



Réunion du 28 Novembre 2022



AGRAD

Etude de diagnostic des Anomalies des GRAnules Denses plaquettaires dans les syndromes hémorragiques inexplicés

Investigateur Coordonnateur
Delphine BORGEL
Necker-Enfants malades - Paris

Responsable scientifique
Marie-Christine ALESSI
La Timone - Marseille

Suivi de la recherche
Nelly BRIAND
URC Paris Descartes

Prévalence des anomalies des granules denses : **15 à 23%** des patients adressés en consultation maladies hémorragiques

*Quiroga et al, Haematologica 2007
Nieuwenhuis et al, blood 1987
Hayward et al, JTH 2009*

Recherche des anomalies des granules denses **recommandée ISTH**

Gresele et al, SSC of the ISTH, JTH2015

Recherchées par moins de 50% des laboratoires explorant les fonctions plaquettaires, alors que ce sont de loin les plus fréquentes

Gresele et al, JTH 2014

Difficulté diagnostique
Hétérogénéité (quantitatifs, qualitatifs ou défauts de sécrétion)

Objectifs de l'étude

Objectif Principal

Prévalence déficits delta granulaires et répartition par type (nombre, contenu ou sécrétion)
Dans une population avec **score hémorragique élevé**
Après **exclusion d'autres causes** connues

Objectifs secondaires

Association entre **présence et type** de **déficits** delta granulaires avec

- Intensité et type d'**hémorragies** (Score)
- Anomalie de la **consommation de la prothrombine**

Recherche d'**anomalies génétiques**

Méthodologie et Centres participants

Recherche **non interventionnelle** (Soin courant)

Nombre de sujets prévus: **480 patients...**

Multicentrique : 9 centres participants et **inclusion sur 8 centres**

Investigateurs	Centres
BORGEL Delphine HARROCHE Annie	Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
ALESSI Marie-Christine	Hôpital de la Timone Marseille
FIORE Mathieu	CHU de Bordeaux
VOISIN Sophie	Hôpital Rangueil Toulouse
FAVIER Rémi	Hôpital Trousseau, Paris
DUPUIS Arnaud	Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
DUPONT Annabelle	CHU de Lille
VAYNE Caroline	CHRU de Tours

(Avril 21)

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Critères d'inclusion

Age \geq 2 ans

Score hémorragique

- > 2 pour les enfants
- > 3 pour les hommes
- > 5 pour les femmes

Absence d'anomalie

Coagulation
Willebrand
Thrombopénie
Thrombopathie majeure (Glanzmann ou Bernard Soulier)

Critères de non-inclusion

Thrombopénie $<$ 100 G/L

Traitement interférant avec les fonctions plaquettaires ($<$ 10j)

Hémopathie maligne

Déroulement de la recherche

A la visite V0 (*visite d'inclusion*)

Nouveaux patients avec score ISTH élevé
pour **recherche d'une éventuelle thrombopathie**

Objectif principal
Calcul prévalence

Déroulement de la recherche

A la visite V0 *(visite d'inclusion)*

Nouveaux patients avec score ISTH élevé
pour **recherche d'une éventuelle thrombopathie**

Objectif principal
Calcul prévalence

A la visite V1 *(Visite de confirmation)*

Patients avec score ISTH élevé
Déjà diagnostiqués comme ayant une anomalie des granules denses
Reviennent en V1 pour un **typage complet de l'anomalie**

Objectifs secondaires
Patient inclus en V0 et en V1

Déroulement de la recherche

A la visite V0 (*visite d'inclusion*)

Nouveaux patients avec score ISTH élevé
pour **recherche d'une éventuelle thrombopathie**

Objectif principal
Calcul prévalence

A la visite V1 (*Visite de confirmation*)

Patients avec score ISTH élevé
Déjà diagnostiqués comme ayant une anomalie des granules denses
Reviennent en V1 pour un **typage complet de l'anomalie**

Objectifs secondaires
Patient inclus en V0 et en V1

Inclusion possible en V1 directement



Examens réalisés aux différentes visites

	Visite d'exploration (V0)	Visite confirmation/typage (V1)
Consommation de la prothrombine	X	X (si anormal au diagnostic)
Agrégations plaquettaires	X	X
CMF CD41a, CD42b ± TRAP	X	X (si anormal au diagnostic)
CD62P et CD63 ± TRAP	X	X (si anormal au diagnostic)
Mépacrine	X	X
ME Whole Mount	X	X
ME Fib-SEM (si Whole Mount anormal)		X (à discuter si diag confirmé)
PAI-1 sérique		X
Sérotonine plaquettaire		X
Sécrétion d'ATP sur PRP Chrono-Log®		X (si dispo)
Nucléotides plaquettaires totaux et rapport ATP/ADP		X
Étude Panel Gène		X (à discuter si diag confirmé)

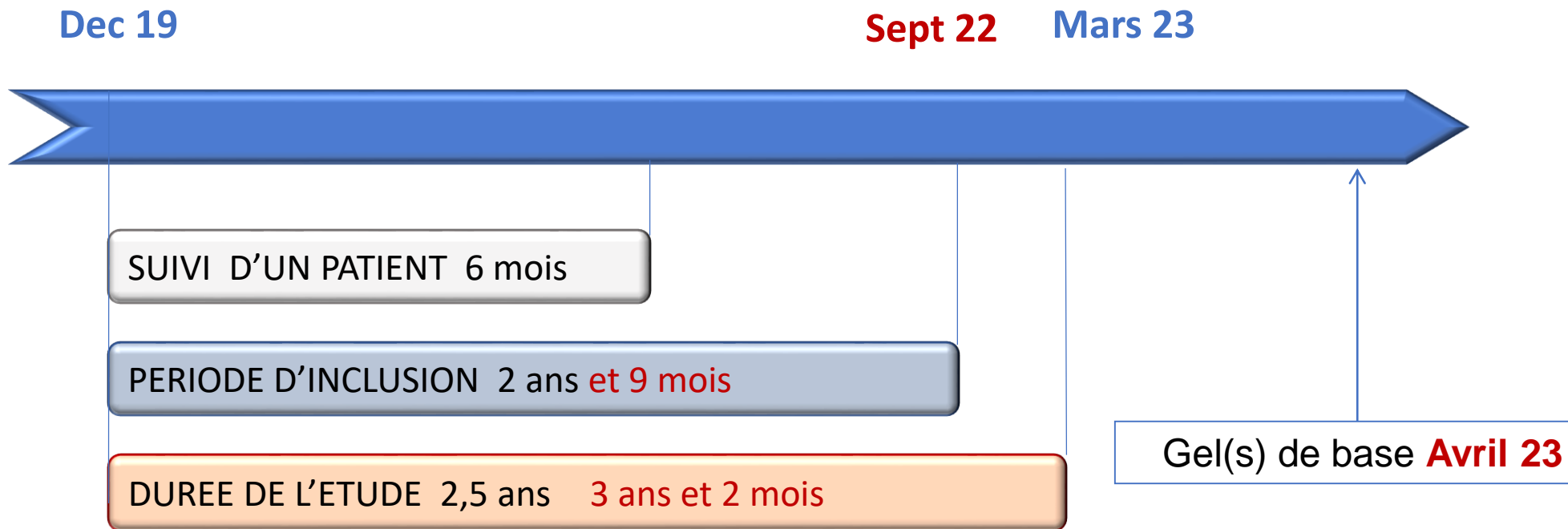
Envoyer à :

- [Lyon
- [Strasbourg
- [Toulouse
- [Tours
- [Marseille
- Strasbourg

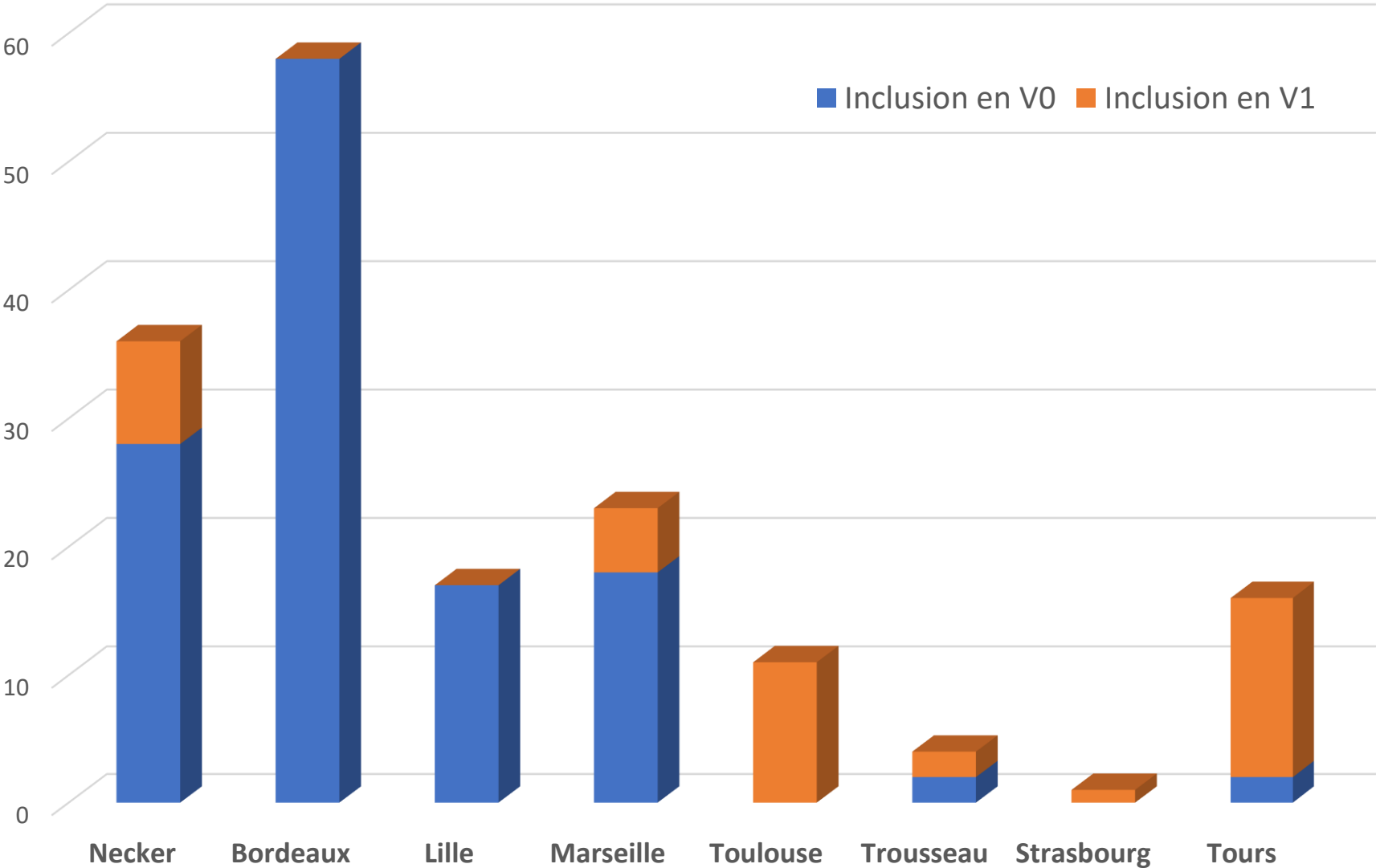
Calendrier de la recherche – Inclusions

166 patients inclus
125 en V0
41 en V1

Initialement période d'inclusion de 2 ans
Prolongation de 9 mois



Bilan des Inclusions par centre



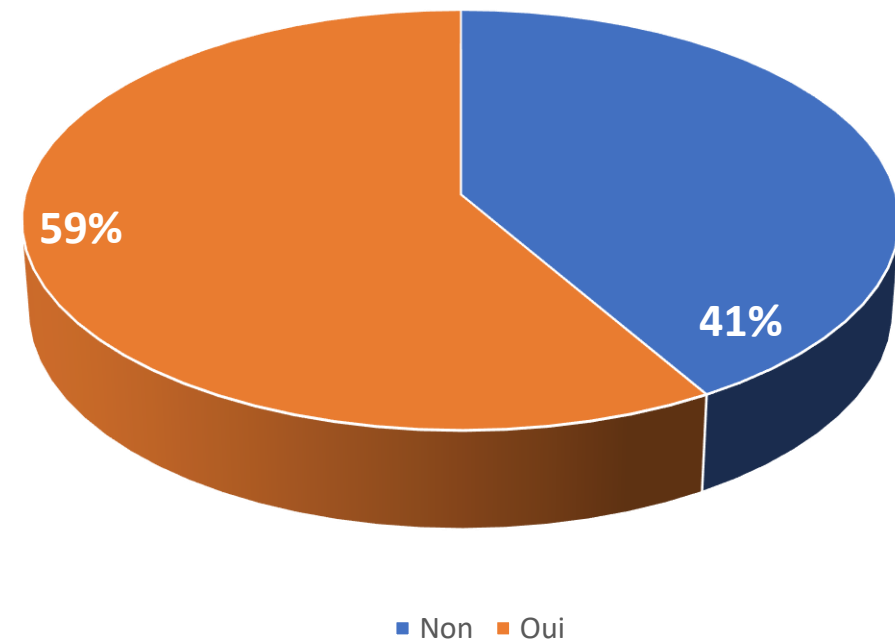
Patients Inclus en V0

Anomalie d'un test au moins chez **73/123** patients (V0)

Agrégations
Microscopie Electronique WM
Mépacrine
CMF (CD63)
Prothombine résiduelle

➔ **53 ont été reconvoqués**

**Penser à reconvoquer les autres
Avant le Mars 2023**



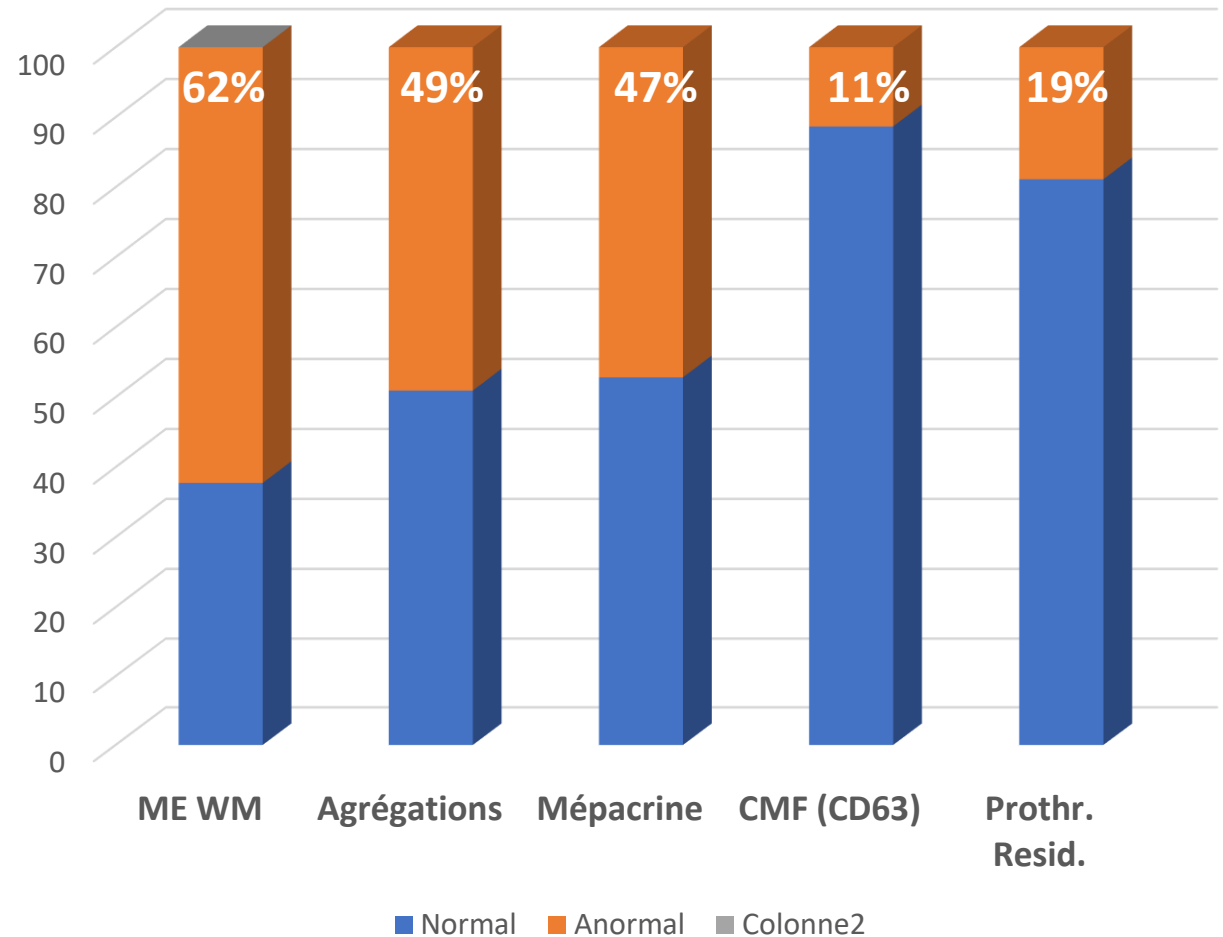
Patients inclus en V0

Anomalie d'un test au moins chez **73/123** patients (V0)

Agrégations
Microscopie Electronique WM
Mépacrine
CMF (CD63)
Prothombine résiduelle

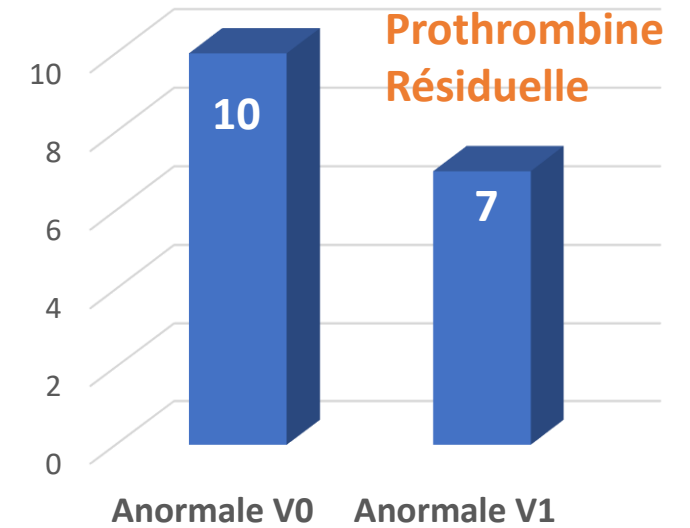
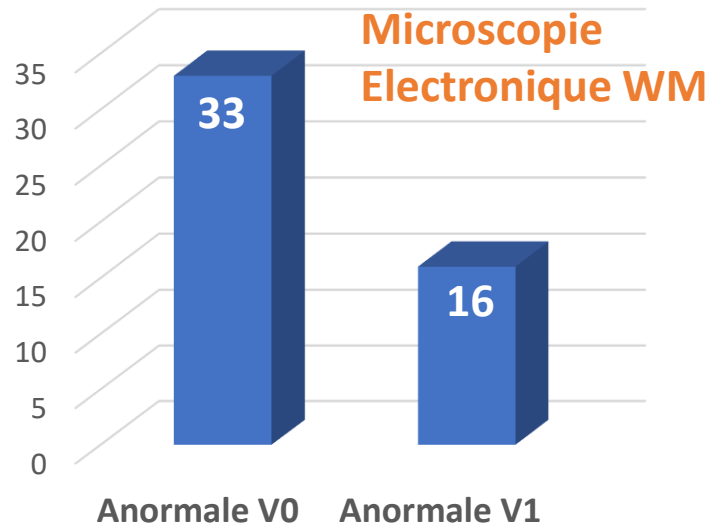
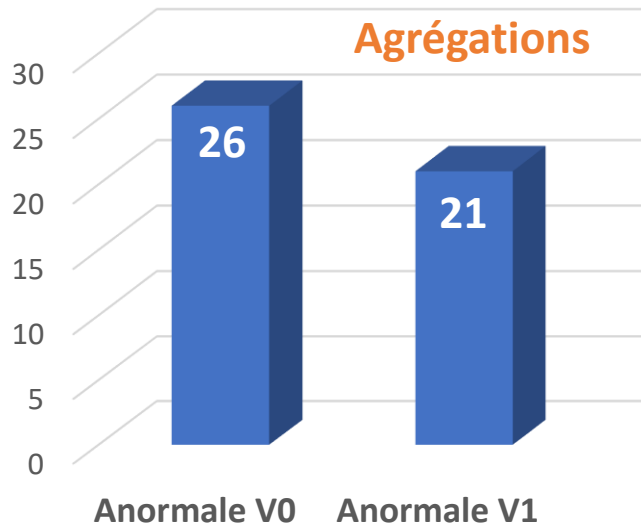
→ **53 ont été reconvoqués**

**Penser à reconvoquer les autres
Avant le Mars 2023**



Patients inclus en V1

Parmi les 53 patients convoqués en V1



Anomalies cumulées

Agrégations + ME	21%
Agrégations + Mépacrine	25%
Mépacrine + ME	26%
Agrégations + Mépacrine + ME	7,5%

Contenu granulaire

Ratio ATP/ADP complété chez 36 patients
Sérotonine complétée chez 20 patients

Conclusion

Reconvoquer les patients éligibles pour une **V1** avant **Mars2023**

Compléter les **e-CRF** avant **Avril 2023**

Analyse **Statistique**  Dr A Beauvais/R Chocron

Nous contacter en cas de difficultés

Calendrier de la recherche – Inclusions

166 patients inclus
125 en V0
41 en V1

