

LA JOURNÉE ANNUELLE DU



28 NOVEMBRE 2022

AMPHITHÉÂTRE CERIMED-FACULTÉ DE MÉDECINE

27 BD JEAN MOULIN 13005 MARSEILLE

9H30 À 16H30

Comparaison des sources d'activateurs de l'agrégation plaquettaire: Etude multicentrique PAPS

M Ibrahim-Kosta, MC Alessi

Laboratoire d'Hémostase- CRPP- APHM



Rationnel/Objectifs

- Agrégation plaquettaire: méthode de référence pour le diagnostic des thrombopathies
 - Absence de standardisation des activateurs
 - Variabilité inter-individuelle
- **Comparer les sources de réactifs**
- **Mieux décrire la variabilité inter-individuelle**

Participants

28 centres investigateurs, 10 pays

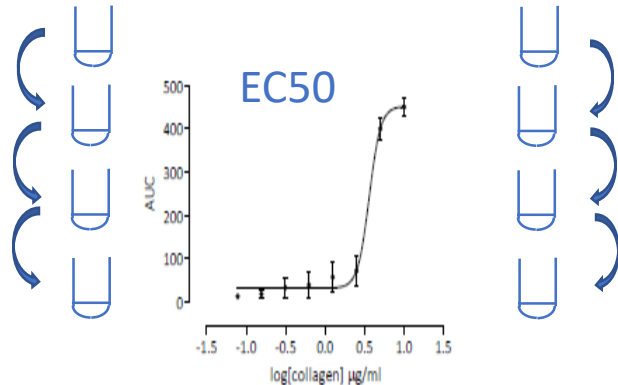


Protocole (1)

4 concentrations
Détermination de l'EC50

« In house (IH) »
activateur

Comparateur
(STAGO, NIBSC)



Activateurs étudiés

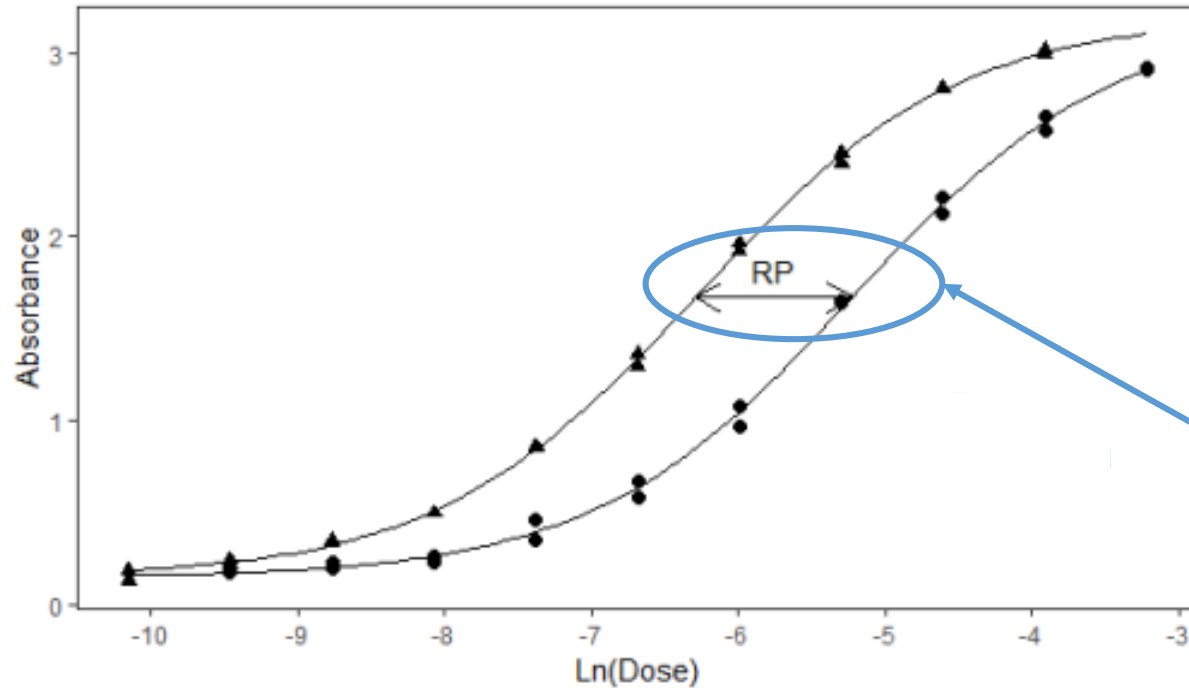
Activateur	Concentrations
Adénosine diphosphate (ADP)	0,625; 1,25; 2,5; and 5µM
Acide arachidonique (AA)	0,125; 0,25; 0,5; and 1 mM
Epinephrine	3,125; 6,25; 12,5; and 25 µM
Ristocétine	0,5; 1; 1,5; and 2 mg/ml
Collagène	1,25; 2,5; 5; and 10 µg/ml
TRAP6	6,25; 12,5; 25; and 50 µM

Plasma riche en plaquettes (PRP):

Sujets sains ou patients non traités sans pathologie plaquettaire connue
Préparation selon les recommandations de l'ISTH

Protocole (2)

- Estimation de la **puissance relative** du réactif IH vs Comparateur



Dépend de la différence entre les courbes de régression IH vs Comparateur



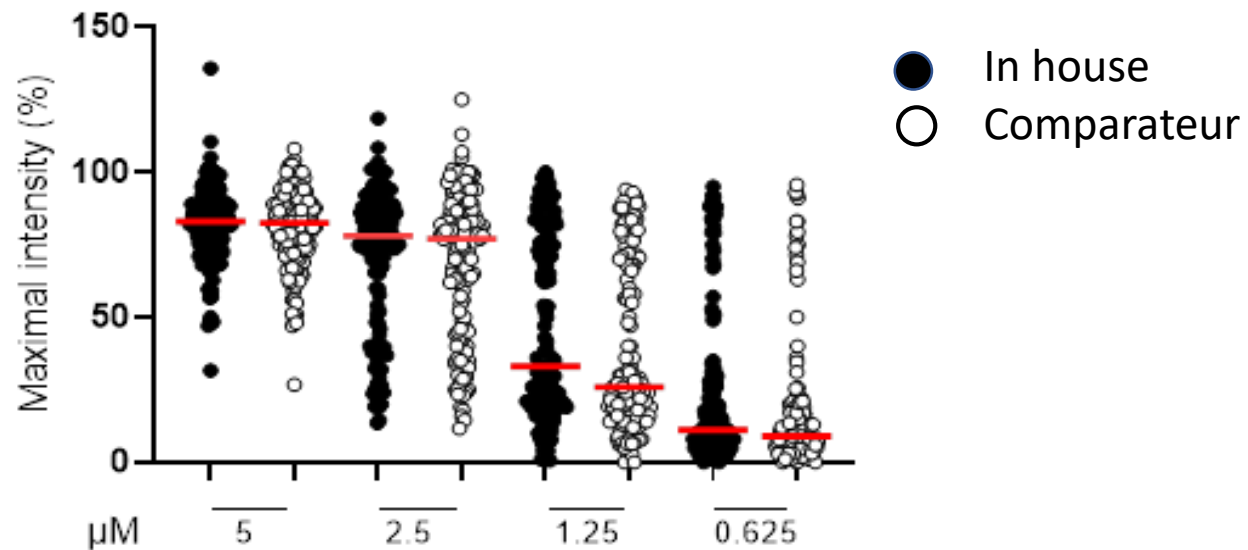
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare



Réponse à l'ADP






Concentration recommandée ISTH : 2 μ M

Sources de Réactif	Sites (n)	PRP (n)	F / H n (%) Age (m \pm ET, ans)
Chronolog, Hart, Sigma, Biodata, Helena	26	150	89 (59%) / 61 (41%) 39 \pm 14 / 38 \pm 15 ans



Stratification des réponses

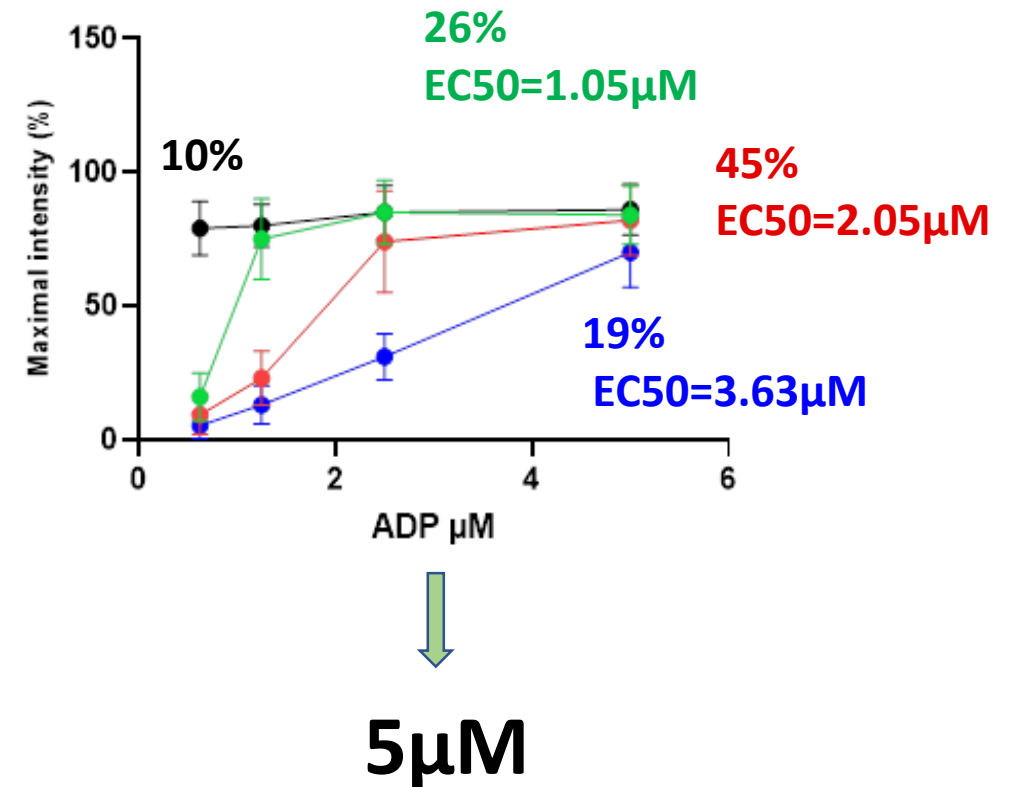
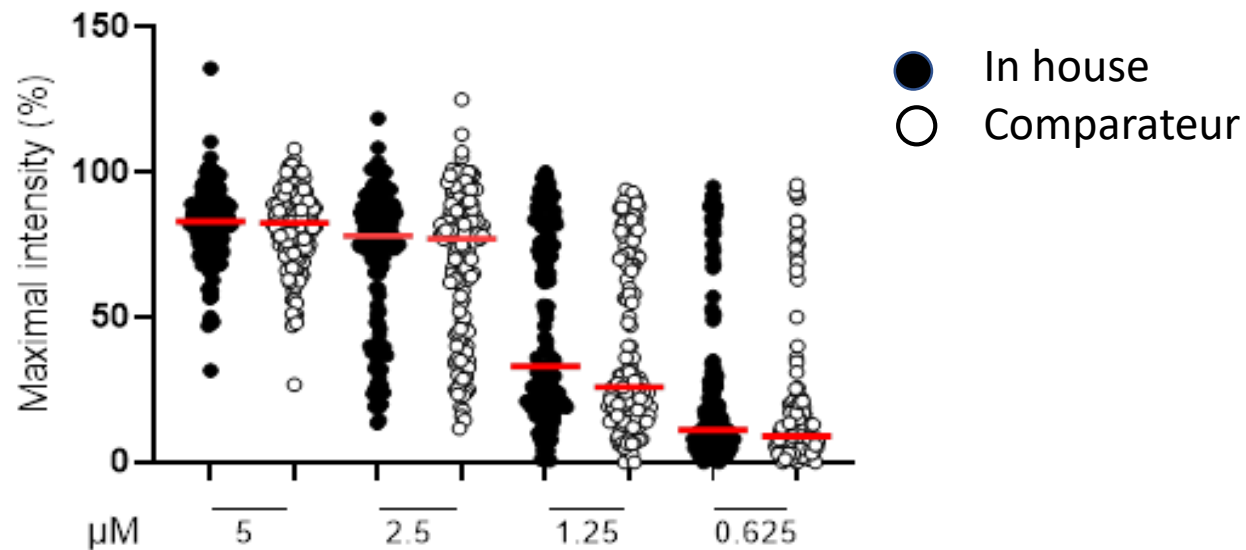
- Analyse restreinte aux résultats obtenus avec le comparateur

Groupe	Description	Réponse (faible → forte concentration)	
1	Non-répondeur	↓↓↓↓	
2	Répondeur minimal (réponse à la plus forte concentration)	↓↓↓↑	
3	Faible répondeur (réponse aux 2 plus fortes concentrations)	↓↓ ↑↑	
4	Répondeur modéré	↓ ↑↑↑	
5	Fort répondeur	↑↑↑↑	

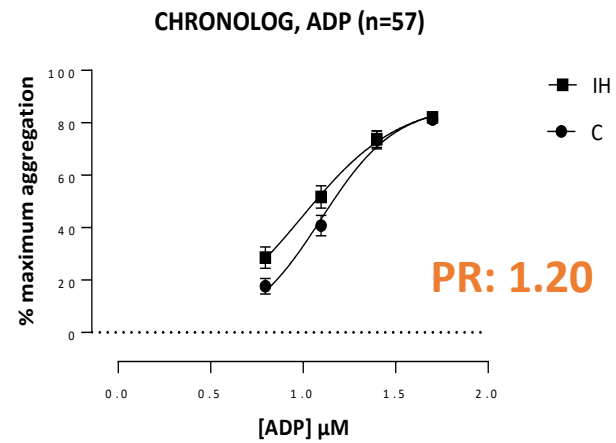
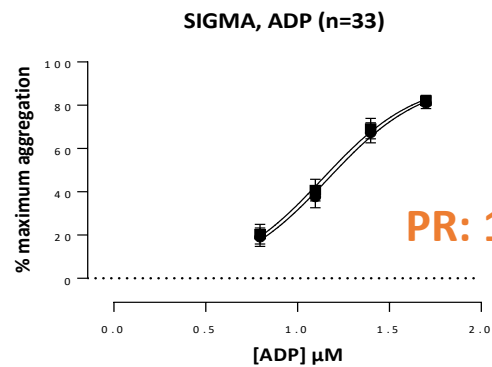
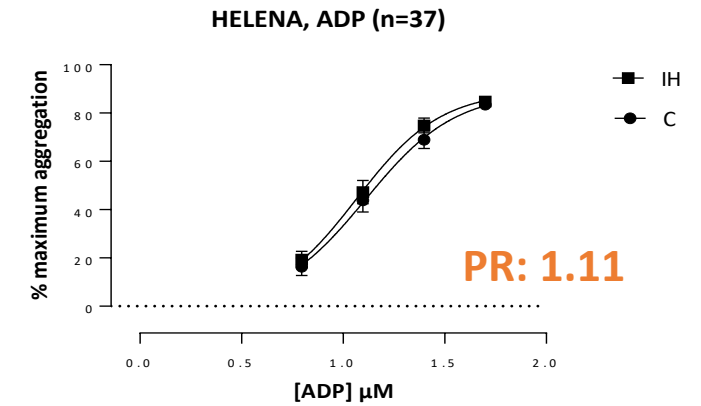
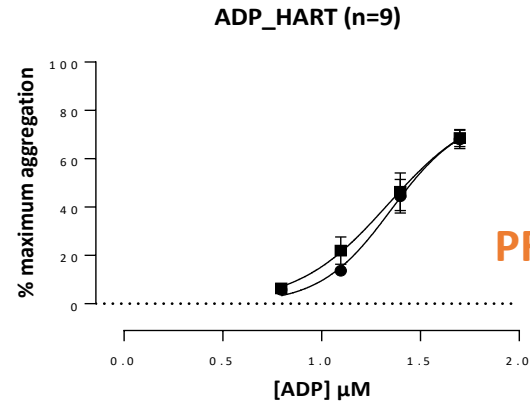
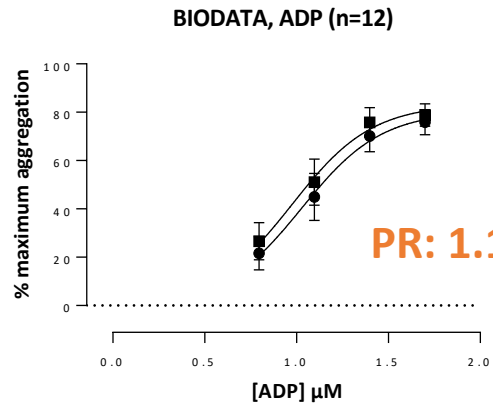
Réponse à l'ADP

Concentration recommandée ISTH : 2 μ M

Sources de Réactif	Sites (n)	PRP (n)	F / H n (%) Age (m \pm ET, ans)
Chronolog, Hart, Sigma, Biodata, Helena	26	150	89 (59%) / 61 (41%) 39 \pm 14 / 38 \pm 15 ans



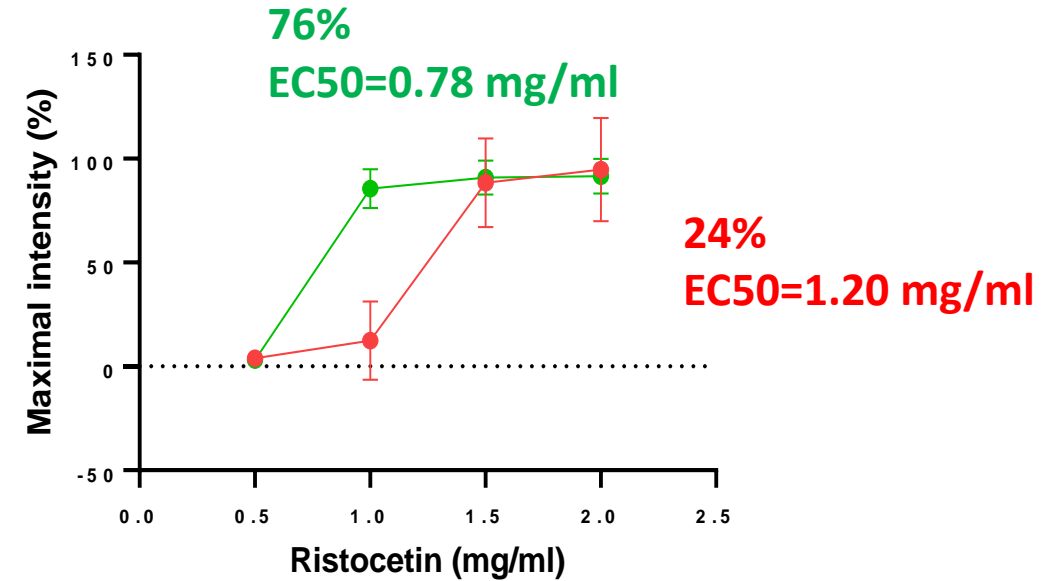
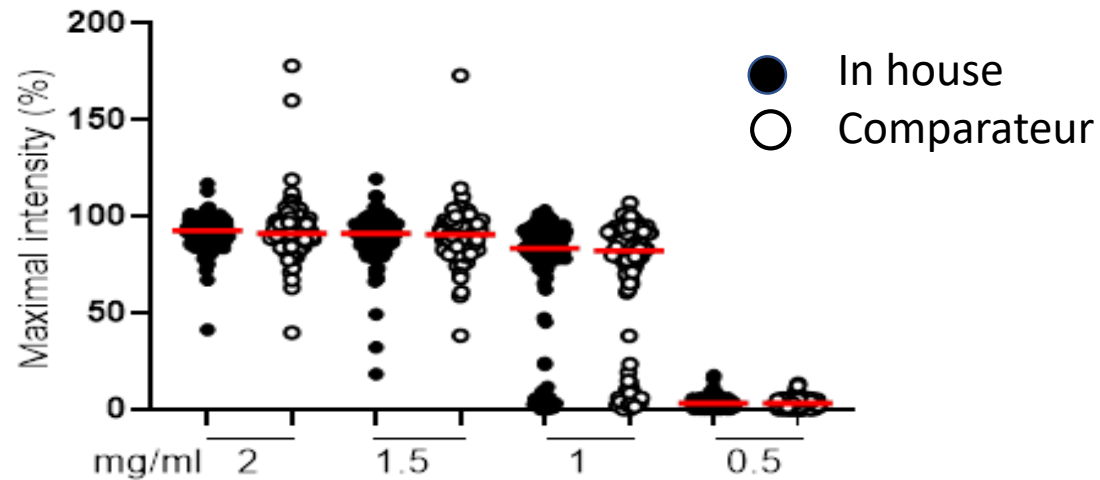
Puissance relative (PR) des sources de réactifs ADP



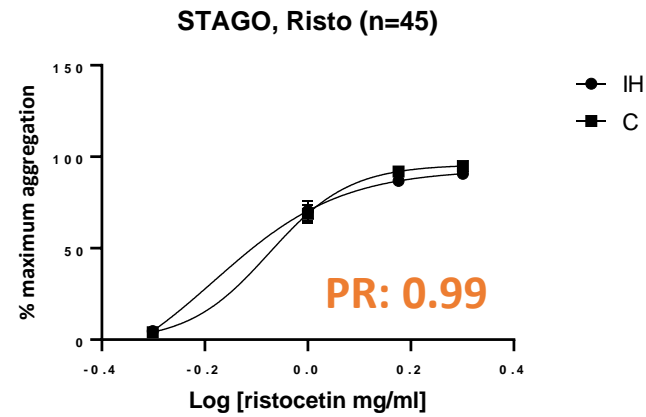
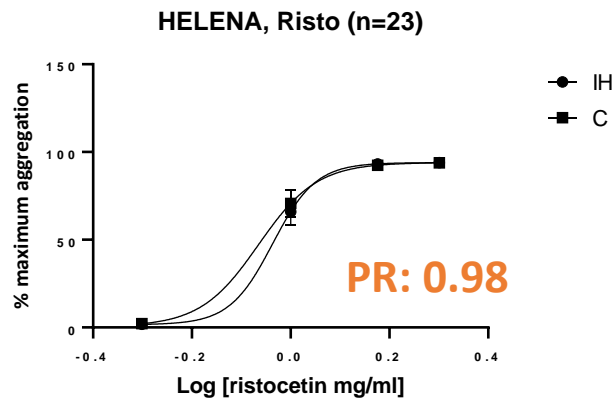
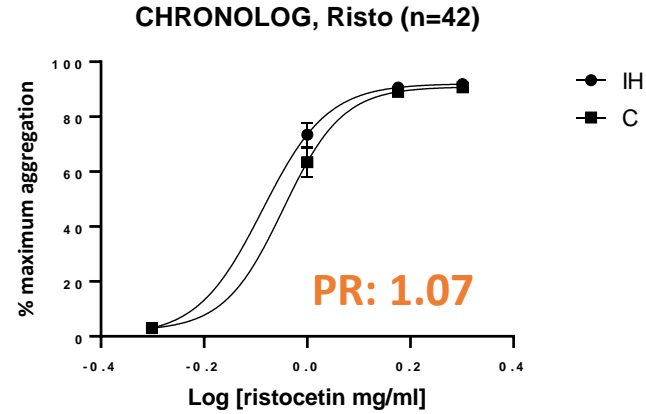
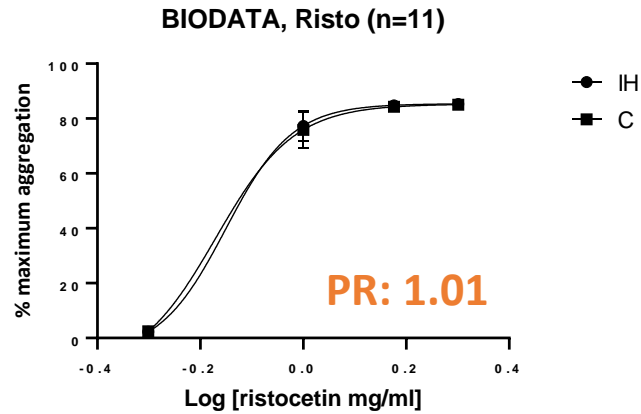
Réponse à la ristocétine

Concentration recommandée ISTH : 1,2mg/ml, 0,5mg/ml

Sources de Réactif	Sites (n)	PRP (n)	F/H n (%) Age (m±ET, ans)
Biodata, Chronolog, Helena, Stago	22	124	73 (59%) / 51 (41%) 39±13 / 35±13 ans



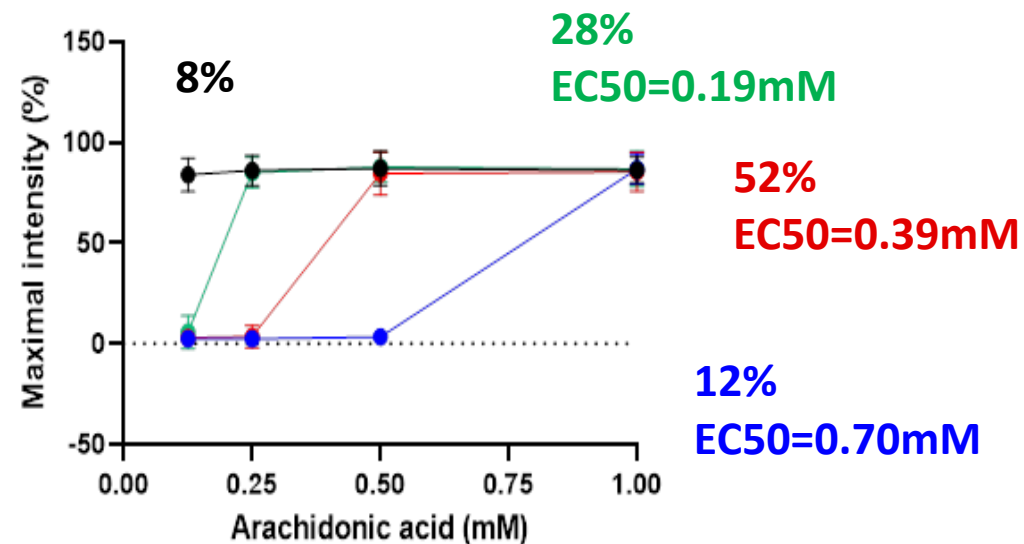
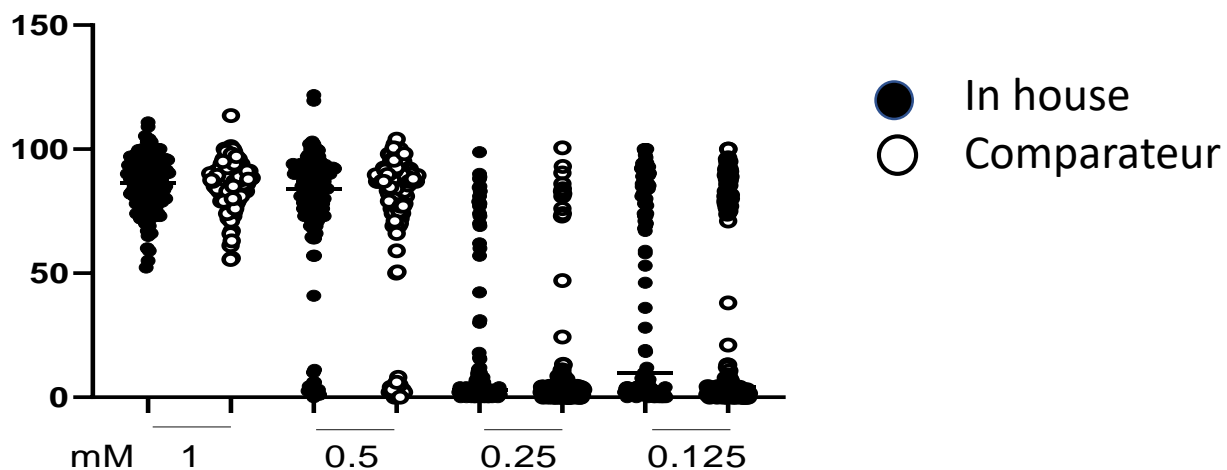
Puissance relative (PR) des sources de réactifs Ristocétine



Réponse à l'acide arachidonique

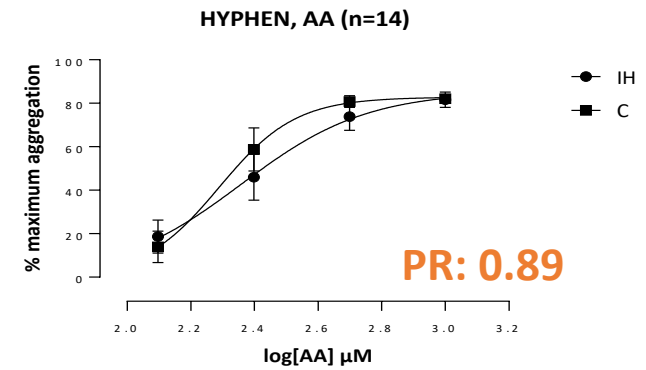
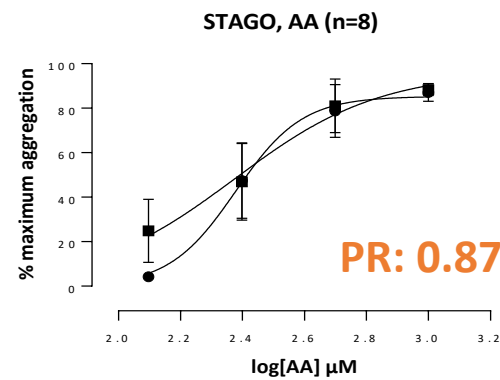
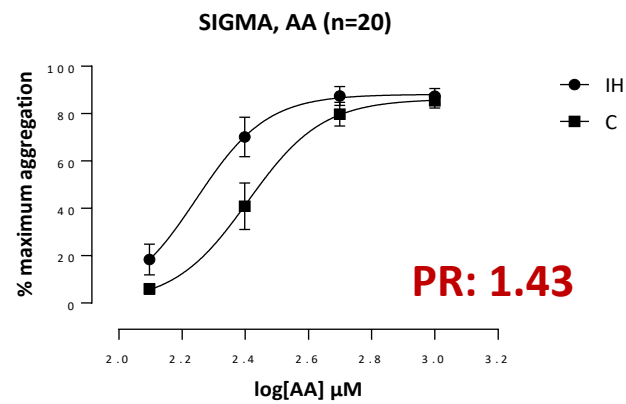
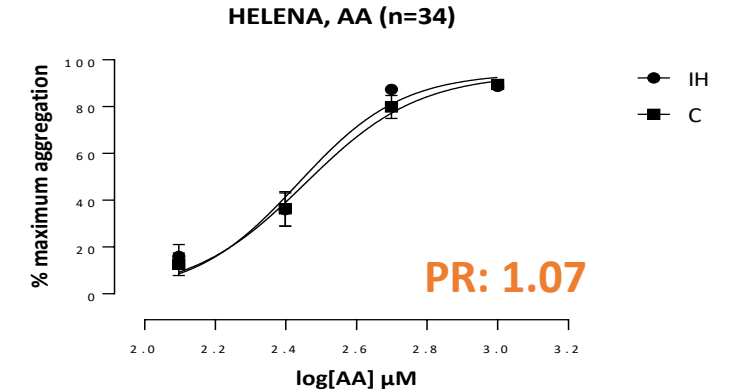
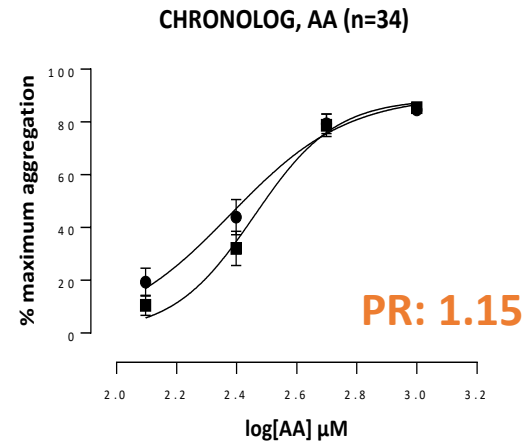
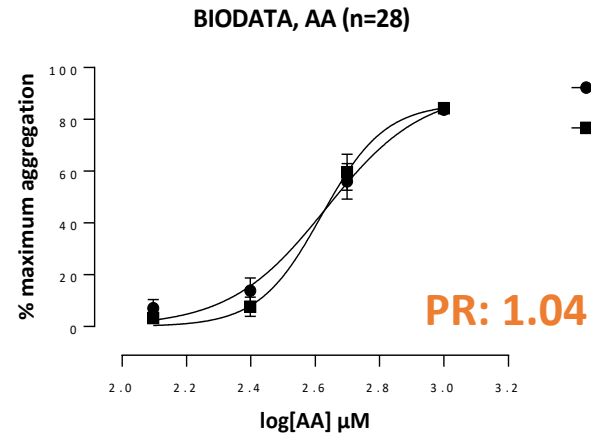
Concentration recommandée ISTH : 1mM

Sources de Réactif	Sites (n)	PRP (n)	F / H n (%) Age (m±ET, ans)
Biodata, Chronolog, Helena, Sigma, Stago Hyphen	23	141	86 (61%) / 55 (39%) 38.3±13 / 41.5±14 ans



↓
1mM

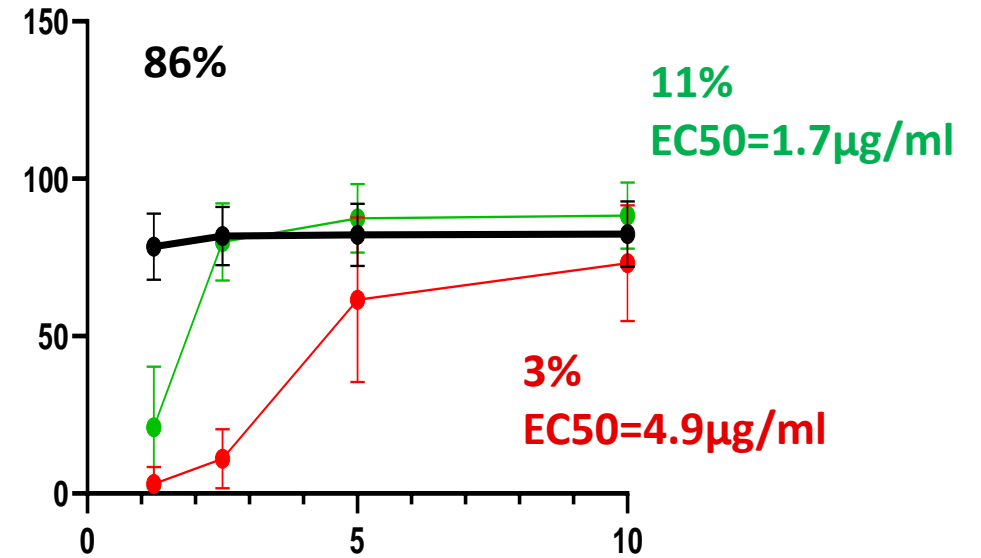
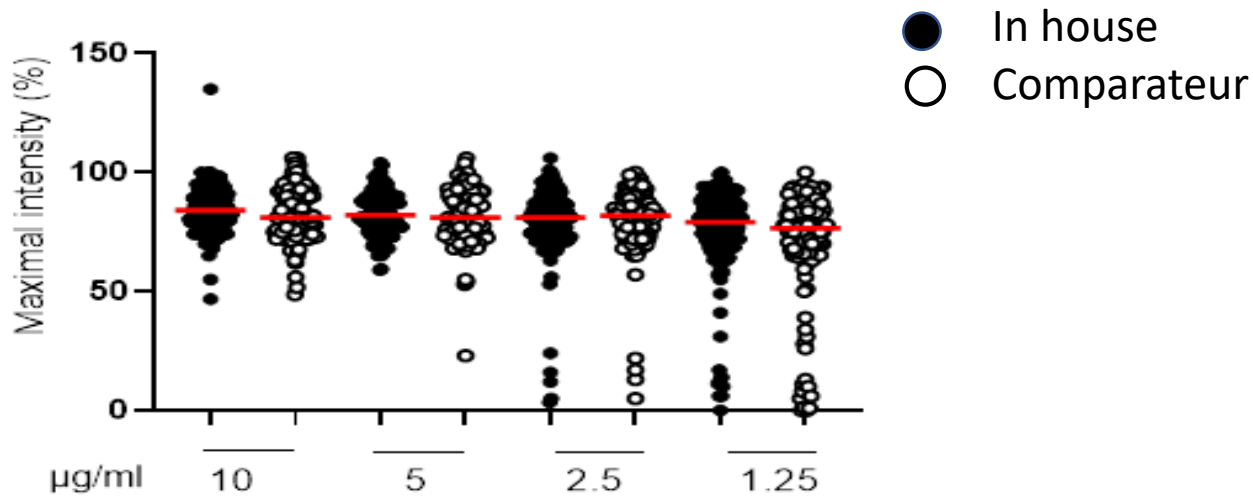
Puissance relative (PR) des sources de réactifs Acide arachidonique



Réponse au collagène

Concentration recommandée ISTH : 2µg/ml

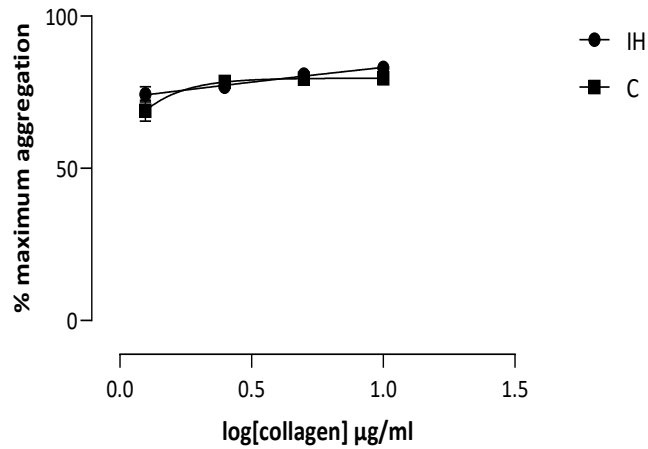
Sources de Réactif	Sites (n)	PRP (n)	F / H n (%) Age (m±ET, ans)
Takeda, Chronolog, Hyphen, Stago	22	123	76 (62%) / 44 (36%) 38±13 / 36±12 ans



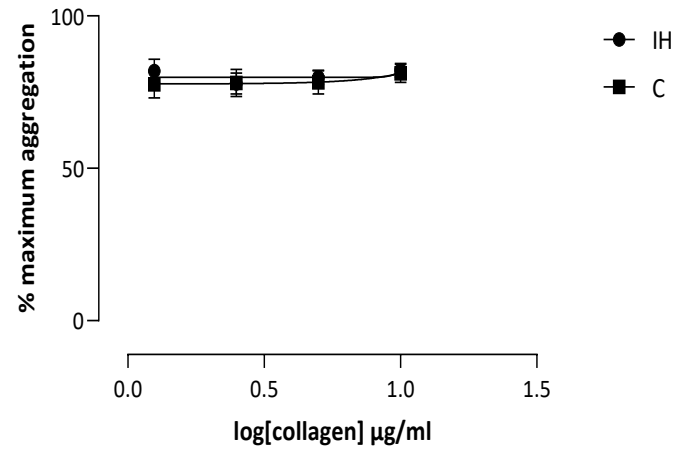
↓
5µg/ml

Puissance relative (PR) des sources de réactifs Collagène

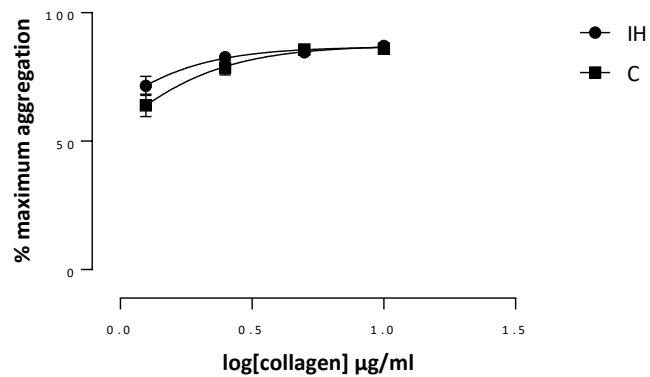
Takeda collagen (n = 40)



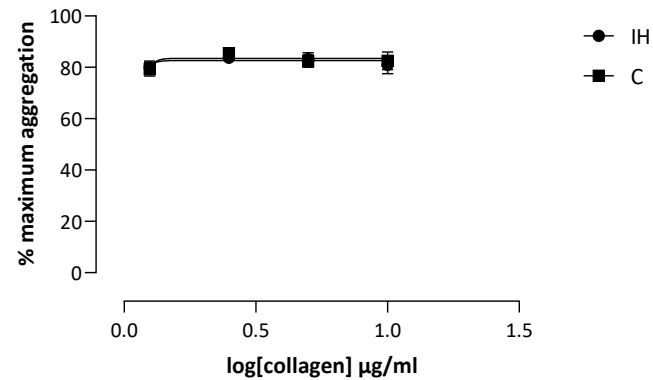
Hyphen collagen (n = 21)



Chronolog collagen (n = 47)



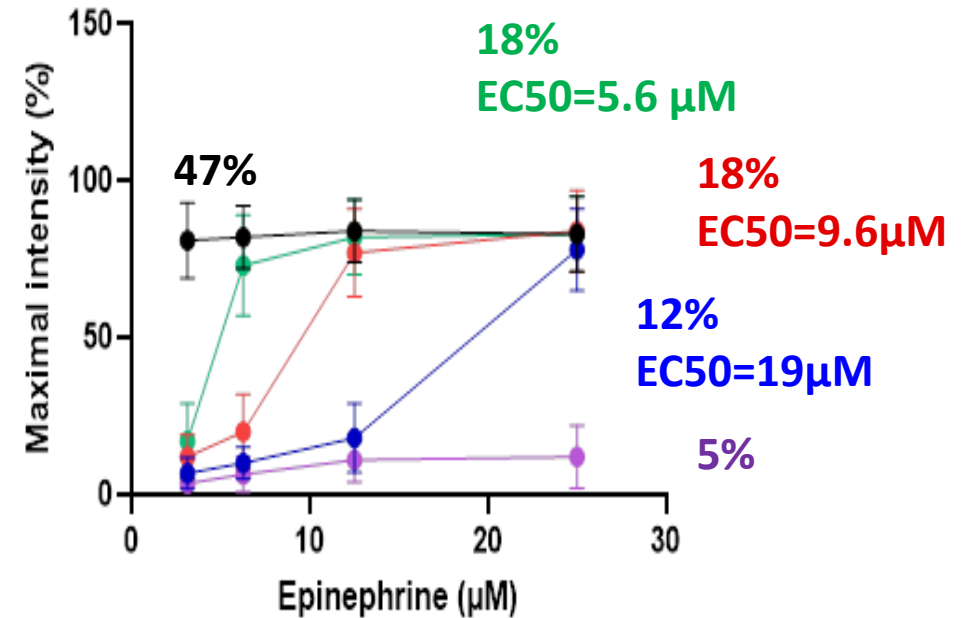
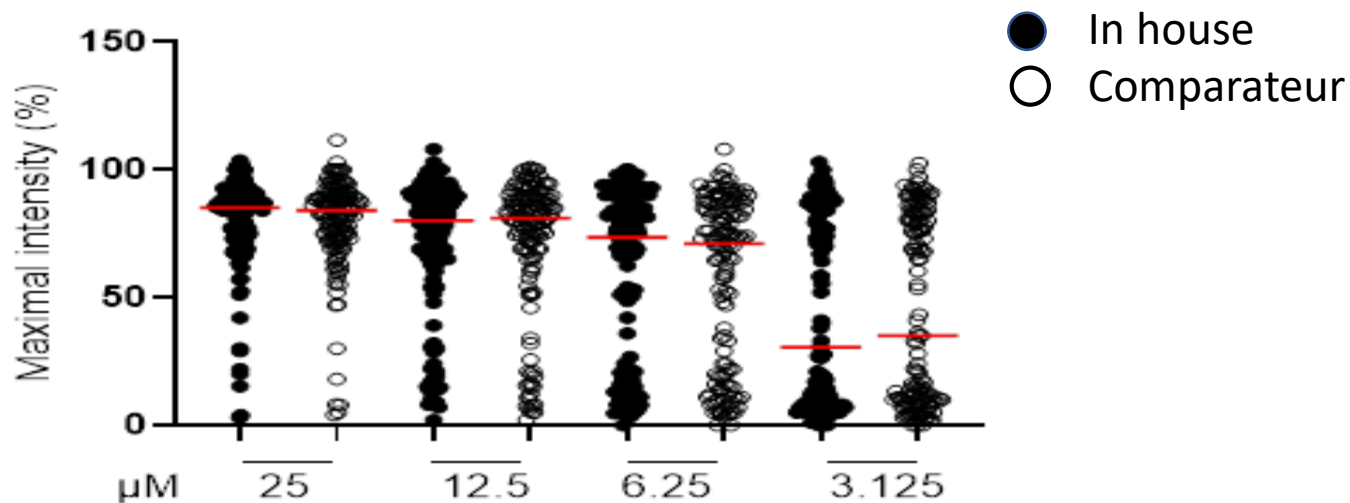
Stago collagen (n = 15)



Réponse à l'épinéphrine

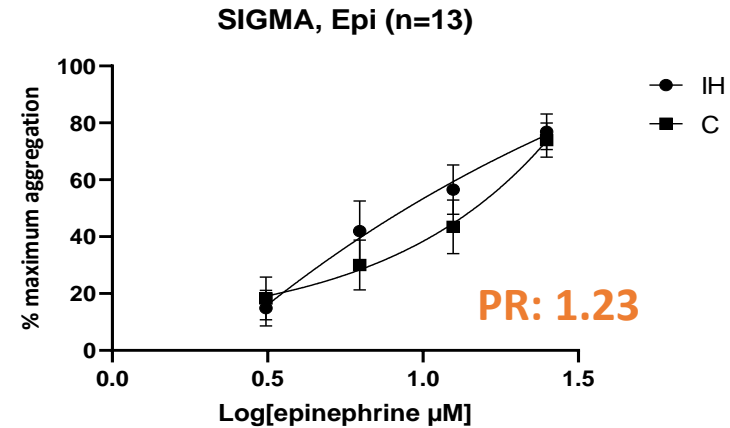
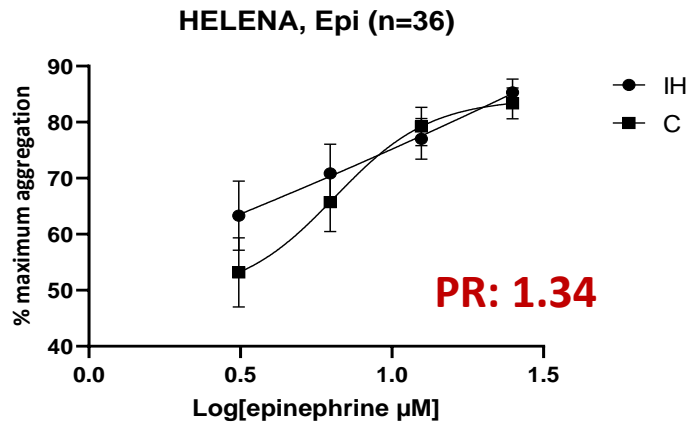
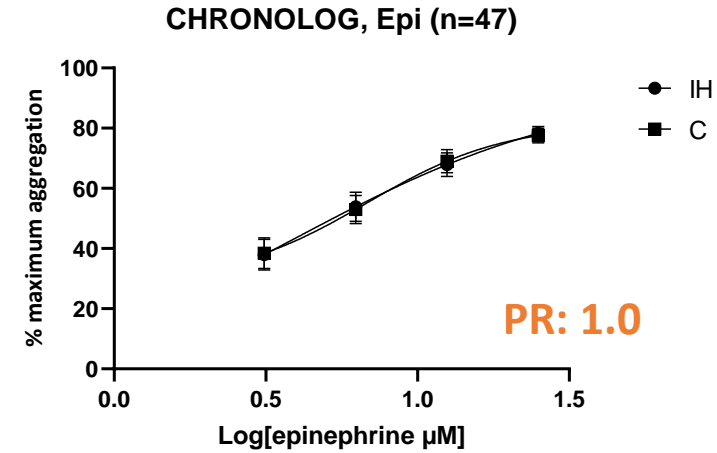
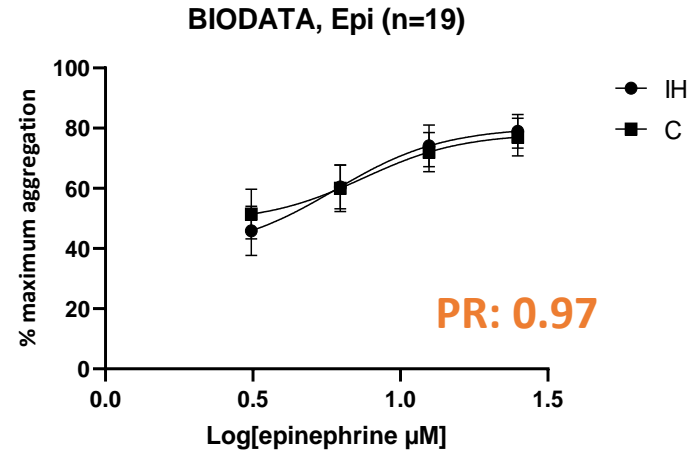
Concentration recommandée ISTH : 5 μM

Sources de Réactif	Sites (n)	PRP (n)	F / H n (%) Age (m \pm ET, ans)
Biodata, Chronolog, Helena, Sigma, Stago, Tech-Stand	22	134	77 (57%) / 57 (43%) 38 \pm 12 / 39 \pm 13 ans



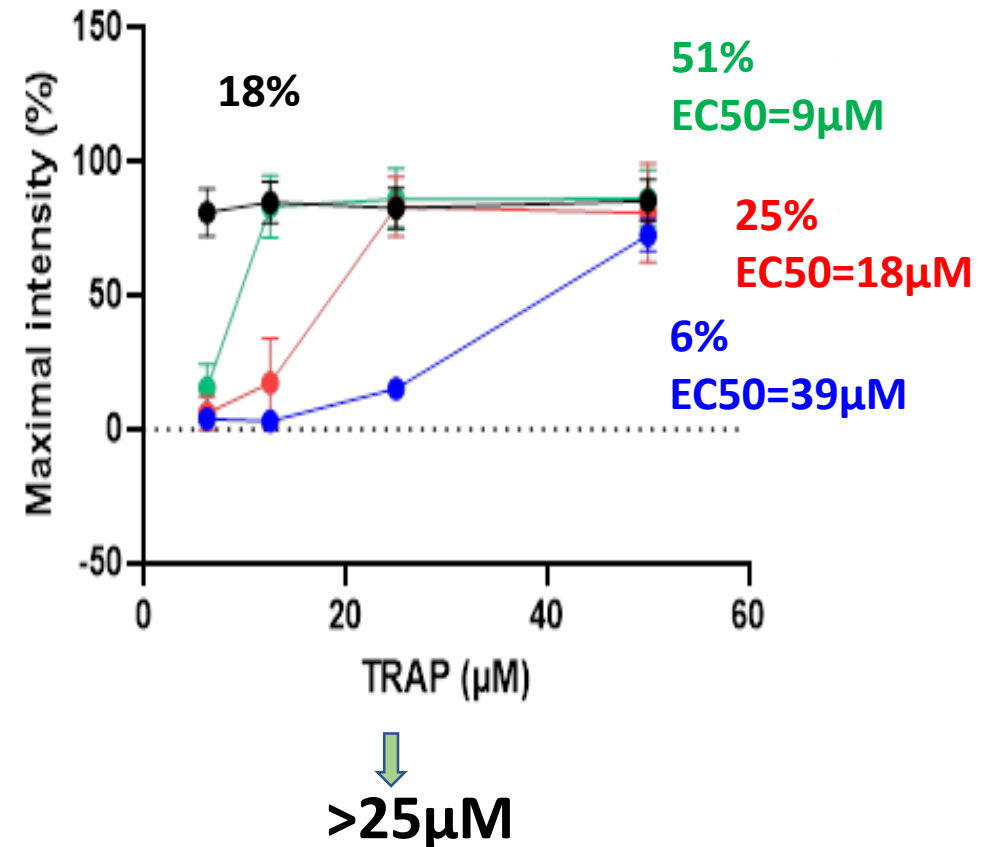
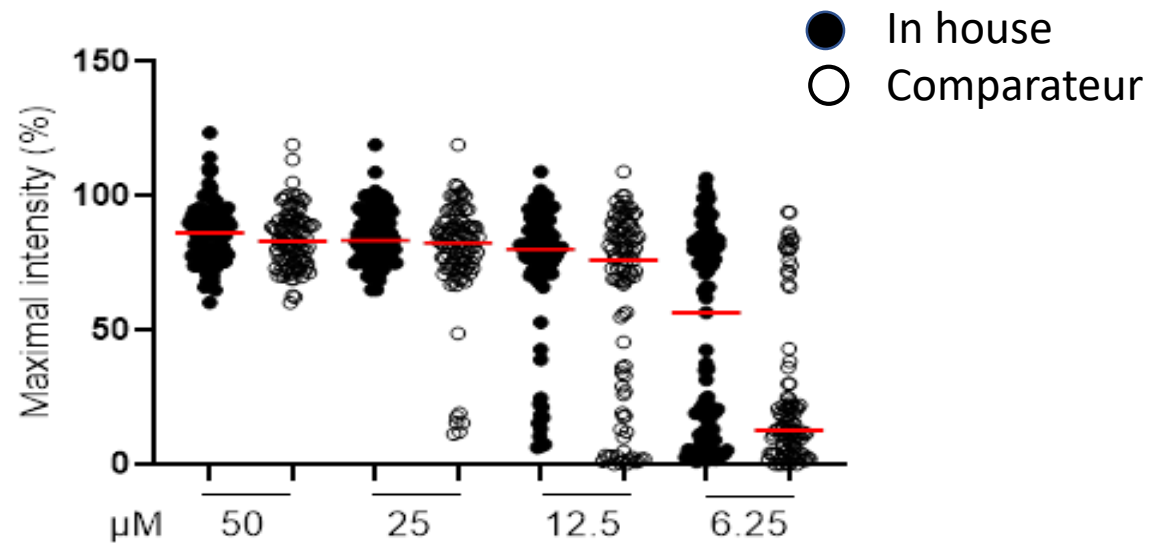
↓
25 μM

Puissance relative (PR) des sources de réactifs Épinéphrine

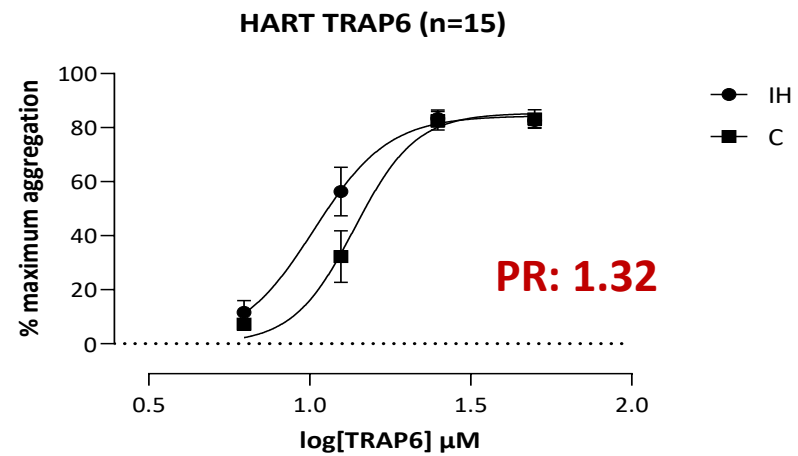
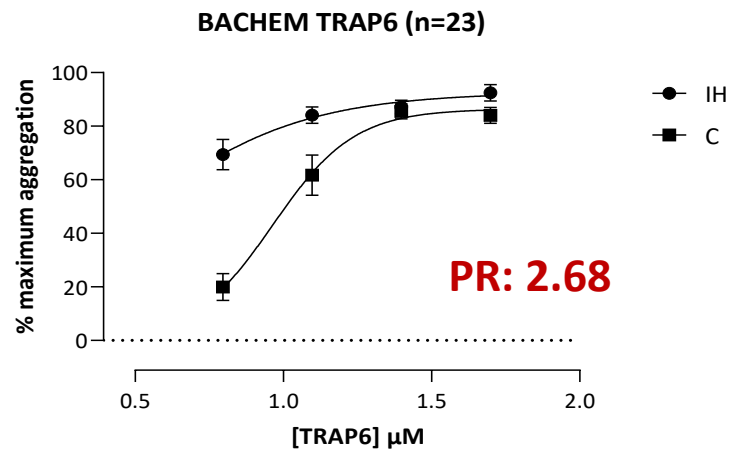
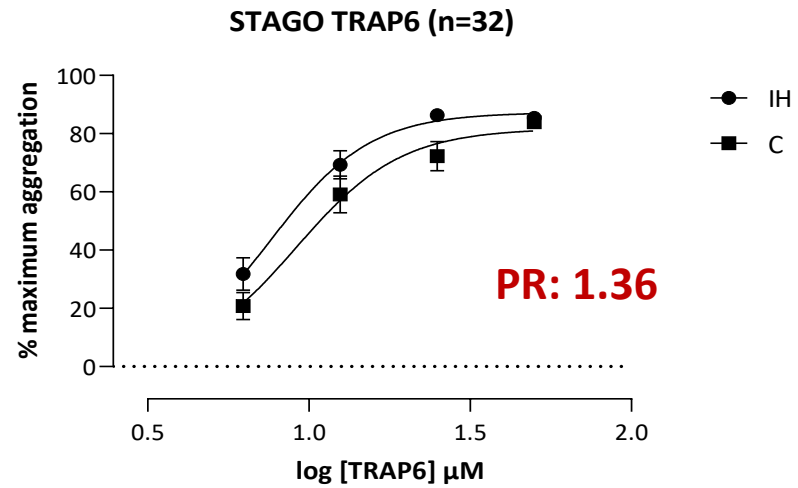
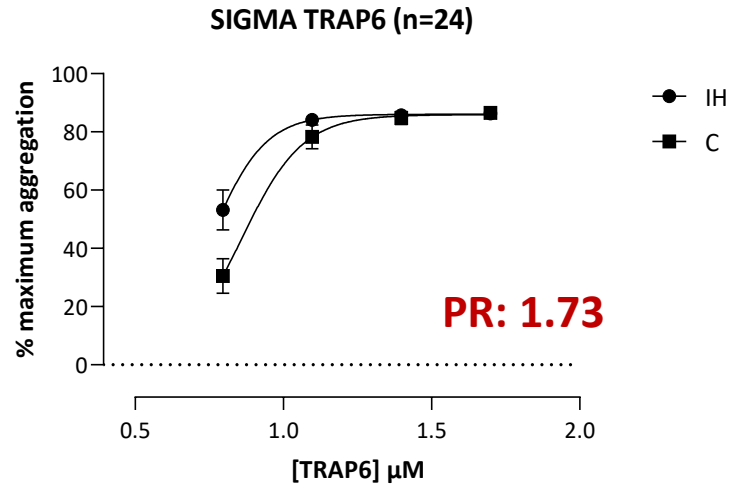


Interprétation de la réponse au TRAP

Sources de Réactif	Sites (n)	PRP (n)	F / H n (%) Age (m±ET, ans)
ABP, Bachem, Hart, Neosystem, Sigma, Stago	17	111	64 (58%) / 47 (42%) 39±12 / 37±15 ans



Puissance relative (PR) des sources de réactifs TRAP



CONCLUSION

- La variabilité inter-individuelle dépend de l'activateur et est plus marquée aux faibles concentrations d'activateurs
- L'étude des réponses aux activateurs révèle plusieurs profils d'individus: faibles → forts répondeurs observés pour tous les sites, indépendamment de l'âge, du genre, de l'agrégomètre et du compte plaquettaire.
 - Sources de la variabilité ?
 - Concordance des profils entre les activateurs?
 - Impact clinique des différents profils sur le risque vasculaire
- Pour le diagnostic, utiliser les concentrations associées à une faible variabilité
- Différence de performance entre les sources de réactifs → introduction de réactifs de standardisation pour améliorer la qualité des résultats
- Nécessité de mener une nouvelle étude pour prouver le bénéfice de cette standardisation

Merci aux 28 investigateurs !!

Ulrich Sachs	Germany, Giessen
Andreas Greinacher	Germany, Greifswald
Áine McCormick	England, London
Anne Bauters , Annabelle Dupont	France, Lille
Marie Christine Alessi	France, Marseille
Juan Pablo Frontroth	Argentina, Bueno Aires
Katrien Devreese	Belgium, Ghent
Nuria Bermejo Vega	Spain, Caceres
José Rivera Pozo	Spain, Murcia
Isabelle Diaz, Christine Biron-Andreani	France, Montpellier
Claire Pouplard	France Tours
Monica Bacci	Italy, Milano
Marina Camera	Italy, Milano

Sophie Voisin	France, Toulouse
Mathieu Fiore	France, Bordeaux
Sandra Casonato	Italy, Padua
Paolo Gresele	Italy, Perugia
Maria Ritta Cozzi	Italy, Aviano
Anastasia Sveshnikova Mikhail Panteleev	Russia, Moscou
Pierre Fontana	Switzerland, Geneva
Wendy Hollon, Meera Chitlur	USA, Detroit
Dorothee Faille	France, Paris Bichat
Alain Stepanian , Virginie Siguret	France, Paris, Lariboisiere
François Mullier	Belgium, Louvain
Dominique Lasne	France, Paris, Necker
Fabio Pulcinelli	Italy, Roma
Cécile Lavenu	France, Paris, bicêtre
Marie- Francoise Hurtaud	France, Paris RD

