;74(6):704-707.

IF (2016) = 0,225

8. JF Lesesve, **C Franczak**, **J Perrin**. Erythrocytes morphology in pregnancy. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019;77(1):113-115.

IF (2019) = 0,503

9. **E Stein**, **D Gérard**, P Joly, JF Lesesve, **J Perrin\***. Hyperthyroidism: acquired cause of an increase in haemoglobin A2 level. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2019;77(4):436-438.

IF (2019) = 0,503

## Ouvrages

Thrombopénies induites par les héparines. Mulot A, Toussaint-Hacquard M, de Maistre E, Tardy-Poncet B, Wahl D, **Perrin J**, Lecompte T. *in La maladie thrombo-embolique veineuse*, Elsevier Masson, 2015, pp 209-213.

Drépanocytose *in « Objectif Internat Pharmacie » Hématologie. Association des enseignants d'Hématologie, Immunologie et Biothérapies des Facultés de Pharmacie (AssHIB)*. Elsevier Masson **A paraître septembre 2022**

Thalassémies *in « Objectif Internat Pharmacie » Hématologie. Association des enseignants d'Hématologie, Immunologie et Biothérapies des Facultés de Pharmacie (AssHIB)*. Elsevier Masson **A paraître septembre 2022**

Déficits en G6PD et PK *in « Objectif Internat Pharmacie » Hématologie. Association des enseignants d'Hématologie, Immunologie et Biothérapies des Facultés de Pharmacie (AssHIB)*. Elsevier Masson **A paraître septembre 2022**

## Conférences sur invitation

### Club des utilisateurs CAT – Diagnostica Stago (PARIS)

**13 janvier 2012** : Variabilité inter-individuelle et inéquivalence d'effet de 7 anticoagulants de bas poids moléculaire antithrombine-médiés : étude in vitro par thrombinographie - CAT

**8 octobre 2013** : Étude de la génération de thrombine et de la sensibilité au système de la protéine C au cours du choc septique

**21 mai 2015** : Étude externe de qualité sur la mesure de la génération de thrombine in vitro - Étude CAT-QUALIRIS

**Journée scientifique commune Groupe Francophone d'Hématologie Cellulaire (GFHC) & Club du Globule Rouge et du Fer (CGRF) – Format hybride, Institut Imagine PARIS / virtuel**

**27 janvier 2022** : « Actualités sur les pathologies constitutionnelles du globule rouge » - session *enzymopathies & acanthocytoses*



## Communications orales internationales

Orateur

1. **J Perrin**, M Hacquard, C Vigneron, T Lecompte. Inequivalence and inter-subject variability of 7 antithrombin-dependent anticoagulants evaluated by CAT®.  
**52nd Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung Congress (2008, Wiesbaden, Allemagne)**
2. **M Parent**, F Dupuis, **J Perrin**, C Vigneron, N Violle, JF Bisson, P Leroy, A Boudier. Cerebroprotection of S-Nitrosoglutathione-loaded in situ forming microparticles against thromboembolic stroke.  
**1st Société Française De Nanomédecine - SFNano congress (2014, Nancy)**
3. J Perrin, A Meeus, J Broséus, B Faivre, J Gravoulet, M D'Aveni-Piney. SUPER HEMO® : Stratégie Universitaire Pour l'Enseignement et la Réflexion en Hématologie, un jeu vidéo sérieux.  
**Congrès International Francophone de Pédagogie des Sciences de la Santé (CIFPSS) (2022, Amiens)**

## Communications orales nationales

1. E André, **J Perrin**, M Toussaint-Hacquard, A Mulet. Thrombopénies Induites par l'Héparine : cas cliniques.  
**Congrès du Club des Techniciens en Hémostase (2005, Nancy)**
2. **J Perrin**, N Sennoun, T Lecompte, C Vigneron, M Marchand-Arvier. Les polynucléaires humains favorisent la coagulation *in vitro*.  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie (2005, Paris)**
3. **S Zuily**, **J Perrin**, M Toussaint-Hacquard, L Saadi, D Barraud, T Lecompte, PE Bollaert, D Wahl. Orage thrombotique : et si c'était multifactoriel ?  
**Congrès du Collège Français de Pathologie Vasculaire (2009, Paris)**
4. **J Perrin**, C Charron, JH François, E Cramer-Bordé, A Vieillard-Baron, B Lévy, D Borgel. Étude la génération de thrombine et de la sensibilité au système de la protéine C au cours du choc septique.  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie/ Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (2013, Paris)**
5. **J Perrin**, F Depasse, T Lecompte. Etude externe de qualité sur l'étude de la génération de thrombine in vitro (CAT) impliquant 34 équipes : nouveaux arguments pour l'utilité d'un plasma de référence externe pour la normalisation des données.  
**Congrès du Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (2014, Rouen)**
6. **D Gérard**, **AJ Fattet**, **C Brakta**, A Phulpin, D Steschenko, JF Leseve, **J Perrin**. OSMOCELLS : un nouvel appareil de mesure semi-automatique de la fragilité osmotique érythrocytaire.  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie (2017, Paris)**

## Communications affichées internationales

Auteur présentateur

1. M Hacquard, G Conroy, S Mayot, **J Perrin**, S Collin, T Lecompte. Assessment of coagulation phenotype modification in orthopaedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis by enoxaparin. **52nd Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung Congress (2008, Wiesbaden, Allemagne)**
2. M Hacquard, **J Perrin**, N Hézard, T Lecompte. Difficult differential diagnosis between antibody-mediated, abciximab-induced, delayed thrombocytopenia and heparin-induced thrombocytopenia: about one case.  
**XIth European Symposium on Platelet and Granulocyte Immunobiology (2010, Beaune)**
3. **J Perrin**, M Hacquard, T Lecompte. Danaparoid cross-reactivity in HIT: Is the pre-treatment in vitro testing required?  
**XIth European Symposium on Platelet and Granulocyte Immunobiology (2010, Beaune)**
4. **J Perrin**, T Lecompte, L Morlon, A Tournier, C Vigneron. Effects of two neutrophil-derived enzymes, Cathepsin G and Elastase, on thrombin generation.  
**XIth European Symposium on Platelet and Granulocyte Immunobiology (2010, Beaune)**
5. M Toussaint-Hacquard, **A Collet**, T Lecompte, **J Perrin**. Prospective evaluation of the new automated immunoassay hemosil hit-ab (r) in the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia (HIT).  
**International Society of Laboratory Hematology congress (2012, Nice)**
6. **J Perrin**, F Depasse, T Lecompte, On behalf of the French-speaking CAT Club. Large External Quality Assessment survey on thrombin generation with CAT: further evidence for the usefulness of normalisation with external reference plasma  
**SSC International Society on Thrombosis and Haemostasis (2014, Milwaukee)**
7. M Parent, A Boudier, **J Perrin**, C Vigneron, P Maincent, N Violle, JF Bisson, I Lartaud, F Dupuis. In situ Formulations of S-nitrosoglutathione Protect from Stroke.  
**American Association of Pharmaceutical Scientists congress (2014, San Diego)**

## Communications affichées nationales

1. **J Perrin**, M Toussaint-Hacquard, N Daguindau, C Jacquot, T Schneider, C Vigneron, T Lecompte. Influence d'une plasmaphérese sur le profil hémostatique étudié par thrombinographie.  
**Congrès de la Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle (2006, Nancy)**
2. L Morlon, **J Perrin**, M Marchand-Arvier, C Vigneron. Influence de deux sérine-protéases granulocytaires, cathepsine G et élastase, sur la coagulation du plasma.  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie (2007, Paris)**
3. E Durand, **J Perrin**, F Empereur, T Lecompte, A Cravoisy, S Gibot, PE Bollaert. Thrombopénie induite par l'héparine en réanimation médicale.  
**Congrès de la Société de Réanimation de Langue Française (2008, Paris)**

4. A Duriez, A Mulet, M Toussaint-Hacquard, **J Perrin**, N Thilly, T Lecompte, A Perrin, I May. Evaluation du protocole thérapeutique d'utilisation du danaparoïde sodique élaboré par la COMEDIMS dans le cadre du Contrat de Bon Usage au CHU de Nancy.  
**Congrès de la Société Française de Pharmacie Clinique (2008, St Malo)**
5. **J Perrin**, M Hacquard, T Lecompte. TIH : pertinence de la recherche d'une réaction croisée in vitro avant traitement par danaparoïde.  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie (2011, Paris)**
6. E Verstraete, P Legendre, A Perrot, C Hulin, G Faure, V Latger-Cannard, **J Perrin**. Hypocoagulabilité et sensibilité au système de la PCa au diagnostic de Myélome Multiple : une étude en génération de thrombine CAT®.  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie (2016, Paris)**
7. **C Stephan**, A Phulpin, D Steschenko, J Perrin. La pyknocytose infantile : une affection rare du nouveau-né.  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie (2017, Paris)**
8. S Morice, E Boschetti, **J Perrin**, B Demoré. Bilan de 3 années de formation d'étudiants en pharmacie en 5ème année hospitalo-universitaire (AHU) à la réalisation d'entretiens pharmaceutiques (EP) « anticoagulants oraux ».  
**HOIPHARM (2017, Nancy)**
9. D Gérard, S Henry, S Salignac, **J Perrin**. Mise en place d'une solution de gestion des interférences analytiques liées à la numération des érythrocytes sur l'hématimètre XN10 (SYSMEX®)"  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie (2020, Paris)**
10. M Drouilly, D Gérard, A Phulpin, **J Perrin**. La pyknocytose infantile : une anémie hémolytique néo-natale méconnue.  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie (2022, Paris)**
11. M Julien, C Todosi, F Fouyssac, M Bahuau, JF Lesesve, D Gérard, **J. Perrin**. Le déficit en TPI : une enzymopathie érythrocytaire rare et de pronostic sombre.  
**Congrès de la Société Française d'Hématologie (2022, Paris)**

### Communications affichées dans des congrès régionaux

1. **J Perrin**, D Ranta, P Feugier, C Vigneron, T Lecompte. Les polynucléaires : acteurs de la coagulation et rôle dans la thrombogenèse au cours des syndromes myéloprolifératifs JAK2<sup>V617F</sup> positif ? III<sup>ème</sup> journée Claude Huriet de la Recherche médicale (2007, Nancy)
2. S Zuily, **J Perrin**, M Toussaint-Hacquard, L. Saadi, D. Barraud, T. Lecompte, P-E. Bollaert, D. Wahl. TIH insidieuse responsable d'un orage thrombotique chez une patiente atteinte d'un cancer digestif. IV<sup>ème</sup> journée Claude Huriet de la Recherche médicale (2008, Nancy)

## Expertises

Analyses d'articles pour des revues nationales ou internationales

<i>Blood</i>	(IF = 16,06)
<i>Haematologica</i>	(IF =7,570)
<i>British J Haematology</i>	(IF =6,998)
<i>Thrombosis and Haemostasis</i>	(IF =4,733)
<i>Clinical Hemorrhology and microcirculation</i>	(IF =1,642)
<i>Journal of Pediatric Hematology and Oncology</i>	(IF =0,947)
<i>Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis</i>	non disponible
<i>J Blood disorders and transfusion</i>	/
<i>Annales pharmaceutiques françaises</i>	/
<i>Case report in hematology</i>	/

ANR

Expert pour l'appel d'offre ANR 2020

Evaluation externe de projets de recherche hospitalière sur demande de Directions de la recherche (DRC) de CHU

2013 - CHU REIMS

2014 - CHU NANTES

Expertise pour industriels

**Depuis 2015 -** **SD-innovation** - évaluation et optimisation du dispositif OSMOCELLS®

**2013** **Diagnostica Stago** - Etude multicentrique CAT – QUALIRIS

**2004** **DiaMED** - Etude multicentrique Diamed « Multicentric Performance Evaluation DiaMed Impact »

Comité de sélection

**2017** CNU 86 poste MCF 1225 « Anatomie fonctionnelle et Physiopathologie » - Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine/ UMR 7365 CNRS-Université de Lorraine, IMoPA

Sociétés savantes, associations d'enseignants et centres de compétences

Membre de la **Société Française d'Hématologie**

Membre du **GFHT – Groupe français d'étude sur l'hémostase et la thrombose**

Membre du **Club du Globule Rouge et du Fer**

Membre de **l'Association des enseignants d'Hématologie, Immunologie et Biothérapies des Facultés de Pharmacie (AssHIB)**

**Filière santé Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse MCGRE - Centre de Compétences des Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse, Lorraine (Dr A Phulpin)**

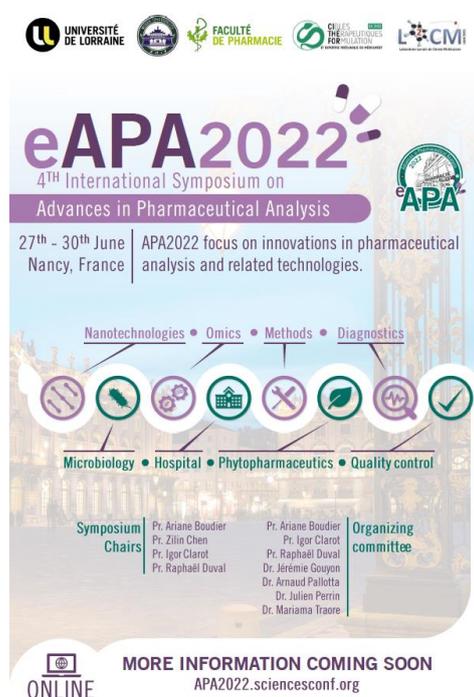
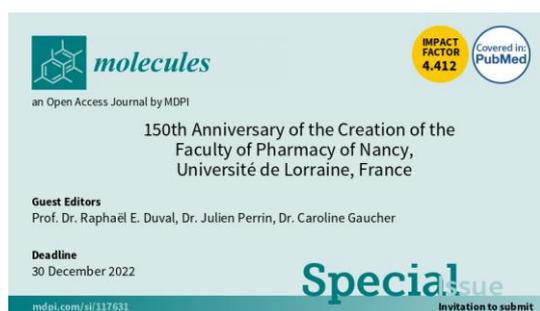
## Organisation d'événements

2019 : **Journées d'Hématologie Biologique du Grand Est – Nancy**

2022 : **4<sup>th</sup> International Symposium on Advances In Pharmaceutical Analysis – eAPA – Nancy/ virtuel**

## Guest Editor's invitation

2022 : **"150th Anniversary of the Creation of the Faculty of Pharmacy of Nancy, Université de Lorraine, France" *Molecules*, Special Issue**



**FIGURE 2 : AFFICHE CONGRES EAPA ET APPEL A CONTRIBUTION REVUE MOLECULES**

## Obtention de financements

### En pédagogie

- **2011** Dotation Sur Projet Pédagogique / Faculté de pharmacie – Travaux pratiques d'hématologie (co-porté avec Pr B Faivre) : hématimètre et coagulomètres **15 300 + 10 764 Euros**
- **2019** Jeu sérieux SUPER HEMO™ – Cofinancement Faculté de Pharmacie/ANR IDEFI-Remis – Faculté de Médecine de l'Université de Lorraine : **94 434,73 Euros**

### Pour la recherche

- **2008** Prix de Recherche Clinique du CHU de Nancy 2007-2008 « Evaluation de la contribution des polynucléaires dans la thrombogenèse au cours des syndromes myéloprolifératifs JAK2 positifs » : financement **d'une année supplémentaire d'internat.**
- **2013** Appel d'offre « Jeune Chercheur » du GIRCI-EST\*: Projet COASEPT – « Caractérisation des désordres hémostatiques au cours du choc septique - recherche de marqueurs biologiques » **54 567,50 Euros**
- **2018** CPRC\*\* du CHRU de Nancy : Projet TG-THAL « Evaluation de l'hypercoagulabilité par thrombinographie chez les patients thalassémiques majeurs » **24 299,75 Euros**

\*Groupements Interrégionaux pour la Recherche Clinique et l'Innovation

\*\*Contrat de Programme de Recherche Clinique

(voir le détail des projets dans les parties suivantes)

TABLEAU 1 : FINANCEMENTS OBTENUS

Projets	Pédagogiques	Recherche
Dotation sur projets pédagogiques – Travaux pratiques d'hématologie	26 064 €	
Jeu Sérieux SUPER HEMO™	94 434,73 €	
Prix de recherche clinique du CHRU NANCY		/
Projet COASEPT		54 567,50 €
Projet TG-THAL		24 299,75 €
<b>TOTAL</b>	<b>120 498,73 €</b>	<b>78 867,25 €</b>
		<b>199 365,98 €</b>

## ACTIVITES UNIVERSITAIRES

### Activités d'enseignement & responsabilités pédagogiques

Mon implication pédagogique concerne l'enseignement de **l'hématologie** et de la **biologie médicale** ainsi que leur déclinaison dans différents diplômes et cursus.

Mon attrait pour la pédagogie s'est très tôt manifesté, ainsi je me suis investi dès ma réussite au concours de 1<sup>ère</sup> année de pharmacie ; et j'ai en tant qu'étudiant (en 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> année) participé à la mise en place du tutorat à la Faculté de Pharmacie auprès des étudiants préparant le concours. Par la suite et fort logiquement, j'ai, pendant mon internat en Pharmacie spécialisée, participé à divers enseignements et ma contribution s'est naturellement développée lors de ma prise de fonction en tant qu'Assistant Hospitalo-Universitaire en 2008, jusqu'à ma nomination MCU-PH en 2012. C'est pourquoi, dans la suite de ce mémoire, je présenterai les activités « avant 2012 » puis « après 2012 ».

#### **AVANT 2012**

J'ai lors de mon internat rapidement participé aux enseignements de **préparation au concours de l'internat en pharmacie** à la Faculté, à travers des séances de préparation à la résolution de cas cliniques en hématologie (UE H1), enseignement que j'ai poursuivi tout au long de ma carrière et dans lequel j'interviens encore. J'ai par la suite intégré d'autres enseignements :

##### **A la Faculté de Pharmacie :**

*Enseignement coordonné « Thrombose et anticoagulation »* - qui deviendra par la suite « Ischémie et thrombose » dont j'ai pris la responsabilité depuis quelques années (*vide infra*) : cours magistraux et travaux dirigés

*Enseignements d'hématologie générale* : Travaux dirigés et travaux pratiques

*DU « Médecine et thérapeutiques personnalisées »* : cours magistraux (antithrombotiques)

##### **A la Faculté de Médecine :**

*Module optionnel « Stratégie des examens de laboratoires »* cours magistraux (« TIH » & « D-dimères »)

*DESC Médecine Vasculaire* : cours magistraux (« TIH » & « Thrombose et Cancer »)

*Capacité de médecine en technologie transfusionnelle* : cours magistraux (hématologie générale)

*Préparation des étudiants hospitaliers à l'ECN* : rappels en hématologie

##### **A la Faculté d'Odontologie :**

*Cours magistraux* (physiologie de l'hémostase et gestion des traitements antithrombotiques)

**TABLEAU 2 : RECAPITULATIF DES SERVICES D'ENSEIGNEMENTS ENTRE 2005 ET 2012**

Année universitaire	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012
HETD	8	/	43,25	41,75	41,75	92,25	88,5

## APRES 2012

### A l'Université de Lorraine

Depuis ma nomination, la très large majorité de mes activités pédagogiques se concentrent à la **Faculté de Pharmacie**, à laquelle s'ajoute une participation aux enseignements de **Maïeutique**, pour un service réalisé pour l'année 2019-2020 de **177,75 HETD** (tableaux 3 et 4, *vide infra*). A noter que, depuis ma nomination en 2012, ce service annuel est relativement constant, oscillant entre 160 et 190 HETD selon les années et est donc quasi équivalent au service demandé aux collègues mono-appartenants.

Dès ma nomination en qualité de MCU-PH en 2012, m'a été confiée la **responsabilité des TD et TP d'hématologie** de formation commune de base en DFG-SP3 puis en DFG-SP2, qui constituent l'adaptation des enseignements d'hématologie générale auxquels j'ai largement participé pendant mon assistantat. De ce fait, j'ai largement contribué à la **construction et l'évolution de ces nouvelles séances de TP et TD**, qui sont issues de la réforme du programme des études pharmaceutiques en 2011.

Elles consistent en la réalisation par les étudiants d'ateliers pratiques sur l'hémogramme, les tests de coagulation, la détermination des groupes sanguins ainsi que l'étude morphologique au microscope de cellules normales du sang et de la moelle osseuse ainsi que de frottis pathologiques. Pour ce faire, j'ai construit des demandes et **obtenu des financements de matériels pédagogiques** : acquisition d'un hématimètre ABX PENTRA 60® et de 3 semi-automates coagulomètres STAGO-START 4® (15 300 + 10 764 Euros), que j'utilise dès lors dans mes séances de Travaux Pratiques.

En 2016, la **responsabilité de l'UEB « Ischémie, thrombose et anticoagulants »** en DFA-SP1 (3 ECTS) m'a été confiée ; l'objectif de cette UE est de présenter les différentes pathologies ischémiques et thrombotiques et les stratégies thérapeutiques associées, en développant les traitements antithrombotiques.

Aussi, j'ai activement participé à la création, en DFA-SP1, d'une **UE Libre** intitulée « évaluation du principe actif », par l'organisation de TP et TD illustrant l'impact des anticoagulants sur les tests biologiques usuels.

A côté de ces enseignements en formation commune, je suis particulièrement impliqué dans la **filière « hôpital »** à travers la **préparation au concours de l'internat**, comme explicité ci-dessus ;

aussi, en 2014 la **création et la responsabilité de l'UEF « Préparation aux fonctions d'interne » m'ont été confiées en DFA-SP2** : cet enseignement (6 ECTS) est destiné aux lauréats du concours afin de poursuivre et valider leur 5<sup>ème</sup> année avant la prise de fonction. Elle a pour objectif de préparer au mieux les fonctions d'internes en développant divers aspects de la biologie médicale (pré-analytique, accréditation, visite de structures publiques et privées), pharmacie hospitalière (préparations en milieu hospitalier, radiopharmacie, essais cliniques) mais aussi des aspects transversaux (gouvernance hospitalière, hiérarchie, budget, recherche clinique et institutionnelle, ...).

Cet investissement dans la filière « Hôpital » s'est poursuivi en 2015 par la prise de **responsabilité du DES de biologie médicale à la Faculté de Pharmacie de Nancy, en qualité de coordonnateur**. Dans ce cadre, j'assure le suivi des internes dans leur parcours (environ une trentaine sur les 4 années du DES), évalue les demandes d'agrément de terrains de stage et à ce titre, échange régulièrement avec l'Agence Régionale de Santé – Grand Est ; par ailleurs j'ai notamment la charge de l'organisation de cours de DES hebdomadaires destinés à l'ensemble des internes en biologie médicale en stage en Lorraine, et de la mise en œuvre de la réforme des études de 3<sup>ème</sup> cycle, initiée depuis 2017.

A ce titre, je suis par ailleurs également intervenu dans l'UE « Métiers du pharmacien » afin de présenter la biologie médicale aux étudiants de DFG-SP2 ainsi que dans la préparation aux fonctions hospitalières en DFA-SP2, remplacée en 2019 par l'UE POP, dans le cadre de la mise en œuvre du **Projet d'Orientation Professionnelle** des étudiants, au sein duquel je coordonne le parcours « biologie médicale ».

Par ailleurs, dans le cadre de la R1C, j'ai fort logiquement été désigné **co-responsable de l'UE6 « Examens paracliniques » en PASS/LAS**, qui a pour objet de présenter aux étudiants différents examens (imagerie, anatomo-pathologie, et biologie médicale).

Pour finir, je suis également très impliqué dans la **filière « Officine »** dans laquelle je réalise des enseignements sur la gestion pratique des antithrombotiques à l'officine (UEF AVD DFA-SP1) mais aussi sur les thérapies ciblées en onco-hématologie qui sont sorties de la réserve hospitalière et leur gestion à l'officine (UEF PCA 6SP-OFF). Cet investissement dans la filière officine se traduit également par mon statut de **conseiller de stage officinal** entre 2018 et fort 2021, dont les missions sont d'assurer le suivi des étudiants en pharmacie lors de leur stage d'initiation (après réussite en PACES), stage d'application (DFG-SP3 et DFA-SP1) mais surtout pour le stage final des études en 6SP, lors duquel je suis et visite 4 à 5 étudiants sur le lieu de stage. A ce titre, je participe activement au jury d'examen de stage de 6SP, examen final du cursus, permettant l'obtention du certificat de remplacement.

Comme cela a pu transparaître dans les paragraphes ci-dessus, je suis très investi depuis le début de ma carrière à **l'encadrement d'étudiants**, ainsi je **dirige régulièrement** des sujets de :

- |  |             |
|--|-------------|
| - <i>Stages Master 2</i>   | <i>N=6</i>  |
| - <i>Stages d'initiation à la recherche</i>  | <i>N=16</i> |
| - <i>Mémoires de DES de biologie médicale</i>  | <i>N=5</i>  |
| - <i>Thèses d'exercice - DE de Docteur en pharmacie (toutes filières confondues)</i> | <i>N=22</i> |
| - <i>Stages hospitalo-universitaires</i>   | <i>N=7</i>  |

De plus, je suis tout aussi régulièrement sollicité **pour participer à différents types de jurys** (*vide infra*).

**TABLEAU 3 : RECAPITULATIF DES SERVICES D'ENSEIGNEMENTS ENTRE 2012 ET 2022**

<i>Année universitaire</i>	<i>2012-2013</i>	<i>2013-2014</i>	<i>2014-2015</i>	<i>2015-2016</i>	<i>2016-2017</i>	<i>2017-2018</i>	<i>2018-2019</i>	<i>2019-2020</i>	<i>2020-2021</i>	<i>2021-2022*</i>
<i>HETD</i>	185	163,75	176,5	194,25	167,25	176,25	171,5	177,75	159,75	175*

*\* prévisionnel*

**TABLEAU 4 : DETAIL DU SERVICE POUR L'ANNEE 2019 – 2020**

*Nb : récapitulatif « théorique » hors crise COVID-19*

ANNEE	ENSEIGNEMENT		CONTENU	HEURE /ETUDIANT	TOTAL	HETD
DFG-SP2	UEB HEM1 Hématologie non pathologique	TD	1/ Hémogramme 2/ Révision et corrections TP	1,5 1,5	3 1,5	3 1,5
		TP	Hémogramme : interprétation Cytologie normale du sang et de la moelle osseuse Groupes sanguins Tests de coagulation	12	60	60
	UEB POP Projet d'orientation professionnelle	CM	Biologie médicale	1,5	1,5	2,25
		TP	Frottis sanguins pathologiques Anomalies du TQ et TCA INR	6	30	30
DFA-SP1	UEB Ischémie et thrombose	CM	Anticoagulants oraux directs Antiplaquetaires Surveillances des traitements Thrombolytiques	4	4	6
		TD	Conseils officinaux Entretiens pharmaceutiques	3	15	15
	UEB CAN Cancérologie	CM	Hémopathies malignes	5	5	7,5
	UEL Evaluation du principe actif	TD	Anticoagulants et tests biologiques	3	3	3
		TP	Evaluation d'une activité anticoagulante	6	6	6
	UEL préparation au concours de l'internat	TD	Cas cliniques d'hématologie	3	3	3
	UEF hôpital Préparation au concours de l'internat	TD	Cas cliniques d'hématologie	4,5	4,5	4,5
	UEF officine Analyse, validation, dispensation de la prescription	TD	Dispensation d'antithrombotiques	3	6	6
DFA-SP2	Préparation aux fonctions hospitalières	CM	Biologie médicale hospitalière	3	3	4,5
	UEF hôpital Préparation au concours de l'internat	TD	Cas cliniques d'hématologie	4,5	4,5	4,5
	UEF hôpital Préparation aux fonctions d'internes	TD	Réservé aux lauréats du concours, afin de présenter de façon approfondie différents aspects hospitaliers	6	6	6
6-SP OFFICINE	UEF PCA Prise en charge officinale	TD	Délivrance médicaments d'hémopathies malignes (LMC et LLC) à l'officine	1,5	4,5	4,5
DES	Biologie médicale	CM	Hémoglobinopathies	3	3	4,5
<b>TOTAL HEURES PHARMACIE</b>						<b>171,75</b>
<b>MAIEUTI QUE</b>		TP	Hémogramme Groupes sanguins	6	6	6
<b>TOTAL HEURES MAIEUTIQUE</b>						<b>6</b>
<b>TOTAL</b>						<b>177,75</b>

Pour finir, je me suis engagé dans le développement de **méthodes pédagogiques innovantes** dès 2015 à travers plusieurs projets.

1/ le projet de **plate-forme virtuelle de simulation officinale** développé à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine (projet OFFI'SIM) depuis 2015 :

j'ai ainsi travaillé à la rédaction et la conception de scénarii de cas cliniques officinaux virtuels (traitant de la gestion des antithrombotiques) pour préparer les étudiants à la dispensation de médicaments conseils pour la réalisation d'un **serious game** intitulé MISSION OFFISIM, lauréat des MEDEA AWARDS en 2018, prix européen promouvant la meilleure ressource multimédia pédagogique ; le financement de ce projet a été supporté par la Région Lorraine et l'ANR IDEFI-REMIS.

2/ le projet **SUPER HEMO®**, dont je suis **co-porteur** avec le Dr M D'Aveni-Piney (MCU-PH en hématologie – Faculté de Médecine).

Il s'agit d'un **serious game** destiné aux étudiants en santé (Pharmacie, Médecine, ...) afin de faciliter leur apprentissage de l'hématologie et surtout l'interprétation de l'hémogramme, l'un des examens de biologie médicale les plus prescrits en France.

A ce titre, je **co-réalise le travail de rédaction** des cas cliniques (20 au total), déclinés par lignées cellulaires (érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire/hémostase) et je **coordonne la conception du jeu** par le développeur informatique et la graphiste recrutés pour le projet. A titre indicatif, j'ai en parallèle composé et réalisé l'intégralité des thèmes musicaux et ambiances sonores du jeu.

Ce projet, qui a déjà fait l'objet d'un **dépôt de propriété intellectuelle** et que je détaillerai dans la partie finale (projets), est co-financé par les Facultés de Pharmacie (via l'ANR Initiatives d'Excellence en Formations Innovantes/Réseau des Écoles de Management et d'Ingénierie de la Santé ; IDEFI-REMIS) et de Médecine de l'Université de Lorraine.

**Budget : 94 434,73 €**

#### A l'échelle inter-régionale

A l'échelle inter-régionale, j'ai été sollicité pour intégrer le **comité scientifique** pour l'organisation des **Journées d'hématologie biologique du Grand Est**, coordonnées par le Pr M Maynadié et avec le soutien de différents partenaires industriels (Novartis, Sysmex, Stago, Sanofi, Janssen) dont la première édition s'est tenue en mars 2016 à Dijon.

Ces journées sont destinées à tous les internes en hématologie biologique de la « grande région Est » (Alsace, Bourgogne, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Lorraine) ; et font chaque année l'objet d'un nouveau programme basé sur différents thèmes balayant une pathologie ou un concept/technologie en particulier, en lien avec une conférence réalisée par un « senior ». Les internes de chaque ville sont sollicités pour présenter leurs travaux ou des cas cliniques en lien avec les différents thèmes choisis.

A ce titre, j'ai proposé et encadré chaque année plusieurs internes pour leur participation à ces journées, ainsi que **réalisé 1 conférence à chaque édition**, sur les thèmes suivants :

2016 : Retour aux sources : l'importance de la morphologie érythrocytaire

2017 : Les membranopathies érythrocytaires

2018 : Drépanocytose & Hypercoagulabilité

2019 : Tests de génération de Thrombine

Enfin, j'ai **organisé l'édition nancéienne en 2019** qui a réuni plus de 70 participants.

## A l'échelle nationale

Je suis membre de l'**AssHIB** - Association des enseignants d'Hématologie, d'Immunologie et de Biothérapies des Facultés de Pharmacie -.

A ce titre, j'ai activement participé à la **conception de fiches synthétiques, projet piloté par le Pr L Camoin**, en lien avec le programme du concours de l'internat en pharmacie à destination des étudiants préparant ce même concours, elles consistent en un résumé des connaissances à acquérir dans l'un des items du programme du concours en termes d'épidémiologie, physiopathologie, diagnostic clinico-biologique et de prise en charge thérapeutique. Chaque fiche est rédigée par l'un des membres puis relues par un comité de validation.

J'ai **rédigé** 4 fiches (Figure 3) en lien avec mon expertise hospitalière sur les pathologies érythrocytaires :

- « **Drépanocytose** »
- « **Thalassémies** »
- « **Déficit en G6PD** »
- « **Déficit en pyruvate kinase** »

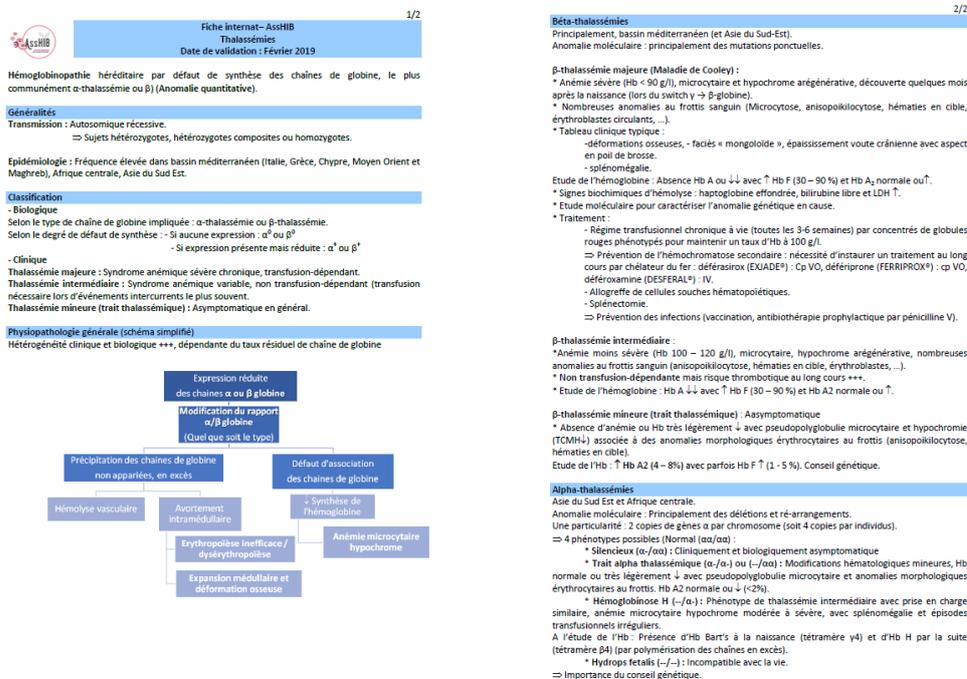


FIGURE 3 : EXEMPLE DE FICHE PEDAGOGIQUE « THALASSEMIE » REDIGEE POUR L'ASSHIB

et participé à la **relecture** d'un autre : « *Sphérocytose héréditaire* »

Celles-ci sont consultables à l'adresse suivante :

<https://asshib.univ-lille.fr/section-iv-elements-de-semeiologie-et-de-pathologie-biologie-appliquee-a-la-clinique-etiology-principaux-signes-cliniques-bases-du-diagnostic-biologique-du-traitement-et-de-levolution>

Cet investissement s'est ensuite logiquement poursuivi dans la **rédaction et relecture des mêmes items** dans l'**ouvrage Hématologie de la collection « Objectif Internat Pharmacie »** à paraître en septembre 2022 aux éditions Elsevier Masson, dont la conception a été coordonnée par le Pr C Pouplard.

## Encadrements

### Stage d'Initiation à la Recherche (SIR)

L'intégralité des encadrements de SIR ci-dessous rentrent directement dans mes thématiques de Recherche, qui seront explicitées ci-après dans le mémoire d'HDR, à savoir, **l'hémostase cellulaire, les nouvelles approches phénotypiques en hémostase, le sepsis et choc septique, et l'étude des globules rouges.**

#### 2008

G Girard      Fonctionnalité des polynucléaires neutrophiles humains : caractérisation de leur état d'activation après isolement sur Polymorphprep®

#### 2009

K Hubert      Thrombopénie induite par héparine : évaluation d'un test fonctionnel en cytométrie de flux

#### 2013

A Cailloux      Influence de la thrombomoduline recombinante humaine sur la génération de thrombine *in vitro*

#### 2014

N Ballois      Mise au point d'un test coagulolytique et détermination de valeurs standards

#### 2015

C Brakta      Validation technique de l'OSMOCELLS® : appareil de mesure de la fragilité osmotique érythrocytaire

*Communication orale au Congrès de la Société française d'Hématologie (2017 Paris)*

*D Gérard, AJ Fattet, C Brakta, A Phulpin, D Steschenko, JF Leseve, J Perrin. OSMOCELLS® : un nouvel appareil de mesure semi-automatique de la fragilité osmotique érythrocytaire.*

*Publication internationale #21*

*D Gérard, AJ Fattet, C Brakta, A Phulpin, D Steschenko, JF Lesesve, J Perrin. Evaluation of OSMOCELLS, a new semi-automatic device for osmotic fragility assessment. Int J Lab Hematol. 2017;39(5):521-527*

*IF (2017)=1,919*

C Lo-Presti      Etude des modifications de la coagulation et de la fibrinolyse au cours du choc septique expérimental

P Legendre      Evaluation de la génération de thrombine au diagnostic du myélome multiple

*Communication orale au Congrès de la Société française d'Hématologie (2016 Paris)*

*E Verstraete, P Legendre, A Perrot, C Hulin, G Faure, V Latger-Cannard, J Perrin. Hypocoagulabilité et sensibilité au système de la PCa au diagnostic de Myélome Multiple : une étude en génération de thrombine CAT®.*

**Publication internationale #20**

*P Legendre, E Verstraete, M Martin, A Poinard, A Perrot, C Hulin, G Faure, V Latger-Cannard, J Perrin. Hypocoagulability as assessed by thrombin generation test in newly-diagnosed patients with multiple myeloma. Blood Cells Mol Dis. 2017;66:47-49 ;*

*IF (2017)=1,836*

**2016**

O Hajjar Etude de la génération de thrombine et de la fibrinolyse chez les patients porteurs de dysfibrinogénémie

AJ Fattet Evaluation des performances diagnostiques de l'automate Osmocells®  
**Communication orale au Congrès de la Société française d'Hématologie (2017 Paris)**

*D Gérard, AJ Fattet, C Brakta, A Phulpin, D Steschenko, JF Leseve, J Perrin. OSMOCELLS : un nouvel appareil de mesure semi-automatique de la fragilité osmotique érythrocytaire.*

**Publication internationale #21**

*D Gérard, AJ Fattet, C Brakta, A Phulpin, D Steschenko, JF Leseve, J Perrin. Evaluation of OSMOCELLS, a new semi-automatic device for osmotic fragility assessment. Int J Lab Hematol. 2017;39(5):521-527*

*IF (2017)=1,919*

**2017**

M Guthapfel Optimisation des méthodes d'étude du métabolisme oxydatif des granulocytes

P Tisserand Etude de la génération de thrombine au cours du temps dans le choc septique

**2018**

C Hatton Dosage des inhibiteurs de la coagulation au cours du choc septique

E Voirin Etude de la génération de thrombine au cours du temps chez les patients en choc septique

**2019**

K Haye Etude de la fragilité osmotique érythrocytaire par le semi-automate OSMOCELLS®

T Lucas Etude des marqueurs de la coagulation lors d'un choc septique

**2022**

M Drouilly Recherche de facteurs clinico-biologiques associés à la pyknocytose infantile

## Master 2 recherche

L'intégralité des encadrements de DEA/M2 ci-dessous rentrent directement dans mes thématiques de Recherche, qui seront explicitées ci-après dans le mémoire d'HDR, à savoir, **l'hémostase cellulaire, les nouvelles approches phénotypiques en hémostase, le sepsis et choc septique, et l'étude des globules rouges.**

### 2007

L Morlon Implication de trois enzymes granulocytaires dans la coagulation : Cathepsine G, Elastase et Myéloperoxydase

*Au cours de ma Thèse d'Université, il m'a été confié l'encadrement de cette étudiante en M2 (interne en biologie médicale, dans le cadre d'une « année-recherche », Master « Sciences de la Vie et de la Santé » Spécialité M2R « Bioingénierie-Pharmacologie » / EA3452 – UL), dont le sujet était directement en lien avec mon travail de Thèse. En effet, il s'agissait d'évaluer la contribution de 3 enzymes granulocytaires, Cathepsine G, Elastase et Myéloperoxydase sur l'hémostase à l'aide des différents tests et en Thromboélastométrie principalement. Pour ce faire, j'ai pu obtenir après discussion avec le fournisseur de l'époque la mise à disposition d'un appareil, ROTEM®, pour la réalisation des expérimentations sur la durée du stage de Master ; et j'ai ainsi dirigé et supervisé la mise au point du protocole expérimental ainsi que la réalisation des manipulations. Evidemment j'ai dirigé l'étudiant pour l'interprétation des résultats et la rédaction du mémoire.*

*Communication affichée internationale#4 & nationale#2*

*Publications internationales #1&2*

### 2015

R Nkairi Mise au point d'un modèle de choc septique expérimental pour l'étude de la génération de thrombine et de la fibrinolyse

### 2018

D Gérard Mise au point de la détection et de la quantification des microparticules dans le protocole COASEPT

### 2019

C Franczak Qualification et quantification de l'ADN libre circulant extrait de plasma et de culot globulaire : optimisation de l'extraction des ADN tumoraux circulants  
(co-encadrement 50%)

S Henry Mise en place d'une solution de gestion des interférences analytiques liées à la numération des érythrocytes sur l'hématimètre XN10 (SYSMEX®)

*Communication affichée nationale #9*

*Publication soumise 2022 : S Henry, D Gérard, S Salignac, J Perrin. Optimizing the management of analytical interferences affecting red blood cells on XN-10 (Sysmex®)*

### 2021

R Benoit Evaluation de l'hypercoagulabilité dans la thalassémie majeure, par le test de génération de thrombine en sang.

## Participation à l'encadrement de Doctorat d'Université

J'ai été amené à plusieurs reprises à participer à l'encadrement de plusieurs étudiants en Doctorat d'Université, **dont une partie du travail était directement en lien avec ma partie de recherche.**

Ces Doctorants effectuaient leurs travaux dans les 2 équipes au sein desquelles j'ai effectué (et j'effectue encore) mes travaux de recherche : initialement l'**EA3452 – CITHEFOR** ainsi que les équipes **INSERM Unit-M U734** puis U961-groupe **CHOC** que j'ai intégrée à ma nomination en tant que MCU-PH, qui sont maintenant devenues l'unité mixte **UMR\_S1116 Université de Lorraine/INSERM, Défaillance cardiovasculaire aiguë et chronique**. Ces participations se sont conclues par plusieurs publications avec les 2 équipes de Recherche.

### 2008 (année de soutenance)

N Lelièvre *Phénotypage innovant de la coagulation in vitro par indicateur fluorescent : aspects photophysiques théoriques et innovation instrumentale avancée*

*INSERM U734 – UL Directeur de Thèse Pr Lecompte*

Ce travail s'inscrivait dans l'optimisation du dispositif de génération de thrombine en collaboration avec le laboratoire Diagnostica Stago (industrie du réactif de laboratoire, avec lequel je collabore toujours). Pour la partie concernant les applications pratiques du travail et notamment l'impact des traitements anticoagulants, j'ai été amené, de par mon expertise du dispositif, à encadrer le Doctorant dans les axes d'amélioration et discuter des expérimentations à réaliser.

#### *Publication internationale #6*

*Devenir du Doctorant : Europe Validation Engineer au sein de Merck Millipore*

### 2010 (année de soutenance)

A Tournier *Recherche d'une hypercoagulabilité au cours de l'hypertension artérielle pulmonaire*

*INSERM U734 – UL, Directeur de Thèse Pr Wahl*

Dans ce travail, j'ai pu encadrer la Doctorante dans la mise au point de ses expérimentations concernant l'hémostase et principalement le test de génération de thrombine/thrombinographie ainsi que la mesure de l'activité du TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), 2 analyses qui sont utilisées dans l'article sous-cité issu de ma Thèse d'Université. Par ailleurs, j'ai contribué à l'exploitation et l'interprétation des résultats.

#### *Publication internationale #3*

*Devenir de la Doctorante : Attachée de recherche clinique au CHU de Besançon, puis, Trial Administrative Specialist au sein du laboratoire pharmaceutique Actelion, et actuellement Senior Clinical Scientist au sein du laboratoire pharmaceutique Johnson & Johnson*

## 2013 (année de soutenance)

K Issa *Effet protecteur du sulfure d'hydrogène, de La Protéine C activée et de la Dexaméthasone dans la modulation hémodynamique et inflammatoire de l'ischémie-reperfusion*

INSERM U1116 – UL, Directeur de Thèse Pr Levy

J'ai encadré le Doctorant sur toute la partie en lien avec l'hémostase, de son travail de recherche sur la Protéine C activée et la dexaméthasone ; cette partie est directement en lien avec ma thématique de recherche, à la fois sur le versant *choc septique* mais aussi sur l'expertise en *thrombinographie*. J'ai ainsi encadré le Doctorant dans la mise au point de ses expérimentations concernant l'hémostase et principalement le test de génération de thrombine/thrombinographie, puis sur l'exploitation et l'interprétation des résultats qui sont présentés dans la Thèse.

Par ailleurs, un manuscrit, figurant dans la Thèse, avait été rédigé pour publication (*Issa K., Kettany N., Perrin J., Montemont C., Levy B. Effects of activated protein C and Dexamethasone in intestinal ischemia/reperfusion*). Malheureusement la soumission a été suspendue suite à une modification majeure dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la Protéine C activée (XIGRIS®) impactant directement la portée de nos travaux.

Devenir du Doctorant : Head of Molecular Department at Doctors' Center Laboratory and Scientist at American University of Beirut Medical Center (AUBMC)

M Parent *Formulations in situ de donneurs de monoxyde d'azote*

EA3452 CITHEFOR – UL Directeur de Thèse Pr Maincent

Dans le cadre d'une recherche translationnelle en lien avec ma thématique de recherche, l'EA 3452-CITHEFOR a sollicité mes compétences pour superviser l'impact de différentes formulations de donneurs de NO sur l'hémostase et notamment l'agrégation plaquettaire *in vitro* ; j'ai donc entièrement encadré et supervisé la Doctorante pour cette partie du travail, celle-ci ayant effectué au sein de mon laboratoire les expérimentations qui ont permis par la suite, la mise au point d'un modèle animal, dont j'ai organisé, concernant la partie « hémostase », le plan expérimental (notamment en obtenant la mise à disposition par la laboratoire Roche Diagnostics d'un appareil de mesure en sang total de l'agrégation plaquettaire – Multiplate®). J'ai enfin assuré la supervision des expérimentations réalisées par la Doctorante et l'interprétation des résultats, donnant lieu aux communications et à la publication sous-citées.

*Communication orale internationale #2*  
*Communication affichée internationale #7*  
*Publication internationale #18*

Devenir de la Doctorante : MCF en pharmacie galénique à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine depuis 2016

## 2021

J Beurton *Optimisation physico-chimique de films nanostructurés pour des applications cardio-vasculaires*

*EA3452 CITHEFOR – UL Directeur de Thèse Pr A Boudier / P Lavalle (UMR-S1121 INSERM)*

Dans la prolongation des travaux collaboratifs précédemment cités, j'ai été à nouveau sollicité par l'EA 4352-CITHEFOR, afin de construire avec le **Doctorant, appuyé d'une ATER (Fatima BENADDI)**, un protocole d'évaluation de l'hémocompatibilité de plusieurs formulations de films, sur le versant « hémolyse » et sur le versant « activation de l'hémostase » ; j'ai donc complètement encadré et supervisé cette partie du travail de Thèse - *qui s'intègre complètement dans mes thématiques recherche à la fois sur l'hémostase et le globule rouge* -, pour la mise en œuvre de protocoles expérimentaux d'étude de l'impact des films :

1/ sur la fragilité osmotique des GR grâce au semi-automate OSMOCELLS® (publi#21) expérimentations que l'ATER a réalisé au Laboratoire sous ma direction.

2/ sur la génération de thrombine par thrombinographie, expérimentations qui ont également été réalisées au Laboratoire sous ma direction.

Les résultats obtenus lors de la Thèse nécessitent d'être complétés en vue d'une valorisation de cette partie du travail. Ce travail sera réalisé courant 2002-2023.

*Devenir du Doctorant : post-doctorat – Université de Strasbourg*

Stage hospitalo-universitaire à caractère industriel DFA-SP2

## 2016

A Doudot Suivi de l'étude COASEPT : "Caractérisation des désordres hémostatiques au cours du choc septique - Recherche de biomarqueurs"

## 2017

H Geuring Suivi du protocole « COASEPT » : caractérisation des désordres hémostatiques au cours du choc septique – recherche des marqueurs biologique

## 2018

P Girard Suivi du protocole COASEPT - Caractérisation des désordres hémostatiques au cours du choc septique et recherche de marqueurs biologiques

## 2020

G Lamielle Mise en place du projet TG-THAL : Evaluation de l'hypercoagulabilité par thrombinographie chez les patients thalassémiques majeurs - I

## 2021

L Neumann Mise en place du projet TG-THAL : Evaluation de l'hypercoagulabilité par thrombinographie chez les patients thalassémiques majeurs - II

G Douet Mise en place du projet TG-THAL : Evaluation de l'hypercoagulabilité par thrombinographie chez les patients thalassémiques majeurs - III

**2022**

M Chibane Mise en place du projet TG-THAL : Evaluation de l'hypercoagulabilité par thrombinographie chez les patients thalassémiques majeurs - IV

Stages professionnels

**2009**

P Grosjean Évaluation du risque thrombotique, au cours d'un Syndrome Myéloprolifératif, par thrombinographie - BTS Biotechnologies, 2ème année

**2010**

D Jabbar Test à la Mépacrine - Analyse comparative par deux cytomètres en flux différents : Le FACSCalibur de Becton Dickinson et le NAVIOS de Beckman Coulter - L3 Ingénierie de la Santé UL

**2012**

A Vincenot Diagnostic des hémoglobinopathies – Validation d'un automate de CLHP - BTS Biotechnologies, 1ère année

**2015**

H Obellianne Optimisation des tests de dépistage de la déficience en G6PD et en PK – L3 Ingénierie de la Santé UL

Encadrement de « Dossier Médicament » 6SP Filière INDUSTRIE

**2015**

N Ballois Dabigatran étexilate (PRADAXA®)

Mémoire de DES de biologie médicale

**2014**

V Guérard Mise en place de l'électrophorèse capillaire Minicap® (Sebia) pour le diagnostic des hémoglobinopathies au CHU de Nancy

**2017**

H Schwaller Beta-thalassémie et hyperlymphocytose : étude rétrospective et prospective d'une cohorte de 16 patients suivis au CHRU de Nancy

**2018**

D Gérard Liquides d'épanchements : analyse par l'hématimètre XN (SYSMEX®), évaluation de la formule automatisée et mise en évidence des cellules pathologiques par cytométrie en flux

## 2020

- O Hajjar            Optimisation du diagnostic de sphérocytose héréditaire au laboratoire d'hématologie biologique du CHRU de Nancy
- E Stein              Concentrés de globules rouges et lésions de stockage : analyse par l'Osmocells® (SD innovation), évaluation de la fragilité osmotique au cours du stockage »

Encadrements hospitaliers (internes, assistants, ...)

De par mes activités hospitalières au sein du service d'hématologie biologique du CHRU de Nancy, je suis amené à encadrer très régulièrement des internes ou assistants sur des travaux en lien avec des études de cas cliniques ou implantation de techniques, dont plusieurs se sont concrétisés par des publications internationales ou nationales indexées :

### **L Filiatre : Publication internationale #19**

*L Filiatre, J Broséus, S Pissard, C Mekki, P Feugier, J Perrin\*. Amyl nitrite inhalation, a "volatile" anemia. Am J Hematol. 2016;91(4):448.*

### **E Verstraete & A Poinsard : publication internationale #20**

*P Legendre, E Verstraete, M Martin, A Poinsard, A Perrot, C Hulin, G Faure, V Latger-Cannard, J Perrin. Hypocoagulability as assessed by thrombin generation test in newly-diagnosed patients with multiple myeloma. Blood Cells Mol Dis. 2017;66:47-49.*

### **D Gérard : publications internationales #21 #26 #28 & nationale #9**

*D Gérard, AJ Fattet, C Brakta, A Phulpin, D Steschenko, JF Lesesve, J Perrin. Evaluation of OSMOCELLS, a new semi-automatic device for osmotic fragility assessment. Int J Lab Hematol. 2017;39(5):521-527.*

*D Gérard, S Bourin, A Phulpin, V Picard, D Steschenko, J Perrin\*. Previously misdiagnosed red cell membrane disorder and familial consequences. Br J Haematol 2020;190(6):810.*

*D Gérard, S Ben Brahim, JF Lesesve, J Perrin\*. Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19? Br J Haematol 2021;192(2):230.*

*E Stein, D Gérard, P Joly, JF Lesesve, J Perrin\*. Hyperthyroidism: acquired cause of an increase in haemoglobin A2 level. Ann Biol Clin (Paris). 2019;77(4):436-438.*

### **B Thomas : publication internationale #22**

*B Thomas, J Perrin. Acquired "pyro"-poikilocytosis. Blood. 2017;130(25):2808.*

### **C Stephan : publication internationale #23**

*C Stephan, A Phulpin, D Steschenko, JF Lesesve, J Perrin\*. Oxidative stress-related infantile pyknocytosis with Heinz bodies. Transfusion. 2018;58(4):840-841.*

### **S Bourin : publication internationale #26**

*D Gérard, S Bourin, A Phulpin, V Picard, D Steschenko, J Perrin\*. Previously misdiagnosed red cell membrane disorder and familial consequences. Br J Haematol 2020;190(6):810.*

**S Ben Brahim : publication internationale #28**

*D Gérard, S Ben Brahim, JF Lesesve, J Perrin\*. Are mushroom-shaped erythrocytes an indicator of COVID-19? Br J Haematol 2021;192(2):230.*

**J Broséus : publications internationales #19 & nationale #7**

*L Filliatre, J Broséus, S Pissard, C Mekki, P Feugier, J Perrin\*. Amyl nitrite inhalation, a "volatile" anemia. Am J Hematol. 2016;91(4):448.*

*J Broséus, G Roth-Guépin, M D'Aveni-Piney, A Perrot, JF Lesesve, J Perrin\*. An unusual cause of elliptocytosis. Ann Biol Clin (Paris). 2016;74(6):704-707.*

**C Franczak : publication nationale #8**

*JF Lesesve, C Franczak, J Perrin. Erythrocytes morphology in pregnancy. Ann Biol Clin (Paris). 2019;77(1):113-115.*

**E Stein : publication nationale #9**

*E Stein, D Gérard, P Joly, JF Lesesve, J Perrin\*. Hyperthyroidism: acquired cause of an increase in haemoglobin A2 level. Ann Biol Clin (Paris). 2019;77(4):436-438.*

**M Julien : publication internationale soumise 2022**

*M Julien, C Todosi, F Fouyssac, JF Lesesve, D Gérard, J Perrin\*. Spiculated RBCs in Triose Phosphate Isomerase deficiency, a rare and severe RBCs enzymopathy. Am J Hematol*

Thèse d'exercice pour le DE de docteur en pharmacie

**2012**

F Didry Les thérapies ciblées en onco-hématologie (Filière officine)

**2013**

A Mistler Le risque thrombotique en chirurgie orthopédique majeure et sa prévention par les traitements anticoagulants (Filière officine)

**2014**

A Suzzi Les nouveaux anticoagulants oraux : enquête sur leur délivrance à l'officine (Filière officine)

S Witt Les antagonistes de la vitamine K à l'officine : de l'évaluation des connaissances des pharmaciens à la mise en place des entretiens pharmaceutiques. (Filière officine)

A Nicolai Dopage : la face « cachet » du football (Filière officine)

AL Berionni Les inhibiteurs de jak2 : espoirs thérapeutiques dans la prise en charge des néoplasies myéloprolifératives Phi négatives ? (Filière officine)

**2015**

L Suzzi Contraception hormonale et risque thromboembolique : synthèse suite aux événements concernant les pilules de 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> génération ainsi que Diane 35 (Filière officine)

E Pacini Le syndrome des anticorps antiphospholipides : enquête auprès des patients sur leur observance thérapeutique (Filière officine)

N Ballois Nouvelles cibles de médicaments antithrombotiques en cours de développement (Filière industrie)

**2016**

S Lafontaine Etude de faisabilité du dosage du fibrinogène par la méthode du fibrinogène dérivé du taux de prothrombine sur une thromboplastine en développement chez Diagnostica Stago (Filière industrie)

M Denry Importance des études de marché dans le cycle de vie d'un produit pharmaceutique : cas du MabThera en hématologie (Filière industrie)

**2017**

L Picard Historique et évolution des thérapeutiques substitutives de l'hémophilie A : du plasma frais à l'arrivée du « long-acting factor VIII. (Filière officine)

## 2018

C Ségura Les antidotes des anticoagulants oraux directs : développement, mise sur le marché et intérêts thérapeutique

(Filière officine)

## 2019

L Joaquim L'évolution de la prise en charge du psoriasis

(Filière industrie)

H Geuring Biomarqueurs en oncologie pédiatrique, leurs intérêts dans le développement des médicaments

(Filière industrie)

## 2020

I Rouane L'hémochromatose post-transfusionnelle chez les patients bêta-thalassémiques majeurs : étude du vécu et de l'observance du traitement par chélateur du fer

(Filière officine)

O Mezjan L'implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des AVC : de la prévention au suivi post AVC et gestion du handicap

(Filière officine)

## 2021

F Ledrich L'impact de l'obésité dans les différents stades de l'insuffisance rénale

(Filière officine)

C Birklé Évaluation des pratiques de prescription des antipsychotiques dans un établissement psychiatrique : focus sur la quétiapine

(Filière officine)

B Idigov Mise en place d'entretiens pharmaceutiques pour des patients traités par antagonistes de la vitamine K et anticoagulants oraux directs dans le centre de détention de Toul

(Filière officine)

H Peltier Les principales anomalies érythrocytaires constitutionnelles, impact sur la délivrance et le conseil en officine

(Filière officine)

M Hidalgo Etude des paramètres leucocytaires de l'automate XN10-SYSMEX chez les patients infectés par le SARS-CoV2

(DES Biologie médicale R3C)

## Participation à des jurys

### Stage d'initiation à la recherche (SIR)

- 2014** M Guyot Utilisation d'un milieu de culture de grade clinique pour la production de lymphocytes T cytotoxiques anti-CMV – FR3209
- 2016** M Gillon Mise au point d'une technique de purification de partenaires de la protéine DDB2 – UMR 7039 CRAN
- L Rogerat Détection des ADNct dans les cancers colorectaux métastatiques – UMR 7039 CRAN
- 2017** K Geoffroy Détermination de la sensibilité du système Idylla® pour la recherche de mutation en ctDNA – UMR 7039 CRAN

### Stage officinal - 6SP

#### 2018-19

F Champagne ; L Charpin ; OW Chen ; A Ciccone ; P Colin ; V Colliot ; L Cordonnier ; P Cuny ; A Danoux ; M Dechoux ; L Delarue ; C Deté ; C Didelot.

#### 2019-20

F Michel ; M Mioche ; PL Morche ; A Mysliwic ; J Noel ; H Palma ; C Parmentier ; S Parouty ; H Peltier ; A Pierre

### Stage hospitalo-universitaire à caractère industriel DFA-SP2

#### 2014-15

- N Ballois DDB2 : un nouveau marqueur pronostic de la récurrence métastatique
- L Ronin Automatisation de la dispensation - Sécurisation du circuit du médicament - assurance Qualité
- T Schiestel Evaluation de la prévalence du portage HPV dans la cavité orale des femmes atteintes de néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) ou de carcinomes *in situ* (CIS) du col utérin ; étude cas-témoins.
- A Turck Evaluation du risque infectieux lié à l'alimentation parentérale

#### 2015-2016

- Q Tran Développement d'un hépato-carcinome après guérison virologique : Etude de cas
- J Haquin Evaluation comparative des schémas antibiotiques dans les bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*
- L Des Boscqs Mise en place d'un audit d'évaluation de la dispensation nominative automatisée

#### 2016-17

- J Busca Evaluation du circuit des dispositifs médicaux dans l'établissement et identification des axes d'amélioration
- G Didon Prescription hors AMM des antipsychotiques de seconde génération en psychiatrie

- L Raffenne N°1 : traçabilité DMI logiciel Pharma® ou N°2 : QI QO cuve ultrasons stérilisation
- A Martinet Assurance Qualité - suivi PECM
- A Cornelis Etablissement des processus opérationnels du CIC-P dans le respect de la norme ISO 9001-2015

### **2017-18**

- D Mollien Vigilance des essais cliniques. Etude du processus de réconciliation des données de sécurité d'une recherche impliquant la personne humaine
- C Birklé Stage clinique au service de psychiatrie du CPN comprenant une étude sur la prescription hors AMM des antipsychotiques en psychiatrie : indication, coprescription.
- C Benkhedda Identification de cas d'abus/dépendance par le PMSI : une étude pilote au Centre Psychothérapique de Nancy
- M Simon Evaluation médico-économique d'un système de télémédecine pour la prise en charge de l'insuffisance rénale chronique
- J Pernot Développement de projets d'éducation thérapeutique dans la prise en charge de la douleur, au CHRU de Nancy

### **2018-19**

- N Baleste Evaluation de l'humidité
- V Bour-Collignon Assurance qualité : analyse d'impact relative à la protection des données d'une recherche clinique
- J Rivière Vigilance des essais cliniques : mise en place d'un outil et d'une démarche de budgétisation des actes de l'unité de vigilance des essais cliniques promus par le CHRU de Nancy

## Stages professionnels

### **L3 Sciences pour la Santé - Bio-Ingénierie et Médicament**

#### **2016-17**

- C Kreb Vérification des méthodes de dosages immunoturbidimétrique dans un contexte d'accréditation des laboratoires d'analyse de biologie médicale
- LN Bouttavong L'évaluation de la reconnaissance graphique des populations cellulaires anormales par l'appareil de numération sanguine le Sysmex XN.

#### **2018-19**

- G Maire Etude observationnelle des techniques d'analyses biochimiques utilisées dans un laboratoire hospitalier.
- Q Garrouste Evaluation du métabolisme énergétique et de la composition corporelle après chirurgie bariatrique

## Mémoire de DES

### 2011

An Nguyen Thi Surdosage en AVK à l'hôpital Bel-Air Thionville : analyse de la prise en charge avec aspects biologiques **(DES Biologie Médicale)**

### 2013

A Lambert Thrombopénies induites par héparine : suspicions de TIH dans un contexte d'auto-immunité ; cas de réintroduction négatives **(DES Pharmacie hospitalière)**

### 2014

L Zalmai Applications des lames virtuelles en cyto-hématologie : création d'une banque de cas cytologiques atypiques et mise en place d'une EEQ du myélogramme sous de frottis numérisés. **(DES Biologie Médicale)**

### 2015

S Morice Mise en place d'entretiens pharmaceutiques « anticoagulants oraux » au CHRU de Nancy : création d'outils, formation des étudiants en pharmacie et collaboration ville-hôpital **(DES Pharmacie hospitalière)**

### 2017

C Besseau Les ADN tumoraux circulants dans les cancers du côlon, du poumon et du sein : aspects moléculaires et applications en pratique clinique **(DES Biologie Médicale)**

T Mboua Analyse en vie réelle de l'efficacité et de la tolérance de l'azacitidine dans les syndromes myélodysplasiques et les leucémies aigues **(DES Pharmacie hospitalière)**

### 2018

A Dericquebourg La juste prescription des bilans de coagulation en anesthésie pédiatrique aux HCL : étude HEMOSCOPE **(DES Biologie Médicale)**

### 2019

H Campario Etude *in-vivo* via CRISPR/Cas9 de variants d'HSF1 dans l'exploitation des érythrocytoses idiopathiques **(DES Innovation Pharmaceutique & Recherche)**

M Baumelou Maladie résiduelle phénotypique précoce dans le myélome multiple. A propos d'une série de 157 cas **(DES Biologie Médicale)**

C Franczak Tumeurs solides et circulation sanguine : influence des composants sanguins dans le processus tumoral et optimisation de l'analyse des ADN tumoraux circulants **(DES Biologie Médicale)**

C Lo Presti Reprogrammation métabolique dans les leucémies aigues myéloïdes de novo de l'adulte : impact clinique. **(DES Innovation Pharmaceutique & Recherche)**

J Santasouk Analyse et prise en charge des toxidermies aux héparines et au fondaparinux : à propos de cas notifiés au Centre Régional de Pharmacovigilance de Strasbourg  
(DES Pharmacie hospitalière)

## 2021

M Hioul Prise en charge des hémorragies sous anticoagulants oraux directs anti facteur Xa, quelle est le besoin médical pour l'andexanet alpha en France ?  
(DES Pharmacie Industrielle et Biomédicale)

Thèse d'exercice pour le DE de docteur en pharmacie

## 2010

A Boillot Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anticancéreuses : effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine  
(Filière officine)

JB Caquelin Traitement préventif des AVC en fibrillation auriculaire : impact de l'arrivée des nouvelles thérapies face aux AVK  
(Filière officine)

## 2012

D Ndong Allogo La drépanocytose à l'officine : dispensation du SIKLOS et éducation thérapeutique  
(Filière officine)

## 2014

A Barthélémy Evaluation des pratiques professionnelles concernant la transfusion en globules rouges chez les nouveau-nés prématurés  
(DE docteur en médecine)

C Molter Prélèvements de sang placentaire pour la banque de sang placentaire allogénique du CHU de Nancy : analyses des causes de non-inscription des USP sur le registre national  
(Filière officine)

## 2015

J Séné Optimisation d'un système qualité dans une PME pharmaceutique  
(Filière industrie)

E Gilottin Les Dérivés de la vitamine A : intérêt en dermatologie et en oncologie  
(Filière industrie)

A Franscecuti Stratégie thérapeutique dans le cas des angioplasties coronaires et prise en charge du patient à l'officine.  
(Filière officine)

## 2016

S Chere Les plasmas riches en plaquettes (PRP) dans le traitement local des traumatismes tendino-musculaires  
(Filière officine)

M Bichet Stratégie thérapeutique dans la LMC : arrêt de traitement : Mythe ou Réalité  
(Filière officine)

## 2017

- MA Voirin L'oncogénicité virale : le virus Epstein-Barr, un virus modèle  
(Filière officine)
- S Menut Nouvelles prises en charge thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique B : ce que doit savoir le pharmacien à l'officine  
(Filière officine)
- M Lefaure Contention et insuffisance veineuse : rôle du pharmacien d'officine  
(Filière officine)

## 2018

- A Jouzeau Le choc toxique staphylococcique menstruel : épidémiologie, physiopathologie, traitement et rôle de TSST-1  
(Filière industrie)
- JP Nonn Les risques liés à la production de médicaments injectables dérivés du plasma et leurs moyens de réduction  
(Filière industrie)
- F Bizot La thérapie génique : quel espoir pour les patients atteints de drépanocytose ?  
(Filière industrie)

## 2019

- AS Kluss Les anticoagulants à l'officine : évolution des prescriptions, des évaluations, de la surveillance et des recommandations. Rôle du pharmacien d'officine. Vers une meilleure adéquation pathologie/molécule/patient  
(Filière officine)
- W El Idrissi L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs : dépistage des patients de l'EHPAD de Thiaucourt grâce au dispositif MESI ABPI M  
(Filière officine)

## 2020

- C Guillentz L'Autorisation Temporaire d'Utilisation : Evolution du dispositif français d'accès précoce aux médicaments face aux défis de l'innovation  
(Filière industrie)

## 2021

- E Laurain Evolution épidémiologique et avancées d'un vaccin contre la dengue  
(Filière industrie)

## Actions de formation continue

- 2012** Thrombopénie induite par héparine : actualités en 2012 (LFB)
- 2013** Entretiens pharmaceutiques et nouveaux anticoagulants – NANCY (UTIP Lorraine)  
Pharmacovigilance et nouveaux anticoagulants oraux (Semaine médicale de Lorraine)
- 2014** Anticoagulants oraux directs – BAR LE DUC (UTIP Lorraine)

## Activités de recherche

### Thématiques de recherche

La thématique générale de mes travaux de recherche s'inscrit dans le domaine de l'hémostase cellulaire et des nouvelles approches phénotypiques en hémostase, notamment centrée sur les liens entre hémostase et inflammation.

- **Hémostase cellulaire** par l'étude de la contribution des cellules sanguines, et plus particulièrement lors des travaux de thèse de Doctorat, les granulocytes (polynucléaires) neutrophiles dans la coagulation, et dans une perspective d'évolution, les globules rouges.
- **Nouvelles approches phénotypiques en hémostase**, par l'évaluation, l'utilisation et la maîtrise d'outils nouveaux ou modernisés d'étude globale et intégrative de l'hémostase permettant un phénotypage fonctionnel, principalement le suivi de la génération *in vitro* de thrombine (appelé également thrombinographie) – que j'expliquerai un peu plus loin, ainsi que la thromboélastométrie, ou encore le test coagulolytique.

Cette thématique est engagée depuis mes travaux de DEA en 2005 et a été développée, comme nous le verrons, dans différents projets, à la fois sur le versant universitaire mais aussi sur le versant hospitalier (avec évidemment de nombreuses convergences), dont la plupart ont été conclus par des publications internationales.

J'ai soutenu en novembre 2009 mes travaux de Doctorat – Nancy Université, UHP Nancy I, intitulés « Etude de l'impact des polynucléaires neutrophiles et de deux enzymes dérivées, cathepsine G et élastase, sur la coagulation » et encadrés par le Pr C Vigneron, au sein de l'EA 3452 à la Faculté de Pharmacie de Nancy. L'orientation prise par l'EA 3452 s'éloignant de mes thématiques, avec le Pr T Lecompte, qui a co-encadré une partie de mes travaux (articles où il est signataire), j'ai travaillé par la suite à une transition vers l'unité INSERM U961 afin de renforcer l'expertise en hémostase cellulaire et en y intégrant l'implication des granulocytes neutrophiles dans le domaine médical du choc.

Au départ du Pr T Lecompte courant 2011, les contacts pris avec le groupe Choc du contrat Avenir (Pr B Lévy) sont renforcés, en vue d'intégrer l'équipe intitulée «Choc, insuffisance cardiaque : mécanismes cardiovasculaires et traitements» dirigée par le Pr Lévy au sein de l'UMR\_S 961 INSERM (Dirigée par le Dr P Lacolley) au 1<sup>er</sup> janvier 2013 ; équipe dont les contours ont été redessinés à la contractualisation suivante, pour donner naissance à l'unité mixte UMR\_S1116 Université de Lorraine/INSERM, Défaillance Cardiovasculaire Aiguë et Chronique, toujours sous la direction du Dr P Lacolley et dans laquelle je suis actuellement contractualisé, au sein de l'équipe 2 sous la direction du Pr PY Marie.

## AVANT 2012

Hémostase (régulation/formation et clairance d'un caillot) et inflammation (réponse à une agression) sont 2 processus intimement liés. Chez l'Homme, ces deux processus, bien qu'individualisés, conservent néanmoins encore de nombreuses interactions. Ainsi la machinerie inflammatoire module ou active l'hémostase et réciproquement. L'étude de ces interactions fait l'objet depuis le début des années 2000 de nombreux travaux et publications qui ont connu par ailleurs l'objet des développements récents par la naissance du concept d'immunothrombose (Engelmann & Massberg, 2017).

Parmi les acteurs de l'inflammation, je me suis focalisé durant mes travaux de thèse de Doctorat au sein de l'EA 3452 (Pr P Maincent) à la Faculté de Pharmacie de Nancy (Directeur de thèse : Pr Vigneron), sur la contribution des polynucléaires neutrophiles (PNN) dans la coagulation.

J'ai montré que les PNN humains favorisent la coagulation sous l'angle de la fibrinogenèse, comme le montre la figure 3 (*Publication #1*) et de la génération de thrombine (*Publication #7*) (*figure 4*).

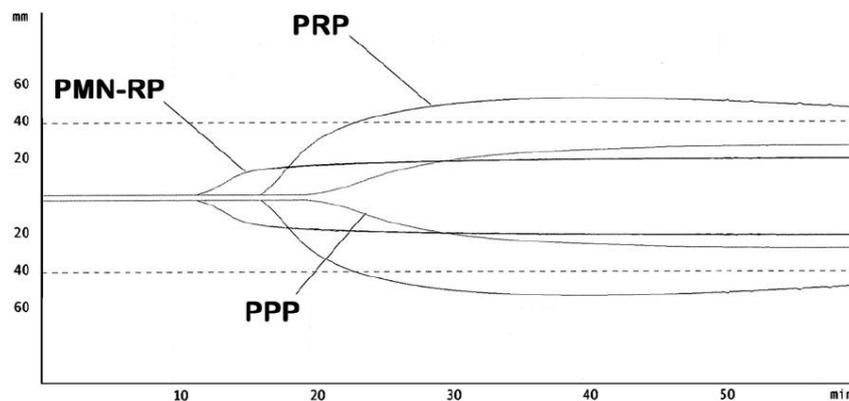


Figure 1 Typical thromboelastometric profiles of PMN-RP, PRP and PPP after calcium chloride addition (NATEM®).

### FIGURE 4 : IMPACT DES POLYNUCLEAIRES SUR LA COAGULATION ETUDIEE EN THROMBOELASTOMETRIE

(D'APRES PUBLICATION #1)

(PMN-RP : plasma riche en polynucléaires ; PRP : plasma riche en plaquettes ; PPP : plasma pauvre en plaquettes)

Les données obtenues ont suggéré l'implication des enzymes contenues dans leurs granulations et libérées par le PNN lors de son activation, en cas d'inflammation notamment. J'ai dès lors montré que la cathepsine G (EC 3.4.21.20) et l'élastase (EC 3.4.21.37), des protéases contenues dans les granulations primaires azurophiles du PNN quasi exclusivement, modulent la génération de thrombine ou la fibrinogenèse mais selon des effets n'allant pas dans un sens univoque ; notamment concernant la cathepsine G, qui, comme le montre la figure 5, à la fois accélère la génération de thrombine par dégradation du TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*) et diminue le travail thrombinique total pour dégradation du facteur V (*Publication #3*).

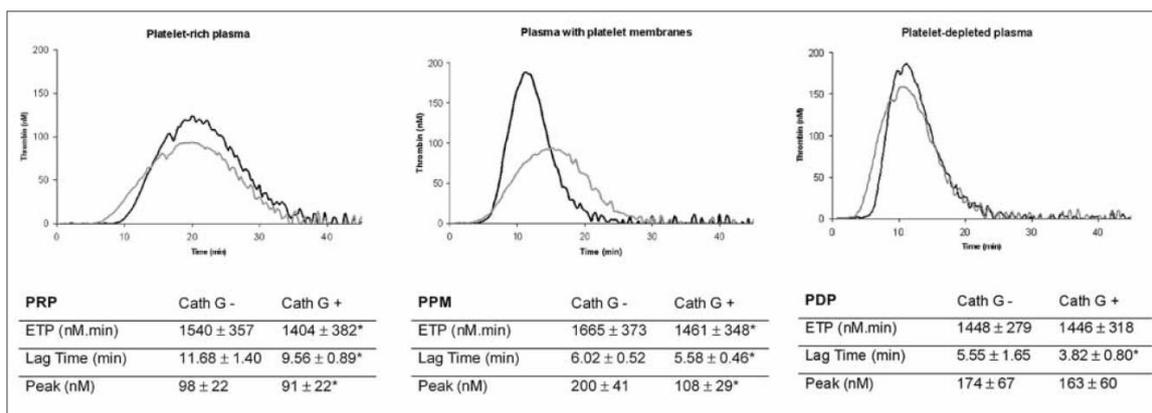


Figure 2: Impact of Cath G 240 nM (final concentration) on thrombin generation in normal plasma, under three different experimental conditions: platelet-rich plasma (PRP), plasma with platelet membranes (PPM) and platelet-depleted plasma (PDP). Analysis of thrombogram parameters (mean ± SD, PRP, N=10; PPM, N=9; PDP, N=10) and typical thrombin generation profiles. \*p<0.05. Black: Control; Grey: Cathepsin G.

### FIGURE 5 : IMPACT DE LA CATHEPSINE G SUR LA GENERATION DE THROMBINE (D'APRES PUBLICATION #3)

Mes travaux ont montré que l'élastase induit un phénotype procoagulant, en thromboélastométrie et en génération de thrombine, dont l'origine serait une altération des systèmes inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Hypothèse pour laquelle j'ai engagé en 2011 une collaboration avec l'équipe EA « Ingénierie des protéines de l'hémostase à potentiel thérapeutique », dirigée par le Pr D Borgel à la Faculté de Pharmacie de Chatenay Malabry – Université Paris-Sud XI. Cette collaboration m'a permis de construire une étude pilote pour évaluer l'intérêt du Test de Génération de Thrombine (TGT) dans un contexte de choc septique (étude RéaHF – *vide infra*).

En parallèle de mes travaux *in vitro*, et afin d'apprécier mon hypothèse sur le versant clinique, j'ai étudié le potentiel procoagulant des polynucléaires en thrombinographie chez des patients atteints de néoplasies myéloprolifératives présentant la mutation V617F de JAK2, dans le cadre d'un **projet mixte universitaire & recherche clinique**, dont j'ai été le coordonnateur scientifique par l'attribution du *Prix de Recherche Clinique du CHU de Nancy 2007-2008* et intitulé « Evaluation de la contribution des polynucléaires dans la thrombogénèse au cours des syndromes myéloprolifératifs JAK2 positifs »

La thrombocytémie essentielle (TE) et la maladie de Vaquez (MV) sont des néoplasies myéloprolifératives où la mutation V617F de JAK2 peut être mise en évidence et auxquelles des manifestations thrombotiques sont associées. La prolifération excessive des lignées plaquettaire et érythrocytaire, ainsi que la présence de plaquettes activées ou plus facilement activables, sont considérés comme les déterminants majeurs de ces manifestations. Les mécanismes à l'origine de la thrombogénèse sont multiples et complexes et un rôle des leucocytes, surtout des PNN, a été évoqué au milieu des années 2000, soit du fait de leur augmentation (leucocytose), soit du fait d'une hyperactivation. J'ai étudié l'influence, du point de vue qualitatif, des PNN de patients, atteints de néoplasies myéloprolifératives JAK2 positifs, sur la génération de thrombine *in vitro* par thrombinographie. Le recrutement des patients s'est fait lors de leur consultation régulière d'Hématologie (Pr Feugier, Pr Lecompte) au CHRU de Nancy. La population-patients (N=26 ; 10 TE ; 16 MV ; âge médian : 65 ans) a été comparée à une population témoin, issue de donneurs de sang bénévoles à l'Établissement Français du Sang – Lorraine/Champagne). Ainsi, les PNN de patients et de témoins ont présenté un potentiel procoagulant clair, favorisant la génération de thrombine (diminution du temps de latence, augmentation du pic et du travail thrombinique), néanmoins, sans différence significative entre les PNN de patients et les PNN de témoins, indiquant que, dans ces conditions expérimentales, le potentiel procoagulant des PNN de patients n'est pas plus important que

celui des PNN des témoins, et suggérant de ce fait, que ceux-ci ne contribuent pas de façon majeure à l'hypercoagulabilité associée aux néoplasies myéloprolifératives.

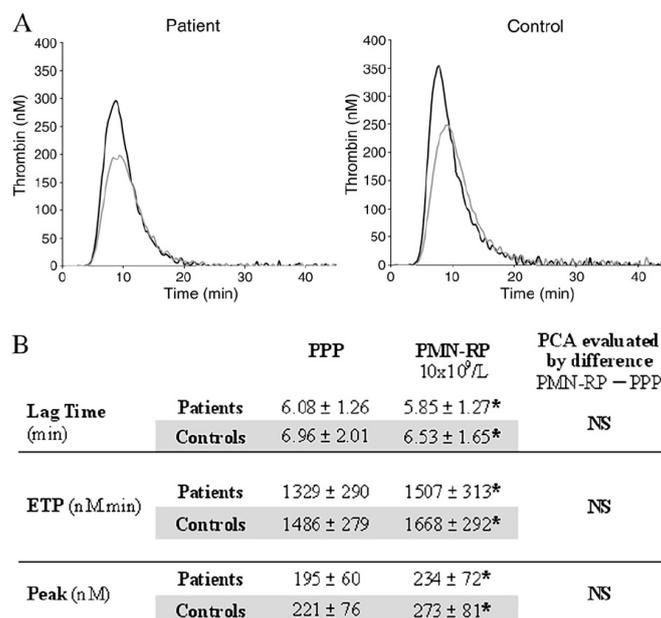


Fig. 1. (A) and (B) Influence of PMN on thrombin generation: evaluation of the procoagulant activity (PCA). (A) Typical thrombin generation curves (tissue factor 1 pM; phospholipids 4 μM, final concentrations) obtained in PPP (grey line) and in PMN-RP 10 × 10<sup>9</sup>/L (black line), illustrating the enhancement of thrombin generation in the presence of PMN. (B) Analysis of thrombin generation parameters in PPP and PMN-RP from 22 patients and 26 controls and comparison of the PCA as evaluated by the difference between PMN-RP and PPP (see text). Results are presented as mean ± SD. \*p < 0.05 PMN-RP vs. PPP. NS = not significant, patients vs. controls.

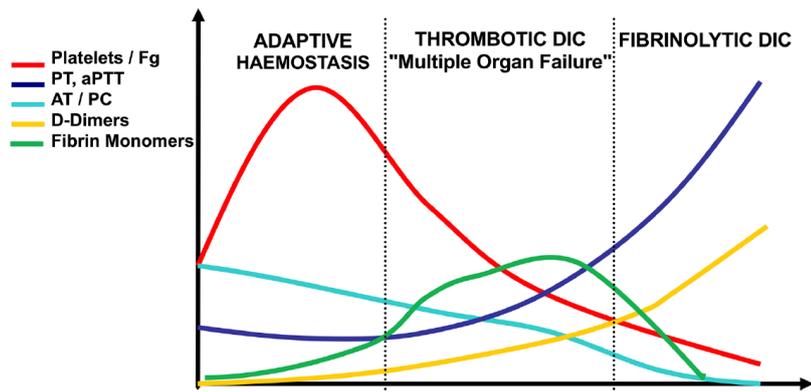
**FIGURE 6 : IMPACT DES POLYNUCLEAIRES DE SUJETS SAINS ET PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS SUR LA GENERATION DE THROMBINE (D'APRES PUBLICATION #7)**

De plus, de manière surprenante et pour le moment non élucidée, le potentiel thrombinique basal (étudié dans le plasma acellulaire) des patients est significativement plus bas que celui des témoins, qui contraste avec le risque thrombotique bien établi associé à ces pathologies (Figure 6B) (Publication #7).

**APRES 2012**

Une fois mes travaux de Doctorat achevés, j'ai travaillé avec le Pr Lecompte et le Pr Vigneron à une transition vers une intégration à l'équipe du Pr B Levy - contrat AVENIR - « Choc » au sein de INSERM U961 (Dr P Lacolley) ; afin de poursuivre les travaux engagés concernant les liens entre hémostasie et inflammation, cette équipe ayant une expertise internationale du choc septique.

En effet, au cours du sepsis, l'activation excessive ou inappropriée de l'inflammation entraîne des perturbations franches de l'hémostasie (Levi & van der Poll, 2016), dont la résultante peut exposer aussi bien à un état d'hypercoagulabilité qu'à un état d'hypo-coagulabilité. Les échecs de thérapeutiques à la jonction entre l'inflammation et l'hémostasie, telle que la protéine C activée (drotrécogine alfa ou l'antithrombine), suggèrent que les interactions «inflammation / hémostasie» restent, malgré des développements récents au niveau physiopathologique avec l'avènement du concept d'immunothrombose (Engelmann & Massberg, 2017 ; Delabranche, 2017), probablement insuffisamment comprises, tant est si bien qu'à l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire quel statut hémostatique (hyper- hypo-, normo-coagulable) présente un malade, ce qui peut avoir un impact sur le choix d'initier ou non une thérapeutique à visée anticoagulante. Cette instabilité hémostatique est mal reflétée par les tests usuels de coagulation (Figure 7).



**FIGURE 7 : EVOLUTION DE LA COAGULOPATHIE DE CONSOMMATION**  
(D'APRES DELABRANCHE ET AL, 2017)

Ainsi, mon objectif s'est concentré sur la caractérisation plus fine des désordres hémostatiques chez les patients en choc septique, qui pourrait sans nul doute améliorer leur prise en charge ; cet objectif s'inscrivant dans la continuité directe de mes travaux de Doctorat par l'utilisation Test de Génération de Thrombine (TGT).

A ce titre, les collaborations que j'avais initiées avec l'équipe du Pr Delphine Borgel lors de mon Doctorat ont abouti à la construction d'un projet pilote d'évaluation de la génération de thrombine dans un contexte de choc septique, adossé l'étude « Réa-HF - Système de la protéine C au cours de l'Hémodiafiltration véno-veineuse continue du choc septique » (Investigateur Coordonnateur : Pr Antoine Vieillard-Baron ; Responsable Scientifique : Pr Delphine Borgel).

Ainsi en marge de l'objectif principal de l'étude, j'ai pu montrer que les patients présentaient une altération de la génération thrombine, que cela soit au diagnostic (N=49) ou 6H après la mise en œuvre d'une thérapeutique conventionnelle ; mais surtout qu'il existait une grande hétérogénéité entre les patients en terme d'altération, certains présentant un phénotype hypocoagulable, hypercoagulable voire normocoagulable, selon que la contribution du système de la protéine C était ou non prise en compte (par sensibilisation du TGT *via* la thrombomoduline), figure 8 (Publication #15).

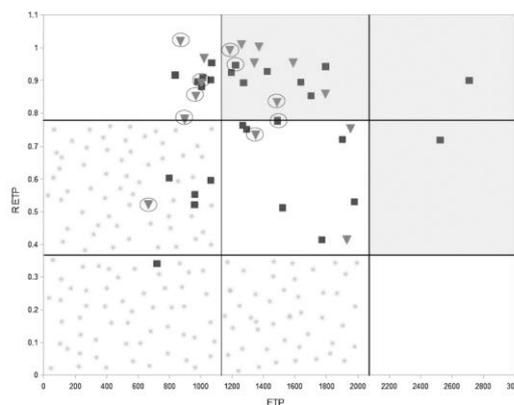


FIG. 3. Distribution of patients according to baseline ETP and the corresponding R index. Lines are defined according to the extreme values obtained with healthy subjects, allowing to delimit three areas: White area, corresponding to a normal ETP and R index, or both altered ETP and R index, or a high ETP with a low R index, was considered as normocoagulable phenotype. Gray area, corresponding to a high R index with a normal or high ETP or a high ETP with a normal R index, was considered as a hypercoagulable phenotype. Gray-spotted area, corresponding to an altered ETP with a normal or low R index or a normal ETP with an altered R index was considered as hypocoagulable phenotype. ■, treatment responders; ▽, treatment nonresponders; ○, nonsurvivors are encircled.

**FIGURE 8 : VARIABILITE INTERINDIVIDUELLE D'ALTERATION DE COAGULATION DANS L'ETUDE REA-HF**  
(D'APRES PUBLICATION #15)

Ces résultats, obtenus avec des échantillons de patients hospitalisés au CH Ambroise Paré, Boulogne Billancourt APHP, m'ont permis d'apporter la preuve du bien-fondé de l'utilisation de tests phénotypiques globaux pour explorer la coagulation de patients en choc septique, ce qui m'a servi dès 2014 de base pour la construction d'un **projet propre** d'évaluation de la coagulation dans le choc septique à la fois en **recherche expérimentale** et en **recherche clinique** :

### 1/ en recherche expérimentale

J'ai travaillé à la construction d'un modèle animal (Rat Wistar) de choc septique par ligature et ponction caecale (CLP), qui soit reproductible et adapté à l'étude fine de la coagulation, en termes de gestion des prélèvements (le pré-analytique étant capital en hémostase), ou encore de volume prélevé ; l'objectif étant d'utiliser ce modèle pour l'étude de la coagulation et de la fibrinolyse, tels que le Test de Génération de Thrombine (TGT) et le test coagulolytique (TCL). En parallèle, ce projet a nécessité un travail d'adaptation et d'homogénéisation des conditions expérimentales de réalisation du TGT et du TCL :

Ces travaux ont été réalisés dans le cadre du **M2 de Rajaa Nkairi** et du **stage Recherche de Caroline Lo Presti en 2015** et ont porté sur 48 rats et les résultats ont montré une accélération de la génération de thrombine au cours du choc septique associée à une hypocoagulabilité (une activité enzymatique de la thrombine diminuée), et avec le TCL, une hypofibrinolyse marquée ; étant en parfaite adéquation avec la littérature existante sur les perturbations attendues au cours du choc septique, ces résultats ont permis de valider ce modèle ; par ailleurs, les données ont montré un blocage majeur de la fibrinolyse chez certains individus (figure 9, données non publiées, J Perrin).

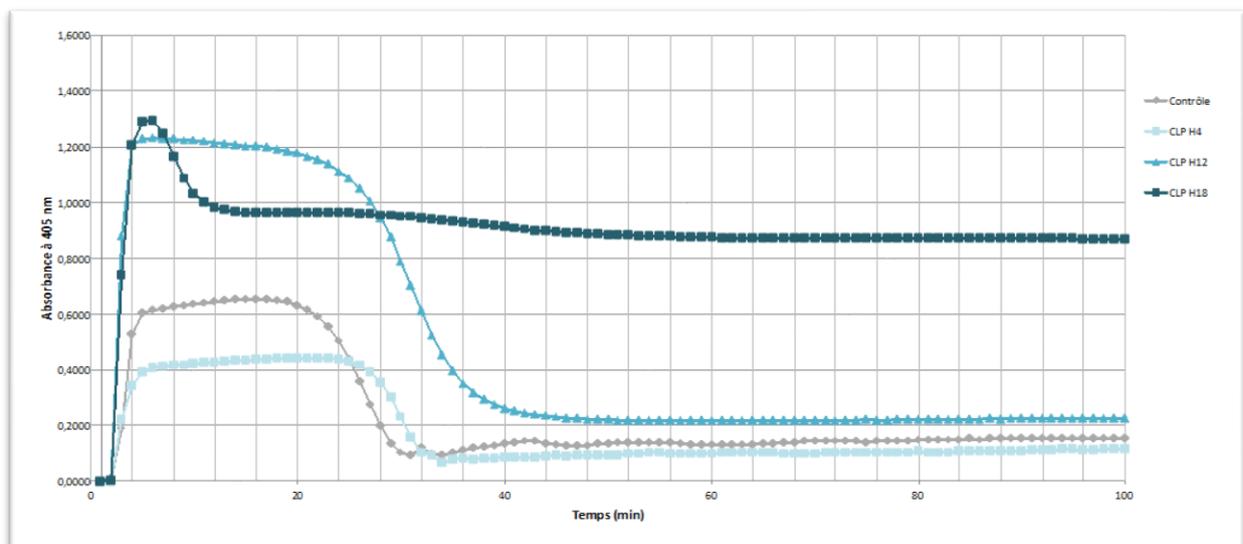


FIGURE 9 : ALTERATION DE LA FIBRINOLYSE DANS UN MODELE DE CHOC SEPTIQUE EXPERIMENTAL (NON PUBLIE)

### 2/ en recherche clinique

J'ai candidaté à l'appel d'offre 2014 « Jeune Chercheur » du GIRCI Est et ainsi obtenu le financement d'un projet de recherche clinique (hors produit de santé), intitulé « COASEPT - Caractérisation des désordres hémostatiques au cours du choc septique - recherche de marqueurs biologiques » (29 567,501 Euros), co-financé par un partenariat avec Diagnostica Stago (25 000 Euros), pour un coût global du projet de 54 567,50 Euros (Investigateur principal : Pr B Lévy).

Ce projet (ClinicalTrials.gov NCT02692053) a pour finalité de caractériser les différents troubles existants dans le choc septique à l'aide de tests adaptés, dits « globaux » (tels que la génération de thrombine ou le test coagulolytique) et d'identifier leur association avec des marqueurs d'intérêt potentiels, tels que les microparticules circulantes (endothéliales, plaquettaires, leucocytaires et érythrocytaires) l'élastase granulocytaire ou les histones circulantes

Il s'agit d'une étude, prospective monocentrique au CHRU de Nancy, longitudinale, à visée physiopathologique, nécessitant un prélèvement supplémentaire recueilli lors d'une prise de sang réalisée dans le cadre du soin courant, afin de réaliser des tests spécifiques de coagulation, à 3 temps différents lors de la prise en charge courante : H0 (au diagnostic de choc septique), entre H6 et H12 et à H48.

Les inclusions (N=35) ont démarré en mi-2016 et se sont achevées en mi-2019.

La mise en œuvre de ce protocole a bénéficié de l'implication de plusieurs étudiants que j'ai encadrés :

- Dans le cadre de leur stage hospitalier à visée industrielle, **j'ai confié chaque année à 3 étudiantes, Alix Doudot, Hélène Geuring et Pauline Girard**, la gestion et le suivi des inclusions, ainsi que la construction de la *database*, le remplissage des CRF et de la *database*.
- Du point de vue expérimental :
  - o du fait de la large période d'inclusion, les TGT ont été réalisés par séries par plusieurs **étudiants en stage d'initiation à la recherche ou stage recherche (Pauline Tisserand, Emeline Voirin) ; de même que le dosage des différents marqueurs – Protéine C , Protéine S, EPCR (Clara Hatton, Théo Lucas)**.
  - o La mise au point de la détection et de la quantification des microparticules (choix des marqueurs, construction de protocole d'analyse) a été réalisée dans le cadre du **M2 de Delphine Gérard**, interne en biologie médicale, lors de son « année recherche ».

Les résultats sont en cours d'analyse ; mais les données préliminaires confirment les données obtenues lors de l'étude pilote ReaHF, à savoir une grande hétérogénéité de profil de TGT chez les patients en choc septique, indiquant que ce type d'exploration pourra différencier les patients hypercoagulables des patients hypocoagulables (figure 10).

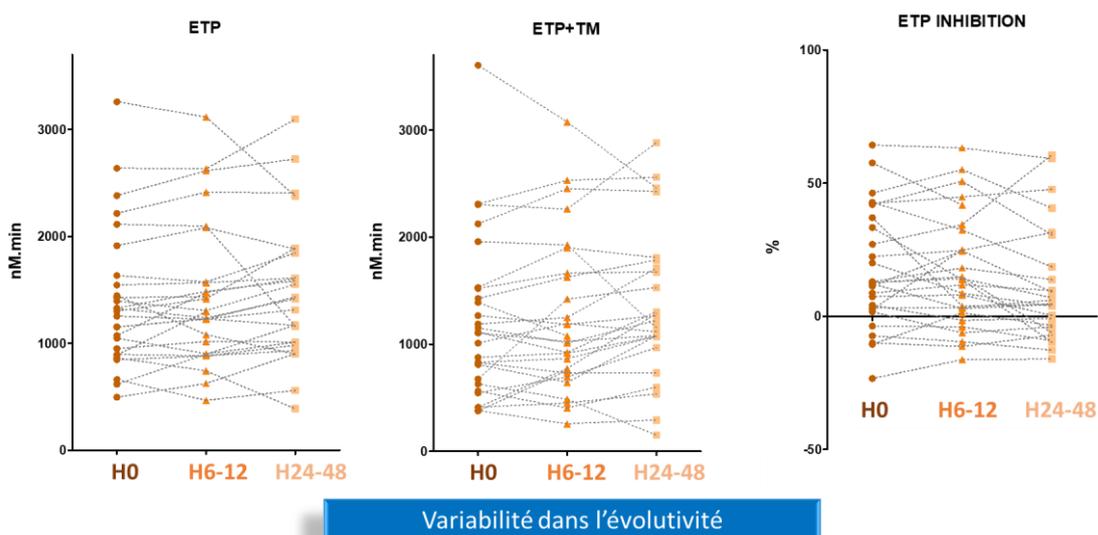


FIGURE 10 : RESULTATS PRELIMINAIRES DE L'ETUDE COASEPT (NON PUBLIE)

### Autres projets « hospitaliers » de recherche

En parallèle de ces travaux sur le choc septique, j'ai travaillé sur **l'optimisation, l'évaluation et la validation de tests globaux en hémostase et principalement le test de génération de thrombine (TGT)**, étant donné mon implication très précoce, dès mon internat en pharmacie spécialisée, dans le projet innovant CHU 2003 « Mise en place du phénotypage fonctionnel *in vitro* du système hémostatique par thrombinographie », porté par les Pr Lecompte et Pr Vigneron.

Ce projet a consisté en l'acquisition du matériel nécessaire pour la réalisation au CHRU de Nancy du test de génération de thrombine. Ainsi je me suis vu confié dès 2005, avec le Dr Marie Toussaint-Hacquard, l'implantation de cette technique au laboratoire du CHRU Nancy et son évaluation en termes de conditions expérimentales et dans différents contextes pathologiques.

Le test de génération de thrombine (TGT) non seulement permet une étude globale et presque complète du déroulement de la coagulation, mais est aussi considéré comme plus proche des conditions *in vivo* (en revanche le système hémostatique n'est pas exploré dans sa globalité puisque l'hémostase primaire et la fibrinolyse ne sont pas prises en compte). Bien que le concept du TGT est ancien, l'équipe du Pr Hemker à Maastricht a développé depuis plusieurs années une méthode modernisée nommée Calibrated Automated Thrombogram® (CAT) (Hemker et al, 2002 ; Hemker et al, 2003) pour laquelle le service d'hématologie biologique du CHRU de Nancy et les équipes de recherche locales associées (INSERM) ont acquis une expertise reconnue.

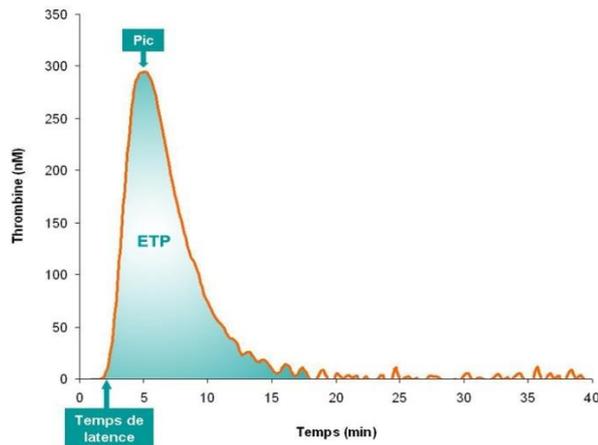
Un des avantages majeurs de cette technologie est, outre la possibilité de travailler en présence de populations cellulaires, de pouvoir intégrer la contribution du système inhibiteur de la protéine C (PC), soit en ajoutant de la thrombomoduline (TM) au milieu réactionnel, soit de la PC activée exogène. La thrombinographie permet donc le phénotypage quasi complet de la coagulation, tenant compte de tous les systèmes inhibiteurs (TFPI, Antithrombine et Protéine C). La courbe de génération obtenue par cette méthode est appelée « thrombinogramme ». Plusieurs informations peuvent en être extraites (figure 11) :

- \* le temps de latence avant la génération explosive de thrombine, correspondant au changement d'état physique du plasma

- \* la principale, l'aire sous la courbe permet de quantifier le travail thrombinique total au cours du temps, et est nommée potentiel thrombinique endogène (ou ETP, « Endogenous Thrombin Potential »). De nombreuses données indiquent que l'ETP reflète le potentiel coagulant global d'un individu, son augmentation signe une hypercoagulabilité de même qu'une diminution, une hypocoagulabilité.

- \* le pic maximal de thrombine générée

L'équipe de Maastricht a proposé le développement d'une méthode en sang total permettant donc l'intégration de tous les éléments sanguins (Ninivaggi et al, 2012).



**FIGURE 11 : COURBE DE GENERATION DE THROMBINE OBTENUE EN PPP (FACTEUR TISSULAIRE 5 PM ET PHOSPHOLIPIDES 4  $\mu$ M)**

Dans le cadre de la mise en œuvre du phénotypage de la coagulation par TGT au laboratoire d'hématologie du CHRU de Nancy, j'ai très tôt travaillé sur la problématique de la sensibilité du TGT aux anticoagulants, notamment parentéraux tels que les héparines et dérivés. J'ai ainsi évalué le profil de réponse et la variabilité inter-individuelle des molécules anticoagulantes à activité anti-Xa antithrombine-médiée (énoxaparine, tinzaparine, nadroparine, daltéparine, bémiparine, RO-14, danaparoïde, fondaparinux) *in vitro*. Ces molécules sont réputées comme étant des anticoagulants à pharmacocinétique prédictive (par opposition à l'héparine non fractionnée). J'ai étudié leur influence sur la génération de thrombine de plasmas issus de donneurs sains. Les résultats montrent une inhibition concentration-dépendante de la génération de thrombine pour ces molécules, mais surtout j'ai documenté l'existence d'une variabilité inter-individuelle non négligeable quelle que soit la molécule étudiée, d'origine pharmacodynamique plutôt que pharmacocinétique. Ces résultats posent la question de l'adaptation posologique éventuelle pour ces molécules, au moins dans certains cas particuliers.

J'ai présenté ces travaux lors d'une communication orale au 52nd GTH Congress (société allemande d'hémostase et thrombose, séance européenne commune avec le GEHT) à Wiesbaden, en 2008 et ont été publiés en 2011 (*Publication #6*). Enfin, ceux-ci ont été restitués lors de mon mémoire de DES de Pharmacie Spécialisée.

Par la suite, plusieurs étudiants ont travaillé sur l'optimisation des conditions expérimentales (notamment par l'utilisation de thrombomoduline humaine – **stage d'initiation à la recherche Alicia Cailloux**), ainsi qu'à la mise au point d'une variante du test coagulolytique afin d'homogénéiser les 2 tests (TGT et TCL) - **stage d'initiation à la recherche Nicolas Ballois**), travail que j'ai réalisé en collaboration avec le Dr Michèle Martin, au service d'hématologie biologique du CHRU Nancy.

Dès lors, de par mon expertise, j'ai été sollicité par Diagnostica Stago afin d'expertiser les données d'une étude multisite et « multinationale », CAT-QUALIRIS, afin d'évaluer la variabilité inter-site de réalisation du TGT et d'étudier l'intérêt d'utiliser un plasma de référence commun pour normaliser les données. Ces résultats ont fait l'objet de 2 communications orales (2014 et 2015) et ont été publiés en 2015 (*Publication #16*).

Cette étude a contribué à la validation de l'utilisation d'un plasma calibrant pour la normalisation des résultats ouvrant la voie à la réalisation d'études multicentriques fiables et comparables utilisant le TGT, mais aussi au développement d'un nouvel automate nouvelle génération de TGT, ST-Genesis<sup>®</sup>, mis sur le marché par Diagnostica Stago en 2018.

Dans le but de poursuivre le développement du TGT *via* la mise à disposition d'un nouvel automate, j'ai poursuivi la collaboration avec Diagnostica Stago, afin de comparer les résultats de TGT entre méthode traditionnelle (CAT<sup>®</sup>) et ST-Genesis<sup>®</sup> dans la population de patients inclus dans l'étude COASEPT. Pour ce faire, j'ai **collaboré en 2019 avec l'équipe du Pr Virginie Siguret (UMR\_S1140 - Innovations thérapeutiques en hémostase/CHRU Lariboisière APHP)** afin d'obtenir les données STA-Genesis<sup>®</sup> de mes patients. Cette collaboration a mené à un travail d'évaluation des performances analytiques de ce nouvel automate (*Publication #28*).

Enfin, les résultats de l'étude CAT-QUALIRIS ont permis d'engager une **collaboration avec l'équipe du Pr Hemker (Maastricht)**, concepteur de la méthode CAT-thrombinographie, afin d'approfondir les données techniques et d'améliorer la variabilité analytique de la mesure, les résultats ont permis de cibler de points sensibles permettant d'expliquer la variabilité inter-centre de la méthode CAT et notamment l'importance du contrôle de la température dans les conditions expérimentales, une publication est en cours de rédaction.

En parallèle de ces travaux sur la standardisation du TGT, j'ai poursuivi son étude dans d'autres hémopathies que celles explorées lors de mes travaux de Doctorat, dans l'optique d'évaluation de la place du TGT dans la prise en charge de ces patients.

Ainsi, j'ai été impliqué en tant **qu'investigateur associé**, en charge de la partie « hypercoagulabilité » (protocole « AMELIE »), dans le projet Contrat De Programme De Recherche Clinique - CPRC intitulé « Le myélome multiple (MM) : Étude pilote de faisabilité de la quantification de la maladie résiduelle et l'exploration de l'hypercoagulabilité », déposé dans le cadre de l'appel d'offre NanCytomique 2010 du CHU de Nancy (investigateurs principaux : Pr MC Bénédicte ; Dr V Latger-Cannard).

Le myélome multiple (MM) est une pathologie du sujet âgé correspondant à une prolifération clonale des plasmocytes malins. L'optimisation de la prise en charge thérapeutique comporte deux défis à relever :

(1) une meilleure évaluation de la maladie résiduelle : l'immunophénotypage plasmocytaire, qui n'est le plus souvent pas nécessaire au diagnostic, permet d'affirmer la nature maligne du plasmocyte et de suivre la décroissance tumorale après traitement qui peut comporter une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cette partie, pour diverses raisons, n'a malheureusement pas abouti.

(2) **une estimation de l'hypercoagulabilité** liée à la maladie, aggravée par l'utilisation des traitements immunomodulateurs (IMiDs), dont j'ai été en charge :

En effet, les patients atteints d'un myélome multiple (MM) présentent un risque thrombo-embolique majoré, de par la maladie en elle-même, mais aussi et surtout de par le traitement qui sera instauré. L'estimation du risque repose sur les facteurs associés et le type de traitement, les tests standards de coagulation étant inutiles dans cet objectif. Ainsi, la caractérisation et l'estimation de cette hypercoagulabilité par un test biologique pourrait avoir un intérêt dans la prise en charge. Le test de génération de thrombine (TGT) est un test de phénotypage global, capable d'apprécier à la fois une hyper- ou une hypocoagulabilité, ce qui le rend donc intéressant dans cet objectif.

Très peu de données sont non seulement disponibles quant à l'utilisation du TGT dans un contexte de MM ; mais aussi très peu comparables, car la plupart des études ont été réalisées dans des conditions expérimentales similaires et sans prise en compte du système inhibiteur de la protéine C, en réalisant les TGT. Or, ce système est réputé comme impliqué dans l'hypercoagulabilité induite par le MM : en effet, une résistance acquise à la Protéine C activée (PCa) a été mise en évidence chez les patients myélomateux. Seules quelques études ont été réalisées en sensibilisant le TGT par l'ajout de PCa exogène, or celui-ci présente l'inconvénient de ne pas être sensible aux étapes préliminaires d'activation de la PC *via* la thrombomoduline (TM).

J'avais donc pour but d'évaluer la génération de thrombine chez 14 patients atteints d'un MM au diagnostic et ce, avant l'instauration de tout traitement, dans des conditions sensibles à tous les systèmes inhibiteurs de la coagulation, par l'ajout de thrombomoduline. En parallèle les profils de 24 témoins ont été étudiés. **Ces travaux ont été réalisés dans le cadre du Stage d'Initiation à la Recherche de Pauline Legendre et par les internes Amélie Poincard et Emma Verstraete.** Les résultats ont objectivé une hypocoagulabilité dans cet échantillon de patients, et en tenant compte de tous les systèmes inhibiteurs de la coagulation, suggérant l'intérêt potentiel du TGT dans la caractérisation initiale des patients, qui pourrait permettre à terme d'adapter la thérapeutique antithrombotique, **non seulement pour évaluer le risque thrombotique mais aussi estimer le risque hémorragique** (Figure 12) (Publication #20).

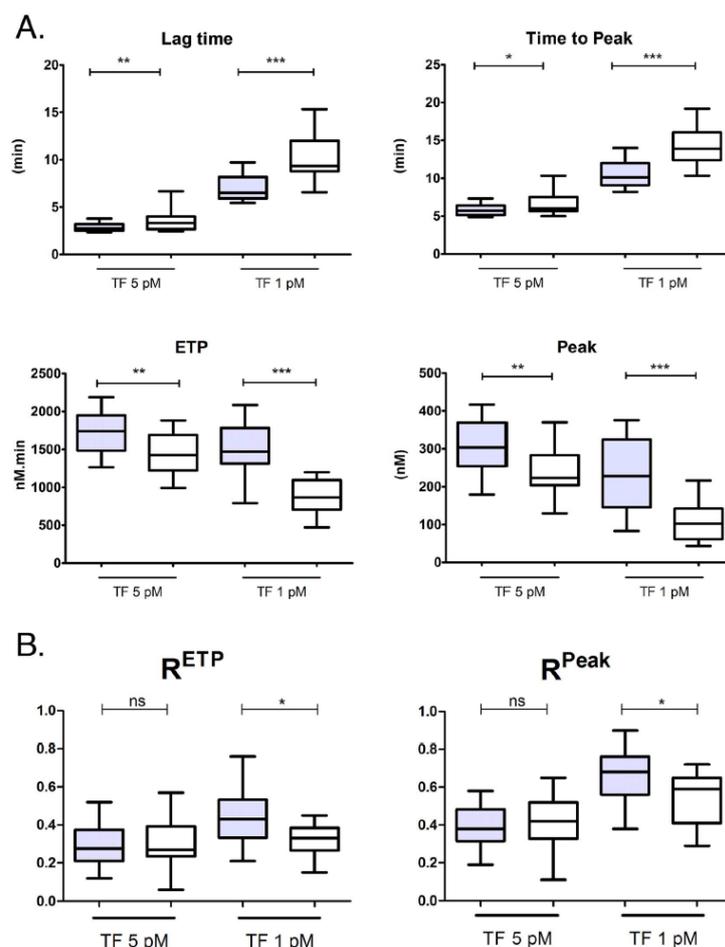


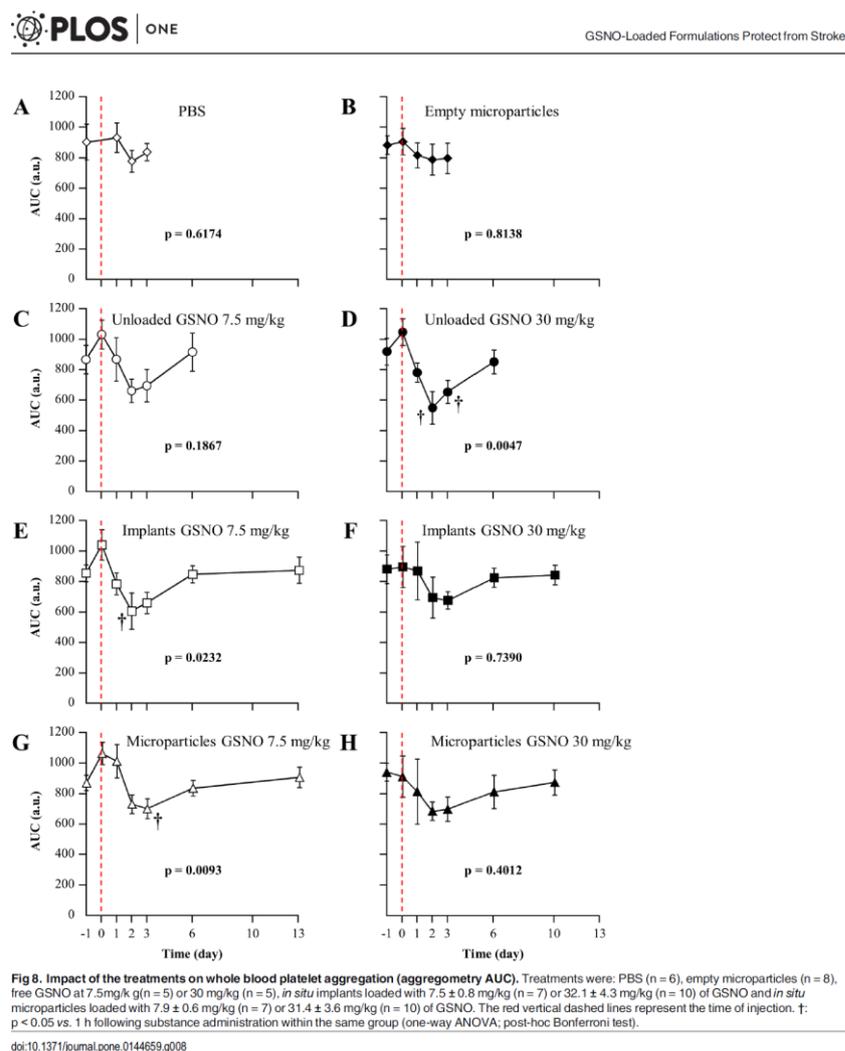
Fig. 1. A. Thrombin generation parameters (i.e. without thrombomodulin) in multiple myeloma patients (white) and healthy volunteers (grey); B. Response ratios (R) to thrombomodulin addition.  
ns: not significant; \*p < 0.05; \*\*p < 0.01; \*\*\*p < 0.001. TF = tissue factor.

**FIGURE 12 : ALTERATION DE LA GENERATION DE THROMBINE DANS LE MYELOME MULTIPLE AU DIAGNOSTIC (D'APRES PUBLICATION #20)**

Suite à la publication de ces résultats, j'ai engagé en 2019 une collaboration avec le CIC du CHU de Saint Etienne et le Pr Bernard Tardy qui réalise une méta-analyse des données disponibles en matière de TGT dans le contexte de myélome multiple afin d'éclaircir les discordances dont fait état la littérature, les données sont en cours d'analyse.

### **Collaboration EA 3452-CITHEFOR**

Par ailleurs, mes liens avec l'EA 3452 n'étant pas rompus, j'ai collaboré avec l'équipe CITHEFOR (Cibles thérapeutiques, formulation et expertise préclinique du médicament) du Pr P Leroy et actuellement sous la direction du Pr A Boudier à la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, pour contribuer à un projet d'évaluation de l'activité sur les plaquettes de composés donneurs de NO dans un modèle expérimental chez l'animal. Ma contribution a permis d'évaluer l'impact de l'administration de ces dérivés sur les fonctions plaquettaires (figure 13), dans le cadre du travail d'une Doctorante, Marianne Parent, et ces résultats ont fait l'objet d'une publication en 2015 (*Publication #18*) ainsi que d'une communication orale dans un congrès international.



**FIGURE 13 : ETUDE DES FONCTIONS PLAQUETTAIRES APRES ADMINISTRATION DE GSNO (D'APRES PUBLICATION #18)**

La collaboration se poursuit actuellement avec l'EA 3452 dans le cadre de la Thèse de Doctorat de Jordan Beurton, intitulée « Optimisation physico-chimique de films nanostructurés pour des applications cardio-vasculaires », dans laquelle je suis intervenu pour évaluer l'impact de film nanostructurés sur la membrane érythrocytaire ainsi que sur la génération de thrombine et donc évaluer la biocompatibilité des différents matériaux générés. Les résultats ont montré que les différentes structures ne favorisent pas l'hémolyse ; en revanche, certaines structures semblent avoir un impact sur la génération de thrombine. De ce fait, les résultats obtenus lors de la Thèse nécessitent d'être complétés en vue d'une valorisation de cette partie du travail. Ceci sera réalisé courant 2002-2023.

***Pour conclure, l'évolution de mes travaux de recherche jusqu'à maintenant illustre mon savoir-faire et mes compétences dans l'exploration de l'hémostase notamment via le test de génération ainsi que ma capacité :***

- ***à mener à bien différents projets, dont la plupart ont abouti à une ou plusieurs publications et/ou communications internationales***
- ***à obtenir des financements pour réaliser ces projets***
- ***à assurer l'encadrement d'étudiants pour la mise en œuvre de ces projets***
- ***à nouer différentes collaborations au sein de l'Université de Lorraine ou non.***

## ACTIVITES HOSPITALIERES

### INTERNAT et ASSITANAT – 2003 - 2012

Après obtention du concours de l'internat en Pharmacie Spécialisée, j'ai tout d'abord effectué 2 semestres au Centre AntiPoison (CAP) du CHRU de Nancy (Chef de Service : Dr J Manel) où j'ai eu en charge la Gestion du fichier national d'identification des formes médicamenteuses orales solides et participé à la Réponse téléphonique sur la ligne d'urgence du CAP, j'ai à ce titre encadré *les étudiants en pharmacie 5<sup>ème</sup> année hospitalo-universitaire en stage au CAP mais aussi participé au service de gardes à la pharmacie centrale (chef de service : Dr M Labrude)*

Par la suite, j'ai intégré le service d'hématologie biologique du CHRU de Nancy (Pr T Lecompte), service que je n'ai plus quitté depuis.

En parallèle de mes travaux de recherche dans le cadre du DEA et du Doctorat et de l'implication dans le projet innovant CHU 2003 « Mise en place du phénotypage fonctionnel *in vitro* du système hémostatique par thrombinographie », porté par les Pr Lecompte et Pr Vigneron (*détaillés plus haut*), j'ai également été impliqué dans le fonctionnement quotidien du service.

En effet, j'ai été immédiatement rattaché au secteur d'exploration fonctionnelle cellulaire (responsable Pr C Vigneron) et ainsi contribué à la validation biologique d'examens spécialisés en hématologie « non maligne », en lien avec :

- ***l'exploration biologique et le suivi des thrombopénies induites par l'héparine (TIH)***

- ***les explorations fonctionnelles cellulaires***

***\*érythrocytaires*** : étude de l'hémoglobine ; étude de la membrane du globule rouge ; mesure des activités enzymatiques G6PD et Pyruvate kinase.

***\*granulocytaires*** : étude du métabolisme oxydatif des polynucléaires neutrophiles (en chimiluminescence et NBT test) ; étude du chimiotactisme ; expression des molécules d'adhérence de surface

***\*plaquettaires*** : exploration des thrombopathies héréditaires, acquises dont médicamenteuses.

J'ai poursuivi et développé ces activités et compétences tout au long de l'internat et pendant mon assistanat (débutée en 2008).

### Pathologies plaquettaires et TIH

J'ai tout d'abord assuré le suivi biologique des patients suspects ou confirmés pour une TIH et assuré la validation biologique des résultats.

A ce titre, j'ai d'abord été impliqué en tant qu'interne dans le CRPC « Tentative d'amélioration du diagnostic biologique de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) », qui visait à évaluer différents tests (PaGIA®-DiaMED, cytométrie de flux, ...) et stratégies pour le diagnostic, toujours complexe et multifactoriel, de TIH.

Mon implication grandissante m'a permis d'être associé :

- en 2009, en tant **qu'investigateur associé, au PHRC national « TIH SCORE : thrombopénie induite par l'héparine : établissement et validation d'un score clinique de prédiction »**. Ce projet a consisté en l'inclusion de patients hospitalisés au CHRU de Nancy pour suspicion de TIH, la constitution d'une plasmathèque et le recueil des données, en lien avec le service de pharmacovigilance. En tant qu'investigateur associé, j'ai géré l'inclusion de plus de 100 patients, organisé les différents circuits au niveau local puis mis en œuvre le transfert des données et échantillons à l'investigateur principal. Les résultats de cette grande étude ont fait l'objet d'une publication en cours de révision (*Publication #29*).
- en 2010, en tant **qu'investigateur associé, au PHRC national « FRIGTIH : Constitution d'une collection biologique Cas-Témoins pour la recherche de Facteurs de Risque Génétiques de Thrombopénie Induite par l'Héparine » sous l'égide du Groupe d'Etudes sur l'Hémostase et la Thrombose (Collection FRIGTIH-GEHT)**. Les résultats de cette étude ancillaire au protocole SCORE ont été récemment acceptés pour publication (*Publication #25*).

En parallèle, mon expertise s'est concrétisée par la publication de plusieurs travaux et cas cliniques relatifs aux thrombopénies induites par héparine (*Publications #4 #5 #10 #14*).

Par ailleurs mon expertise dans l'hémostase et les pathologies plaquettaires m'ont permis d'être associé à d'autres études telle que, en 2004, l'étude multicentrique proposée par la société Diamed « Multicentric Performance Evaluation DiaMed Impact », qui a consisté en la mise en œuvre au niveau local d'un protocole d'évaluation d'un nouvel appareil d'étude de l'adhésion plaquettaire, permettant d'évaluer certaines fonctions plaquettaires. Les résultats de cette étude n'ont pas permis de valider l'utilisation du dispositif en pratique courante pour l'étude des fonctions plaquettaires.

## Pathologies érythrocytaires

Dans la suite de mon internat et de mon assistantat, j'ai progressivement évolué vers une implication grandissante dans le domaine de l'exploration des pathologies érythrocytaires, notamment suite au départ du service du Pr Vigneron en 2009.

Ainsi, en plus des activités d'organisation du secteur, d'encadrement des techniciens de laboratoire pour la réalisation des tests sus-cités, j'ai été impliqué en 2009, à la demande du Dr D Steschenko (à l'époque coordinatrice du Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge et de l'Erythroïèse) dans le PHRC national : Etude des microparticules circulantes d'origine érythrocytaire et plaquettaire dans les bêta-thalassémies : « **Impact sur l'état pro-thrombotique et mécanismes de production chez les patients atteints de bêta-thalassémies majeures et intermédiaires** ». Dans le cadre de ce projet, j'ai organisé et assuré le suivi des prélèvements et de l'échantillothèque de prélèvements des patients, ainsi que le transfert vers le centre coordonnateur (CHU Marseille).

Par la suite et depuis 2010, j'assure le rôle de référent et correspondant direct pour le diagnostic des pathologies au sein du Centre de Compétences des Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge et de l'Erythroïèse, Lorraine-Champagne (coordonné par le Dr A Phulpin) à travers des réunions régulières de discussions clinico-biologiques et mise en place de différents projets, que je vais détailler dans la partie suivante.

Les activités hospitalières en lien avec le secteur d'exploration fonctionnelles cellulaires (EFC) précédemment décrites se sont poursuivies à ma nomination en tant que MCU-PH dans le service d'hématologie biologique du CHRU de Nancy (chef de service : Dr Jean Devignes, puis Dr J Broséus) jusqu'en 2014, moment où le secteur a été scindé en 2 secteurs individualisés : « hémostase spécialisée » et « **cytologie spécialisée** », dont la responsabilité de ce dernier m'a été confiée (Figure 14). Les activités de ce nouveau secteur ont d'abord concerné les différentes explorations sus-citées, exploration érythrocytaire, étude fonctionnelle des granulocytes, cultures de progéniteurs hématopoïétiques.

Néanmoins, du fait des différentes réorganisations au sein du laboratoire de biologie du CHRU de Nancy, les activités en lien avec l'étude des granulocytes et de culture de progéniteurs hématopoïétiques ont été externalisées (tout en restant sous ma responsabilité) et le secteur s'est dès lors concentré sur **l'activité de diagnostic et de suivi des pathologies érythrocytaires : étude phénotypique de l'hémoglobine, de la membrane et des enzymes érythrocytaires.**

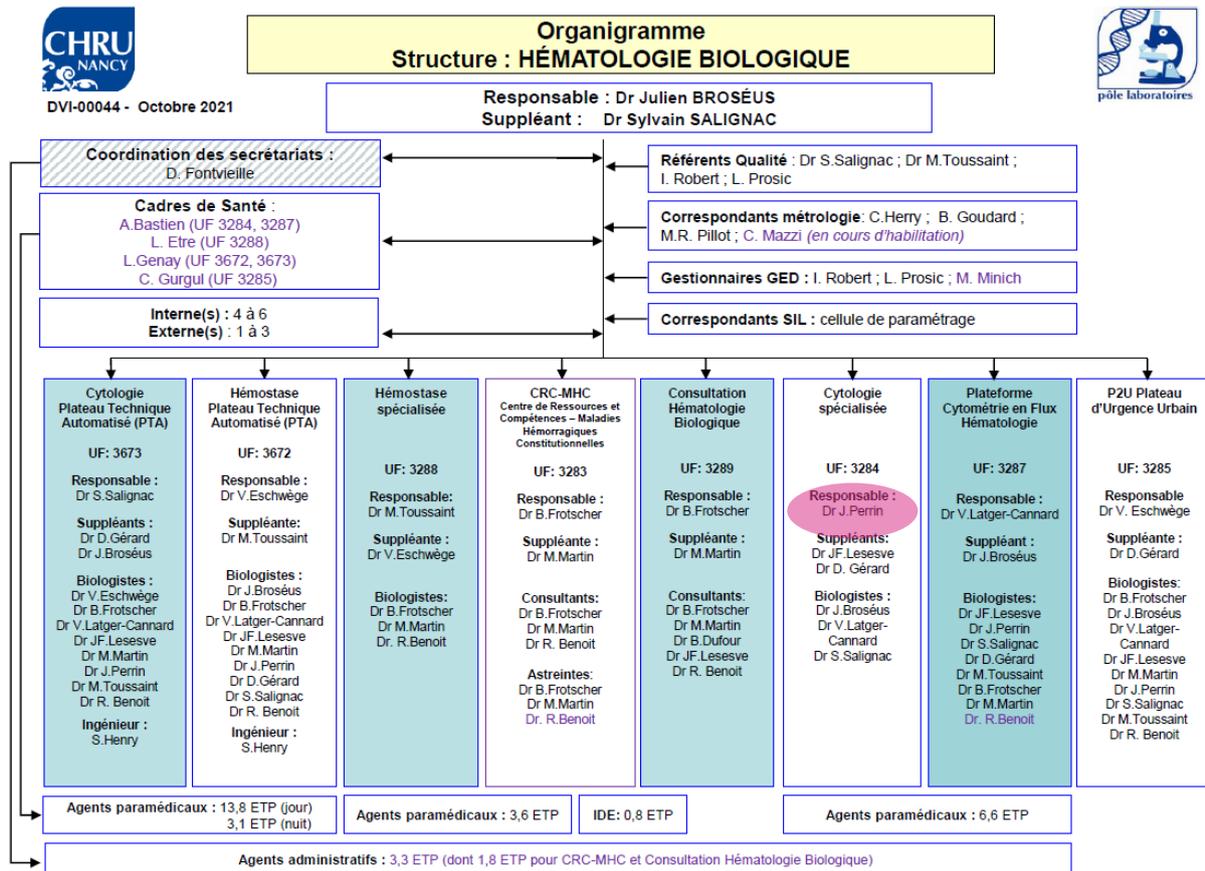


FIGURE 14 : ORGANIGRAMME DU SERVICE D'HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE DU CHRU DE NANCY

Ainsi, je suis en charge de l'organisation générale, de la mise en œuvre des analyses (qui ne sont pas automatisées et qui nécessitent donc un travail technique significatif) :

- Étude phénotypique de l'hémoglobine par électrophorèse capillaire, CLHP, en gel ou sur acétate de cellulose ; test de solubilité d'Itano, test de stabilité à l'isopropanol, recherche d'inclusions érythrocytaires pour le **diagnostic des hémoglobinopathies et le suivi des patients drépanocytaires et thalassémiques**
- **Recherche d'une membranopathie érythrocytaire** par test à l'Eosine 5'Maléimide (EMA) par cytométrie de flux et Pink test pour le **diagnostic des membranopathies érythrocytaires (Sphérocytose héréditaire principalement)**
- Dosage des enzymes érythrocytaires – G6PD et Pyruvate Kinase – pour la recherche de déficits ; à noter que, cette analyse étant externalisée depuis plusieurs années, j'ai obtenu sa réintégration et sa réalisation pratique au laboratoire du CHRU début 2021 grâce à l'acquisition d'un nouveau spectrophotomètre ; cela a par conséquent nécessité un travail de remise en route et de validation, que j'ai coordonné, impliquant internes en biologie et techniciens de laboratoire.

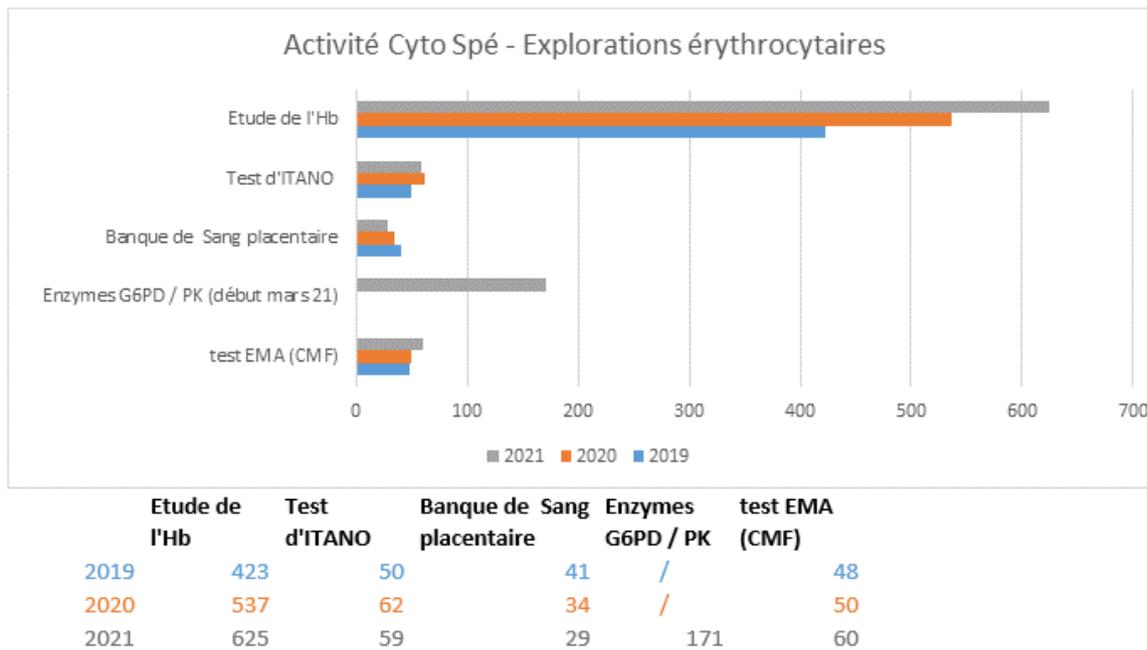
Par ailleurs, je suis naturellement en charge et je coordonne la mise en œuvre de la conformité des analyses du secteur à la norme ISO15189 dans le cadre de **l'accréditation des laboratoires de biologie médicale** ; ceci a impliqué différents étudiants que j'ai encadrés, notamment pour l'étude phénotypique de l'hémoglobine (**mémoire de DES de Biologie Médicale de Valérie Guérard, stage BTS d'Annabelle Vincenot**).

Ces activités impliquent évidemment une interaction forte avec les techniciens de laboratoire (organisation de la paillasse, formation et supervision des analyses) et également avec les services prescripteurs pour un dialogue clinicobiologique fort.

Par ailleurs, je suis **référént et le correspondant direct pour le diagnostic des pathologies au sein du Centre de Compétences des Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge et de l'Erythropoièse**, Lorraine (coordonné par le Dr A Phulpin), qui se réunit plusieurs fois par an pour la discussion (diagnostic, prise en charge...) de cas clinico-biologiques. Ce centre est labelisé au sein de la Filière Maladies rares – MCGRE (Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge et de l'Erythropoièse).

Ce centre assure le diagnostic et/ou le suivi d'une centaine de patients drépanocytaires, une trentaine de patients thalassémiques, ainsi que de plusieurs dizaines de patients porteurs de membranopathies, enzymopathies et autres anomalies rares érythrocytaires.

Pour conclure, le secteur que je supervise a connu ces dernières années une croissance significative (figure 15) et a affirmé son positionnement et son expertise au niveau régional, en réalisant pour le CHR Metz-Thionville l'ensemble des explorations érythrocytaires, ainsi que le dosage des enzymes érythrocytaires pour le CHRU de Strasbourg et CH d'Haguenau. Le secteur représente ainsi une activité de près de **1000** actes annuels, dont je gère, pour 2/3 d'entre-eux environ, la validation biologique.



**FIGURE 15 : ACTIVITES DU SECTEUR DE CYTOLOGIE SPECIALISEE – EXPLORATIONS ERYTHROCYTAIRES (NOMBRE D’ACTES)**

Dans le cadre de ces activités, j’ai affirmé mon positionnement et expertise dans **l’exploration des pathologies érythrocytaires** que j’ai développés sur plusieurs axes :

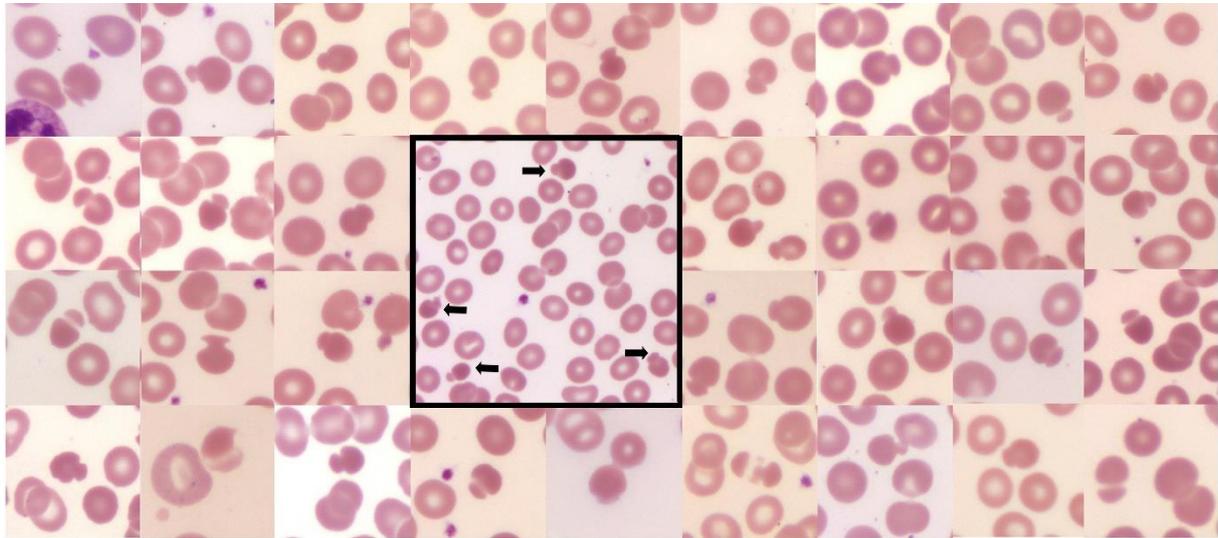
- la **morphologie** érythrocytaire, axe que j’ai très tôt valorisé - dès mon internat - et qui se concrétise maintenant par **l’encadrement de travaux d’internes en Biologie Médicale notamment par la publication régulière de cas cliniques ou images pédagogiques** dans plusieurs revues internationales (*Publications #9 #12 #19 #22 #23 #26 #27*) et nationales (*Publications nationales #4 #5 #6 #7 #8 #9*).

L’une d’entre-elle a récemment fait l’objet de l’illustration de la couverture du *British Journal of Haematology* (*Publication #26*) – figure 16



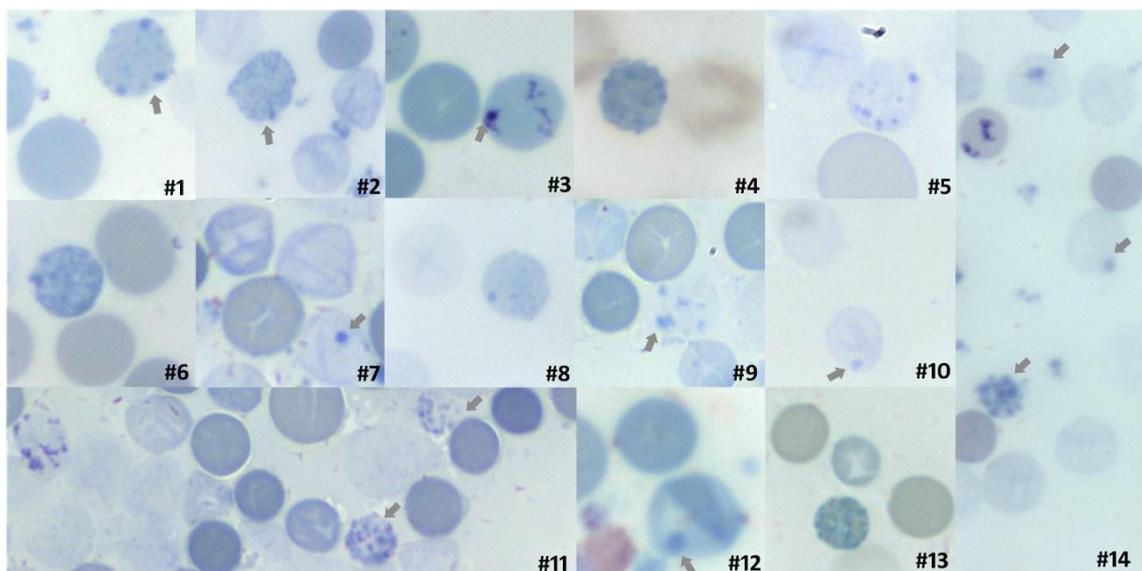
**FIGURE 16 : COUVERTURE DU BRITISH JOURNAL OF HAEMATOLOGY - NOV 2020 (PUBLICATION #26)**

Par ailleurs, mes derniers travaux ont permis de mettre en évidence **une altération significative de la morphologie érythrocytaire et inattendue dans une cohorte de 50 patients atteints de la COVID-19**, allant dans le sens d'un rôle supposé du stress oxydatif dans le développement de l'infection à SARS CoV2. (*Publication #28*) (figure 17)



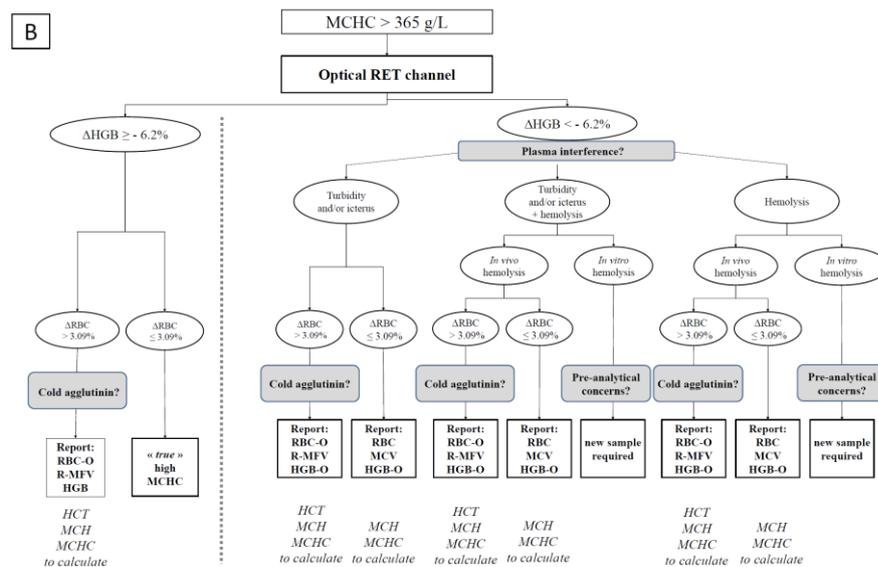
**FIGURE 17 : HEMATIES EN "CHAMPIGNON" DANS LA COVID-19**  
(D'APRES PUBLICATION #28)

J'ai récemment complété ces travaux en démontrant la présence d'inclusions érythrocytaires de type « corps de Heinz » chez 14 patients sur 15 hospitalisés en soins intensifs pour COVID-19, confirmant l'impact significatif du stress oxydant lié à la COVID-19 sur les globules rouges (publication soumise, *Int J Lab Hematol 2022*) (figure 18).



**FIGURE 18 : CORPS DE HEINZ INTRA-ERYTHROCYTAIRES DANS LA COVID-19** (SOUMIS)

- **L'optimisation du diagnostic biologique et de la prise en charge des pathologies érythrocytaires**, à travers :
  - o la **détection des anomalies érythrocytaires et/ou interférences analytiques** sur l'automate XN10 – SYSMEX du service d'hématologie biologique. L'étude des interférences analytiques liées à la numération des érythrocytes a fait l'objet du travail de **M2 de Sylvain Henry en 2019** et ont permis le développement d'algorithmes (figure 19) permettant la gestion quotidienne de ces interférences au laboratoire ; ces travaux ont été présentés sous forme de communication affichée (#1) au congrès de la Société Française d'Hématologie en 2020 et la publication afférente est soumise.



**FIGURE 19 : EXEMPLE D'ALGORITHME DE GESTION DES INTERFERENCES ERYTHROCYTAIRES (SOUIMIS)**

- o L'optimisation de la stratégie diagnostique de la sphérocytose héréditaire (**mémoire de DES de Biologie Médicale d'Olivia Hajjar, 2020**), qui va se traduire par l'implantation d'un test supplémentaire (Pink Test) au laboratoire en 2022.
- o L'exploration et la caractérisation phénotypique de l'hyperlymphocytose des patients thalassémiques majeurs (**mémoire de DES de Biologie Médicale d'Hélène Schwaller, 2017**)
- o La mise en œuvre d'un partenariat depuis 2014 avec la société SD-Innovation, dans le **développement, l'optimisation et la validation d'un automate, OSMOCELLS®**, destiné au diagnostic des anomalies de la membrane érythrocytaire. J'ai ainsi pu valider la preuve de concept ainsi que les conditions analytiques et performances de l'appareil : **ces travaux, publiés en 2017 (Publication #21) sont le fruit de divers encadrements d'étudiants, en SIR (K Haye), stage recherche (C Brakta), ou DES de Biologie Médicale (D Gérard)** et ils ont également fait l'objet d'une communication orale au congrès de la Société Française d'Hématologie en mars 2017. Par ailleurs, mes travaux ont permis l'évolution de l'appareil au fur et à mesure de son développement

(ergonomie, interface logiciel, calculs...) et directement participé à l'obtention du marquage CE (Figure 20).

Cette collaboration avec SD-Innovation se poursuit par ailleurs avec de nouveaux axes d'étude et l'initiation d'une collaboration avec l'EFS Grand-Est, afin d'étudier la place de la mesure de la fragilité osmotique *via* OSMOCELLS® pour l'évaluation des lésions de stockage dans les concentrés de globules rouges ; ce travail, dont la finalisation a été quelque peu compromise par la pandémie, a fait l'objet du **mémoire de DES de Biologie Médicale d'Emmanuelle Stein, soutenu en octobre 2020.**

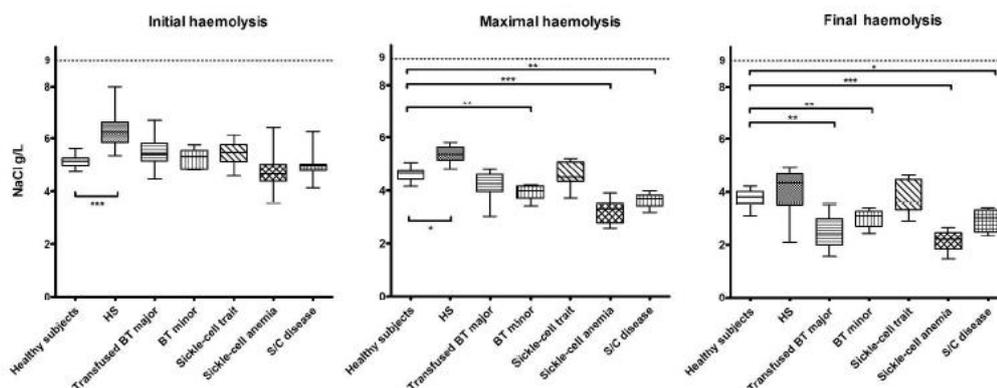


Figure 3: Initial, maximal and final haemolysis in patients with inherited RBCs disorders (HS: hereditary spherocytosis; BT: beta-thalassaemia). \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ ; \*\*\* $p < 0.001$ .

**FIGURE 20 : ETUDE DE L'OSMOCELLS® DANS DIFFERENTES ANOMALIES ERYTHROCYTAIRES**  
(D'APRES PUBLICATION #21)

- Une étude de l'observance des patients thalassémiques majeurs, traités par chélateur du fer (**Thèse d'exercice du DE de Docteur en Pharmacie d'Ilhem Rouane, 2020**)

En parallèle, mon expertise au niveau cellulaire m'a également amené à **co-encadrer le M2 en 2019 de Claire Franczak** (interne en biologie médicale) en collaboration avec l'unité de biologie de tumeurs de l'Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL) et l'UMR CNRS 7039 CRAN ; l'objectif a été d'évaluer les conditions pré-analytiques et la fixation d'ADN tumoral circulant sur les cellules sanguines.

Enfin, cette expertise m'a également permis de **collaborer à l'échelle nationale aux travaux du Dr Véronique Piquard et du Pr Loïc Garçon**, portant sur la caractérisation de 126 patients porteurs de xérocytose héréditaire - forme rare de stomatocytose héréditaire - (*Publication #24*).

En outre, évidemment, j'assure avec mes collègues du laboratoire la validation **biologique des examens de 1ère ligne en hématologie** (cytologie et hémostase) à raison d'une ½ journée par semaine et je coordonne **la formation et l'encadrement des internes accueillis au sein du service** mais aussi, **au sein du pôle laboratoires du CHRU**, pour lequel j'ai la charge de l'organisation de la formation des internes pour les gardes pluridisciplinaires (biochimie, hématologies, microbiologie et toxicologie) initialement sur le plateau d'urgence des hôpitaux urbains de Nancy (P2U), et depuis 2019, dans le bâtiment unique de biologie médicale du CHRU de Nancy.

## PROJETS PEDAGOGIQUES

L'hématologie fait partie intégrante des études de pharmacie (ainsi que du programme du concours de l'internat) où elle est déclinée sous différents aspects :

- L'hématologie générale et cellulaire
- L'oncohématologie
- Les aspects thérapeutiques, par la gestion des traitements antithrombotiques mais aussi depuis quelques années, par la sortie de la réserve hospitalière de bon nombre de spécialités destinées au traitement des hémopathies qui nécessitent une adaptation régulière des connaissances à acquérir pour les étudiants mais aussi pour les pharmaciens en exercice.

Afin d'adapter l'enseignement de cette matière réputée « difficile », j'ai engagé une modernisation des enseignements que je vais amplifier dans les années à venir.

**Modernisation**, par l'intégration de pédagogie « numérique », initiée par le projet de jeu sérieux SUPER HEMO® (Figure 21).

Le jeu SUPER HEMO® est construit sur le mode « le jeu dont vous êtes le héros », destiné aux étudiants en santé de l'Université de Lorraine, dans un premier temps, mais qui a vocation à une plus large diffusion par la suite, par exemple à d'autres Universités.



FIGURE 21 : LE JEU SERIEUX SUPER HEMO®

L'originalité de SUPER HEMO® est de combiner, dans son approche scénaristique et ludique, 3 types de jeu :

- Le jeu de plateforme dont il adopte le principe de manœuvrer avec habileté son avatar dans des univers remplis d'obstacles à éviter.
- Le jeu de rôle (RPG) dont il reprend la spécificité des combats et des confrontations aux monstres qui se mettent en travers de sa route.
- Le jeu sérieux car toute la ludification est mise, directement ou indirectement, au service des objectifs pédagogiques à atteindre.

SUPER HEMO® est l'avatar du joueur. Il chemine dans les univers oniriques du jeu à la recherche des études de cas à résoudre et de cellules hématopoïétiques à collectionner. Il va évoluer dans 4 mondes différents (Figure 22) (monde rouge qui illustre le globule rouge, le monde blanc qui illustre le globule blanc, le monde jaune qui illustre l'hémostase et la plaquette et enfin un monde caché, uniquement débloqué quand les 3 précédents auront été résolus. Il va combattre ou éviter les éléments perturbateurs qui veulent empêcher sa quête vers la connaissance. Il dispose pour cela d'un arsenal d'outils à sa disposition qui lui sont donnés, et de pièces d'Or pour pouvoir régler des examens complémentaires. Des mini-jeux permettent de récolter des pièces d'or suffisantes.



FIGURE 22 : MONDE ROUGE DU JEU SUPER HEMO®

Dans ce jeu, l'étudiant devra répondre à plusieurs objectifs

**Objectif 1 : Trouver et résoudre 15 études de cas**

Chaque monde renferme 5 études de cas à résoudre.

Chaque étude de cas est constituée d'une succession de questions/réponses et de chemin à prendre selon un arbre décisionnel précis.

**Objectif 2 : Réaliser des mini-jeux pour gagner des pièces d'Or**

Chaque cas réussi débloque un mini-jeu secret.

Chaque mini-jeu permet de tester les connaissances en un temps record, de traiter des pathologies, de comprendre la physiopathologie d'une cellule.

**Objectif 3 : Constituer l'atlas des cellules hématopoïétiques**

Chaque monde est parsemé de cellules cachées à trouver. Trouver ces cellules permet de constituer l'atlas.

Pour l'aider à atteindre les objectifs cités ci-dessus SUPER HEMO® dispose du soutien de plusieurs guides et magiciens qui interviennent pour commenter et apporter des éléments à la résolution des cas ou expliquer les erreurs commises. L'intervention n'est pas toujours gratuite. Elle se rémunère en pièces d'or ou en présentant un sort.

Le jeu devrait être disponible dans une version préliminaire à la rentrée 2022 ; le logiciel a déjà fait l'objet en 2020 d'un **dépôt auprès de l'Agence pour la Protection des Programmes - APP** (afin de protéger les codes source) et le nom SUPER HEMO® d'un **dépôt de marque**. Le dossier de **déclaration d'invention** est en cours de finalisation.

Dans le cadre de ce projet,

- Je **co-réalise le travail de rédaction** des cas cliniques (20 au total), déclinés par lignées cellulaires (érythrocytaire, leucocytaire et plaquettaire/hémostase)
- je **co-coordonne la conception du jeu** par le développeur informatique et la graphiste recrutés pour le projet et **organise des réunions mensuelles de suivi**
- j'ai participé avec le Dr D'Aveni-Piney à la **recherche et obtention de fonds** pour le financement
- J'ai engagé les discussions avec les services de l'Université pour la **valorisation et le dépôt de propriété intellectuelle** du projet (dépôt APP pour le logiciel, protection de la marque et du logo, déclaration d'invention)
- J'ai **présenté l'état d'avancement** du projet au colloque de clôture de l'ANR IDEFI-REMIS
- Je présenterai l'étude préliminaire d'impact sur les étudiants au Congrès international francophone de pédagogie des sciences de la santé (CIFPSS), qui se tiendra à Amiens en juin 2022.
- *Enfin, à titre indicatif, j'ai en parallèle composé et réalisé l'intégralité des thèmes musicaux du jeu.*

Par ailleurs à plus long terme, je prévois de faire évoluer le jeu au fur et à mesure du temps (afin de s'adapter à l'évolution de la discipline), et que j'espère pouvoir décliner sous différents aspects ou domaines plus dédiés (hémostase, biologie générale, qualité ?).

**Cette modernisation sera aussi menée dans les travaux pratiques d'hématologie par l'implantation de frottis sanguins ou médullaires numérisés**, permettant l'intégration de **lames virtuelles** dans les séances de travaux pratiques, permettant le travail collaboratif de plusieurs étudiants.

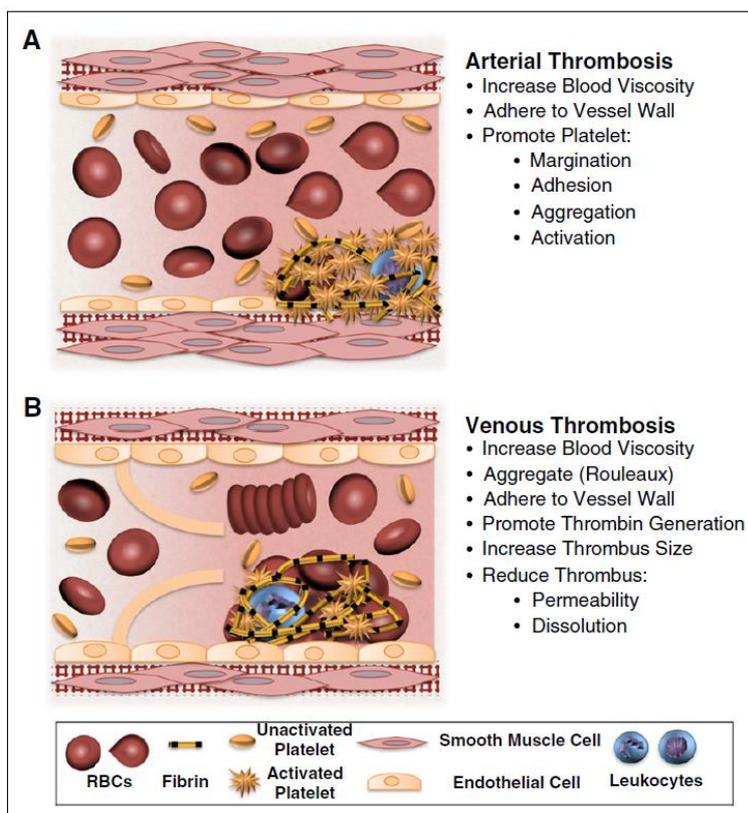
Ce projet se fera en collaboration avec le Pr Alphonse Calenda de l'Université d'Angers dans le cadre du projet *MICROSCAN*, en lien avec l'ANR IDEFI REMIS, permettant la numérisation de lames afin de construire une banque de cas cliniques pédagogiques.

**Toutefois**, il est à signaler qu'il ne faudra pas pour autant mettre complètement de côté l'étude microscopique « réelle » et l'usage du microscope en séance, un équilibre entre enseignements « traditionnels » (microscope) et numériques sera donc à obtenir.

J’ai acquis différentes compétences et expertises au cours de ma carrière, et j’ai su faire preuve aussi d’adaptations suite aux départs successifs de mes mentors, Pr Vigneron et Pr Lecompte et aux différentes réorganisations qui ont jalonné mon parcours (éloignement des activités en lien avec l’hémostasie au niveau hospitalier) ; ceci a abouti à un début de ligne de démarcation entre la recherche et les activités hospitalières, jusqu’alors en parfaite cohérence.

Il m’est ainsi apparu primordial de faire converger mes 2 thématiques d’expertise, génération de thrombine et pathologies érythrocytaires, pour une meilleure conduite de projet et une meilleure visibilité, à savoir les nouvelles approches phénotypiques en hémostasie et les pathologies érythrocytaires.

En effet, longtemps considérés comme inertes vis-à-vis de l’hémostasie, il apparaît depuis quelques années que les globules rouges contribuent à plusieurs niveaux dans un certain nombre de mécanismes hémostatiques (Byrnes & Wolberg, 2017 ; Weisel & Litvinov, 2019) (Figure 23).



**Figure 1. Potential contributions of normal and abnormal RBCs to arterial and venous thrombosis/thromboembolism.** (A) Arterial thrombi arise in vessels with high shear rates, which promotes the rapid formation of platelet-rich thrombi. During arterial thrombosis, RBCs promote platelet margination, increase platelet-thrombus interactions, and enhance platelet adhesion and activation. Although RBCs increase blood viscosity, this effect is lessened in arteries by high shear-induced shape change. (B) Venous thrombi form slowly in stasis or low flow (frequently in venous valve pockets) and are RBC and fibrin rich. In veins, RBC aggregation into stacked rouleaux structures increases blood viscosity. RBCs can also directly or indirectly adhere to the vessel wall and may contribute to thrombin generation within thrombi. Once incorporated into venous thrombi, RBCs increase thrombus size and reduce thrombus permeability and susceptibility to lysis. In disease states, abnormal RBCs and RBC-derived microvesicles may also adhere to the endothelium or extracellular matrix, activate platelets and other cells, and enhance local thrombin generation during thrombosis.

**FIGURE 23 : CONTRIBUTION DES GLOBULES ROUGES AUX PHENOMENES HEMOSTATIQUES**  
(D’APRES BYRNES & WOLBERG, 2017)

Ceci est corroboré par les études clinico-biologiques, qui rapportent de plus en plus régulièrement l'existence de troubles hémostatiques chez les patients atteints de pathologie constitutionnelle érythrocytaire : hémoglobinopathies (drépanocytose et thalassémie) en premier lieu, mais aussi certaines membranopathies.

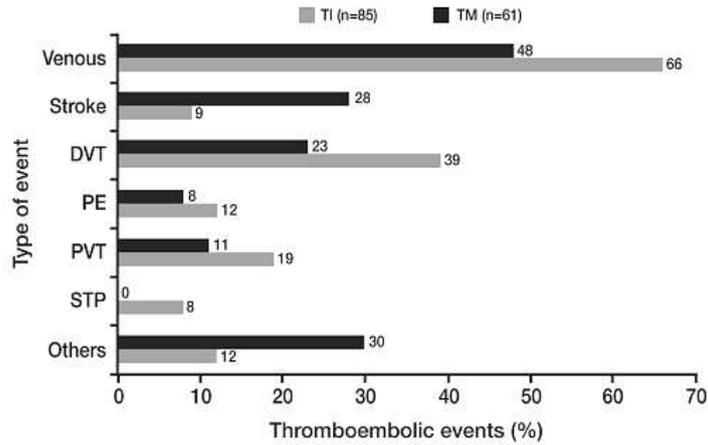
Dans la drépanocytose par exemple, au-delà des phénomènes de vaso-occlusion, il existe une réelle hypercoagulabilité, avec existence de manifestations « purement » thrombotiques (Wun & Brunson, 2016), qui trouveraient leur origine dans de nombreux mécanismes potentiels (Noubouossie et al, 2016 ; Whelilhan et al, 2016 ; Sparkenbaugh & Pawlinski, 2017 ; Shet et al, 2020) : altération de la membrane érythrocytaire, surexpression du facteur tissulaire en lien avec les phénomènes d'ischémie/reperfusion, rôle de l'hème, déficit acquis en Protéine S ...

En outre, il est connu depuis plusieurs années que certaines membranopathies érythrocytaires sont associées à un risque d'évènements thrombotiques significatifs, notamment après splénectomie (Iolascon et al, 2017) et c'est principalement le cas de la xérocytose héréditaire, ce qui a été confirmé par plusieurs études récentes (*Publication #24*).

C'est pourquoi, dès 2017, j'ai candidaté, avec le Dr Michèle Martin, au service d'hématologie biologique du CHRU de Nancy, à l'appel d'offre CPRC du CHRU de Nancy et obtenu le financement pour un projet pilote intitulé : TG-THAL « Evaluation de l'hypercoagulabilité par thrombinographie chez les patients thalassémiques majeurs », une étude monocentrique au CHRU de Nancy à visée physiopathologique, prospective comparative (patients beta-thalassémiques majeurs versus sujets sains et patients beta-thalassémiques mineurs) longitudinale et ouverte - ClinicalTrials.gov NCT04962984.

Les beta-thalassémies sont des affections constitutionnelles, consécutives à la diminution significative ou l'absence totale de chaînes de beta-globine, à l'origine d'un syndrome anémique hémolytique, plus ou moins sévère selon le degré de défaut de synthèse. Fréquentes dans le pourtour méditerranéen, les formes majeures ou intermédiaires sont rares en France. Ainsi le registre national recense un peu plus de 500 patients. Avec l'amélioration de la prise en charge résultant de l'instauration précoce, dès l'enfance, d'un régime transfusionnel régulier, l'espérance de vie, auparavant inférieure à 20 ans, a considérablement augmenté pour dépasser maintenant 40 ans (Joly et al, 2014).

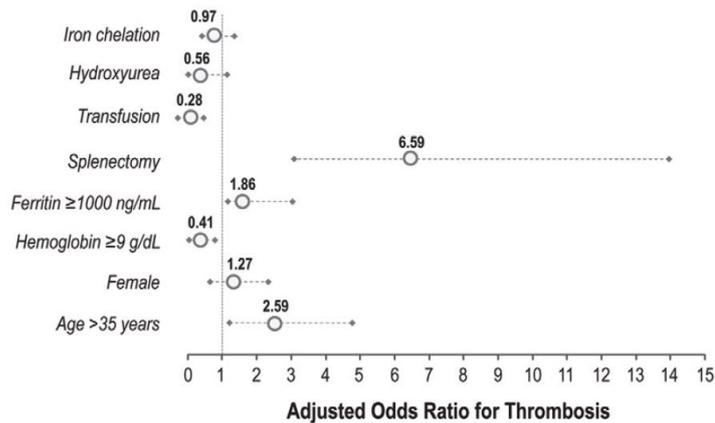
Dès lors, de nouvelles complications sont apparues ; parmi celles-ci les complications thrombo-emboliques ont fait l'objet de plusieurs documentations récentes (Figure 24), permettant de conclure que les formes sévères de beta-thalassémies, majeures ou intermédiaires, doivent être considérées comme des états hypercoagulables (Taher et al, 2006), dont certains facteurs de risque cliniques sont identifiés, comme l'âge, une splénectomie (Cappellini et al, 2012) (Figure 25).



**FIGURE 24 : EVENEMENTS THROMBOEMBOLIQUE DANS LES THALASSEMIES**  
(D'APRES TAHER ET AL, 2006)

S22

M.D. Cappellini et al. / Blood Reviews 26S (2012) S20–S23



**Fig. 2.** Predictors of thrombosis in the OPTIMAL CARE study.<sup>15,16</sup> Circles represent adjusted odds ratios; dashed lines represent 95% confidence intervals. Musallam KM, Taher AT. Hemoglobin 2011;35(5–6):503–10, copyright © 2011, Informa Healthcare. Reproduced with permission from Informa Healthcare.

**FIGURE 25 : FACTEURS DE RISQUE DE THROMBOSE**  
(D'APRES CAPPELLINI ET AL, 2012)

Pour autant, la caractérisation physiopathologique et l'évaluation biologique de cette hypercoagulabilité restent parcellaires. Les tests standards d'hémostase de 1ère intention sont inappropriés dans cette optique ; l'une de leurs limitations réside dans le fait qu'ils sont réalisés en milieu plasmatique acellulaire, alors que la contribution des cellules sanguines, globules rouges en tête, mais aussi plaquettes, est fortement suggérée dans la physiopathologie (Eldor & Rachmilewitz, 2002 ; Sirachainan et al, 2013) (Figures 26 & 27).

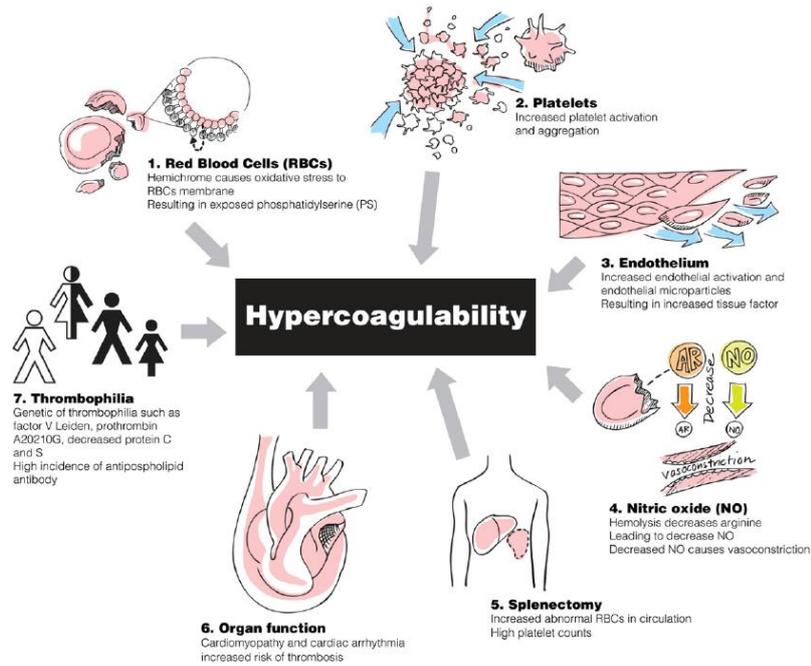


Fig. 1. Etiologies and mechanisms of thromboembolism in thalassemia.

FIGURE 26 : ETIOLOGIES DE L'HYPERCOAGULABILITE DANS LES SYNDROMES THALASSEMIQUES (D'APRES SIRACHAINAN ET AL, 2013)

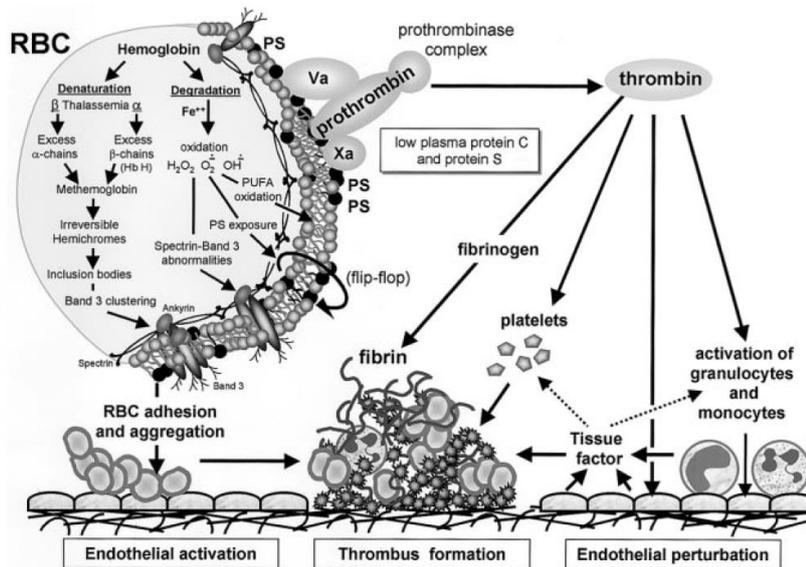


FIGURE 27 : ROLE SUPPOSE DES GLOBULES ROUGES DANS L'HYPERCOAGULABILITE LIEE AUX THALASSEMIES (D'APRES ELDOR & RACHMILEWITZ, 2002)

Ainsi, je fais l'hypothèse que l'évaluation de cette hypercoagulabilité à l'aide d'un test global réalisé en sang total pourrait permettre une caractérisation plus réaliste du phénotype biologique de ces patients.

Le test de génération de thrombine que j'ai décrit plus haut, traditionnellement réalisé en milieu plasmatique, est connu pour permettre un phénotypage global de la coagulation et la caractérisation d'état d'hypo- ou d'hypercoagulabilité. L'UMR\_S U1116 dispose d'une technologie en sang total, jamais mise en œuvre dans ce contexte, qui pourrait se révéler particulièrement pertinente et informative chez ces patients si l'évaluation que je propose montre sa supériorité par rapport à la technique traditionnelle plasmatique.

L'objectif primaire est de démontrer que les patients beta-thalassémiques majeurs ont une hypercoagulabilité, comparativement à des sujets sains et/ou atteints de thalassémie mineure, à l'aide du test de génération de thrombine réalisé en sang total et/ou en milieu plasmatique.

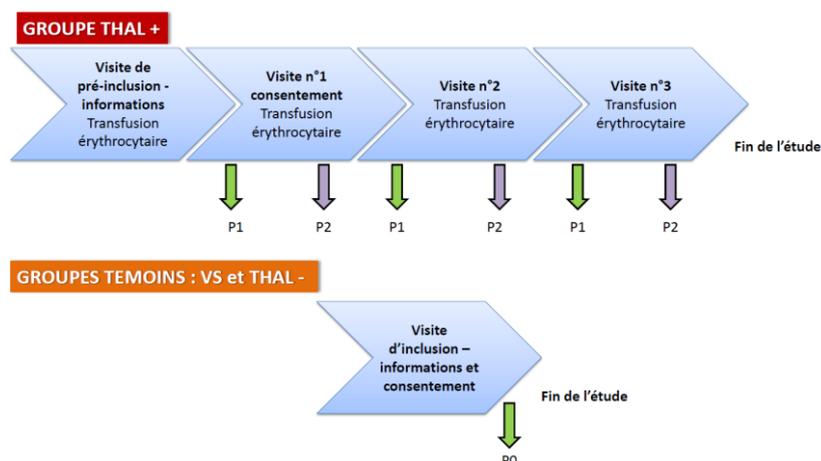
Pour cela je comparerai, dans 3 populations de sujets (Patients beta-thalassémiques majeurs et 2 groupes « contrôle » *sujets porteurs de beta thalassémie mineure et sujets sains*) **les profils de génération de thrombine, afin d'évaluer l'hypercoagulabilité mais aussi de comparer les résultats obtenus entre test de génération de thrombine réalisé en sang total et test de génération de thrombine réalisé en milieu plasmatique chez les patients et les sujets sains** ; je rechercherai en outre la corrélation des tests de génération de thrombine avec différents critères cliniques (régime transfusionnel, ...) et biologiques (paramètres hématologiques, biochimiques et hémostatiques).

Les patients thalassémiques majeurs sont régulièrement suivis au CHRU de Nancy depuis leur diagnostic au centre de compétences des Maladies Constitutionnelles Rares du Globule Rouge et de l'Erythropoïèse. Ils sont hospitalisés toutes les 3-4 semaines au service d'onco-hématologie pédiatrique ou adulte pour bénéficier de leur régime transfusionnel. C'est à cette occasion qu'ils seront recrutés. Toutes les visites pour le protocole nécessitant un prélèvement biologique et un recueil de données correspondent donc à des hospitalisations programmées en vue d'une transfusion érythrocytaire pour les patients thalassémiques majeurs.

Lors de chacune des 3 visites suivant la pré-inclusion (1 mois auparavant), des prélèvements veineux seront réalisés (Figure 28) :

- au moment du prélèvement sanguin habituel pré-transfusionnel
- dans l'heure qui suit la fin de la transfusion érythrocytaire, un prélèvement sanguin, non réalisé dans la prise en charge habituelle du patient sera réalisé pour le protocole, grâce à la voie veineuse de la transfusion qui sera encore en place, évitant un nouvel acte invasif. Cette période qui suit la transfusion correspond à un temps de surveillance clinique habituel dans la prise en charge des patients. Aucune prolongation du temps d'hospitalisation habituel ne sera nécessaire pour la recherche.

Concernant les populations témoins (sujets sains et patients thalassémiques mineurs), un prélèvement unique de sang sera réalisé lors de leur inclusion.



**FIGURE 28 : FLOWCHART DE L'ETUDE TG-THAL**

*P0 = prélèvement sanguin unique de 24 mL pour les groupes témoins (THAL – et VS)*

*P1 = prélèvement sanguin réalisé avant la transfusion (21 mL)*

*P2 = prélèvement sanguin réalisé dans l'heure qui suit la transfusion (24 mL)*

*Les visites sont espacées de 4 semaines minimum.*

*Les visites sont de préférences consécutives.*

*Les visites 1, 2 et 3 devront être réalisées dans un délai de 6 mois.*

Les retombées attendues de ce projet sont d'améliorer la compréhension de la physiopathologie du risque thrombotique chez les patients beta-thalassémiques majeurs afin d'évaluer et de développer des tests de dépistage des sujets à risque et de prévenir le risque thrombo-embolique. L'évaluation d'une hypercoagulabilité biologique à l'aide d'un test global en sang total ouvrira de nombreuses perspectives en termes de développement de cet axe de recherche au CHRU de Nancy afin de définir et évaluer des biomarqueurs permettant une meilleure prise en charge globale des patients et d'améliorer la gestion de cette hypercoagulabilité, en termes biologique, diagnostique, et thérapeutique.

Il faut toutefois signaler que la mise en œuvre de ce projet a dû, après son succès à l'appel d'offre, essuyer plusieurs contre-temps opérationnels, notamment du fait du déménagement des laboratoires du CHRU de Nancy au sein d'un Bâtiment unique à l'été 2019, impliquant une modification majeure du circuit des échantillons biologiques. En effet, la place du laboratoire dans ce projet étant significative, nous avons préféré décaler sa mise en œuvre afin de proposer un projet actualisé avec une prise en charge ajustée des échantillons pour le dépôt auprès des instances réglementaires (ANSM et Comité de Protection des Personnes) ; dépôt qui lui aussi a malheureusement été grandement retardé par la crise sanitaire en 2020 ... et a finalement été effectué en 2021 pour permettre un démarrage de l'étude courant 2022.

***Ce projet me permettra***

***1/ d'initier l'installation d'un sujet novateur au niveau local, sur lequel la littérature reste assez limitée.***

***2/ de poser les bases pour de projets plus larges et nécessairement multicentriques (du fait de la rareté des pathologies) afin d'étudier les troubles de l'hémostase en lien avec des anomalies du globule rouge.***

Autres projets en développement

### Rôle de l'intégrine $\alpha\beta3$ dans l'hypercoagulabilité de l'hypertension pulmonaire

*Sujet de Thèse de Doctorat Pr Chaouat, dans lequel je serai co-directeur.*

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est une affection sévère caractérisée par une thrombose in situ artérielle pulmonaire. Cette thrombose et les mécanismes associés ont été décrits dans plusieurs études cliniques. Ils participent au remodelage vasculaire et notamment à la prolifération des cellules musculaires lisses (CMLs) Notre hypothèse est que l'intégrine  $\alpha\beta3$  est impliquée dans la prolifération des CMLs artérielles pulmonaires. Cette intégrine permettrait aux médiateurs contenus dans les plaquettes et ceux libérés lors de la formation de thrombine de stimuler les CMLs.

Nos objectifs sont de démontrer que 1) lorsque  $\alpha\beta3$  est bloquée la prolifération des CMLs d'artère pulmonaire en culture est inhibée et 2) l'absence d'expression de  $\alpha\beta3$  dans les CMLs sur un modèle murin d'hypertension pulmonaire protège ces animaux. Les travaux seront répartis selon deux axes :

a) un travail sur des CMLs d'artères pulmonaires humaines en culture

b) un travail sur un modèle d'hypertension pulmonaire murin en collaboration avec l'UMR\_S 999 Paris Saclay.

### Pyknocytose infantile et anémie hémolytique du nouveau-né

La pyknocytose infantile est une pathologie considérée comme rare et touchant exclusivement les nouveau-nés, dans le premier trimestre de leur vie, dont l'étiologie reste indéterminée. Elle se présente par une anémie hémolytique néo-natale sévère et non-immune en deux phases, une première avec un ictère et une deuxième avec une anémie hémolytique, dont l'intensité peut amener à l'utilisation de photothérapie extra-corporelle intensive, de transfusion sanguine ou d'exsanguino-transfusion. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion qui repose sur la présence transitoire au frottis d'hématies hyperdenses, contractées et spiculées (pyknocytes – Figure 29) associée au caractère « spontanément » résolutif des manifestations clinicobiologiques.

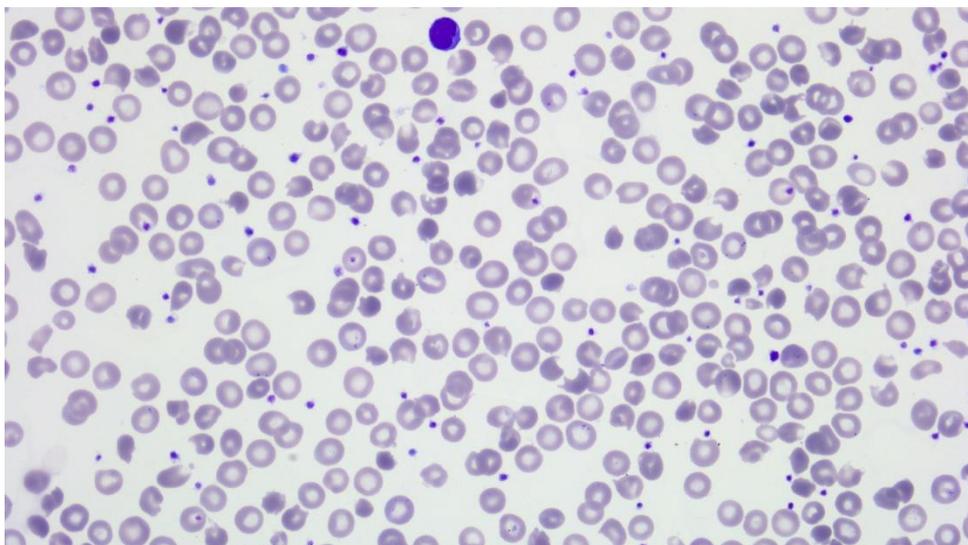


FIGURE 29 : FROTTIS DE PYKNOCYTOSE INFANTILE

Nous avons été parmi les premières équipes à objectiver la présence de corps de Heinz dans la pyknocytose infantile (*Publication#23*) en faveur d'une contribution significative du stress oxydant érythrocytaire dans la survenue de cette pathologie.

Les travaux préliminaires de **SIR de Marie Drouilly (DES d'hématologie) que j'encadre et qui ont été présentés au congrès de la Société Française d'Hématologie en mars 2022** ont confirmé cette observation en objectivant la présence systematique de ces inclusions érythrocytaires chez les nouveau-nés chez qui le diagnostic de PI a été finalement retenu. Cette série en cours corrobore le rôle d'un stress oxydatif érythrocytaire, indiquant que la recherche de corps de Heinz pourrait constituer un test d'orientation facilement accessible en première intention.

En effet, l'incidence de la pyknocytose infantile est très probablement sous-évaluée, s'agissant actuellement d'un diagnostic d'exclusion, posé après une enquête étiologique négative mais surtout avec une importance capitale de l'observation attentive du frottis sanguin initial. La mise en évidence de facteurs favorisants voire d'une étiologie permettraient de pouvoir envisager une prise en charge thérapeutique avant toute transfusion. Un diagnostic précoce permettrait de connaître son évolution naturelle et ainsi d'optimiser la surveillance et la prise en charge de ces patients.

Face à cette incidence probablement sous-estimée, j'ai engagé des discussions avec les services de néonatalogie du CHRU de Nancy pour mener une étude rétrospective des cas d'ictères néo-natals pour lesquels aucune étiologie n'a pu être objectivée en y associant la relecture des frottis sanguins et morphologie érythrocytaire qui ont été réalisés lors d'une recherche d'une cause constitutionnelle érythrocytaire (hémoglobinopathies, G6PD, sphérocytose héréditaire...) et conservés au laboratoire. L'étude rétrospective de cas probables non diagnostiqués permettra d'affiner la définition de cette pathologie et possiblement d'identifier des facteurs favorisants.



## BIBLIOGRAPHIE

- Byrnes JR, Wolberg AS. Red blood cells in thrombosis. *Blood*. 2017 Oct 19;130(16):1795-1799.
- Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, Musallam KM. Hypercoagulability in  $\beta$ -thalassemia: a status quo. *Expert Rev Hematol*. 2012 Oct;5(5):505-11.
- Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec 2;7(1):117.
- Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood*. 2002 Jan 1;99(1):36-43.
- Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan;13(1):34-45.
- Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoord R, Lecompte T, Béguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003;33(1):4-15.
- Hemker HC, Giesen P, AlDieri R, Regnault V, de Smed E, Wagenvoord R, Lecompte T, Béguin S. The calibrated automated thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper- and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002 Sep-Dec;32(5-6):249-53.
- Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, Corcione F, Garçon L, De Franceschi L, Pignata C, Graziadei G, Pospisilova D, Rees DC, de Montalembert M, Rivella S, Gambale A, Russo R, Ribeiro L, Vives-Corrons J, Martinez PA, Kattamis A, Gulbis B, Cappellini MD, Roberts I, Tamary H; Working Study Group on Red Cells and Iron of the EHA. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017 Aug;102(8):1304-1313.
- Joly P, Pondarre C, Badens C. [Beta-thalassemias: molecular, epidemiological, diagnostical and clinical aspects]. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2014 Nov-Dec;72(6):639-68.
- Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017 Jan;149:38-44. Ninivaggi M, Apitz-Castro R, Dargaud Y, de Laat B, Hemker HC, Lindhout T. Whole-blood thrombin generation monitored with a calibrated automated thrombogram-based assay. *Clin Chem*. 2012 Aug;58(8):1252-9.
- Ninivaggi M, Apitz-Castro R, Dargaud Y, de Laat B, Hemker HC, Lindhout T. Whole-blood thrombin generation monitored with a calibrated automated thrombogram-based assay. *Clin Chem*. 2012 Aug;58(8):1252-9.
- Noubouossie D, Key NS, Ataga KI. Coagulation abnormalities of sickle cell disease: Relationship with clinical outcomes and the effect of disease modifying therapies. *Blood Rev*. 2016 Jul;30(4):245-56.
- Picard V, Guitton C, Thuret I, Rose C, Bendelac L, Ghazal K, Aguilar-Martinez P, Badens C, Barro C, Bénétteau C, Berger C, Cathébras P, Deconinck E, Delaunay J, Durand JM, Firah N, Galactéros F, Godeau B, Jais X, de Jaureguiberry JP, Le Stradic C, Liffermann F, Maffre R, Morin G, Perrin J, Proulle V, Ruivard M, Toutain F, Lahary A, Garçon L. Clinical and biological features in PIEZO1-hereditary xerocytosis and Gardos channelopathy: a retrospective series of 126 patients. *Haematologica*. 2019 Aug;104(8):1554-1564.
- Shet AS, Lizarralde-Iragorri MA, Naik RP. The molecular basis for the prothrombotic state in sickle cell disease. *Haematologica*. 2020 Oct 1;105(10):2368-2379.
- Sirachainan N. Thalassemia and the hypercoagulable state. *Thromb Res*. 2013;132(6):637-41.
- Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Prothrombotic aspects of sickle cell disease. *J Thromb Haemost*. 2017 Jul;15(7):1307-1316.
- Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, Cappellini MD. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost*. 2006 Oct;96(4):488-91.
- Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2019 Feb;17(2):271-282.
- Whelihan MF, Lim MY, Mooberry MJ, Piegore MG, Ilich A, Wogu A, Cai J, Monroe DM, Ataga KI, Mann KG, Key NS. Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in sickle cell disease. *J Thromb Haemost*. 2016 Oct;14(10):1941-1952.
- Wun T, Brunson A. Sickle cell disease: an inherited thrombophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):640-647.

<b>Nom – Prénom</b>	PERRIN Julien
<b>Laboratoire de rattachement</b>	UMR_S 1116 INSERM, Défaillance Cardiovasculaire Aigüe et Chronique
<b>Intitulé du diplôme HDR</b>	Sciences de la Vie et de la Santé
<b>Titre de l’HDR</b>	Globule rouge et hémostase, 2 mondes pas si distincts.

### Résumé

#### **Globule rouge et hémostase, 2 mondes pas si distincts.**

A travers cette candidature à l’Habilitation à Diriger des Recherches, nous exposons notre parcours, hospitalier et universitaire, qui nous a permis d’acquérir compétences et expériences dans deux domaines de l’hématologie plus particulièrement, l’hémostase et le globule rouge - domaines longtemps dissociés - pour aboutir au projet de synthèse et de convergence qui en émane.

Nous avons consacré la première partie de notre cursus à acquérir une expertise dans la mise en évidence de désordres complexes de l’hémostase, notamment dans le sepsis, à travers l’utilisation du test de génération de thrombine. Par ailleurs, nous avons progressivement pris la responsabilité de l’exploration des pathologies érythrocytaires au sein du CHRU de Nancy. Or, l’implication des globules rouges dans les phénomènes hémostatiques physiologiques, jusque-là considérée comme insignifiante, est aujourd’hui largement admise. Notre projet repose sur la mise en évidence de leur contribution dans les déséquilibres hémostatiques, et notamment l’hypercoagulabilité décrite dans les pathologies constitutionnelles érythrocytaires. A côté de notre engagement en recherche clinique, nous présentons en outre notre forte implication en pédagogie et dans l’encadrement, tant à l’Université ou qu’à l’Hôpital, d’étudiants ou d’internes, afin d’évoquer nos projets en termes d’innovations pédagogiques dans le but de faire évoluer l’enseignement de notre discipline.

### Abstract

#### **Red blood cells and haemostasis, not that different worlds.**

We expose in the manuscript our professional career, both on the university and hospital areas, allowing the acquisition of skills covering 2 sides -for a long time separated- of haematology, haemostasis and red blood cells, and which converge within our project.

We initially focused our career on the exploration of complex hemostatic disorders, such as sepsis, using thrombin generation test; in parallel, we progressively took responsibility for the exploration and diagnosis of RBCs disorders at Nancy’s university hospital. Yet, the involvement of RBCs in normal haemostasis is now unquestionable. Therefore, this raises the question how to evidence and evaluate their contribution in haemostatic disorders, as for example, the hypercoagulable states observed in several RBCs congenital disorders, such as hemoglobinopathies. This is the chief point of our project. In addition, we present our large involvement in teaching and students’ supervising, at both University and Hospital, and expose the different ongoing and future projects for pedagogical innovations.