



*Réunion du 17 Mars 2025*



# AGRAD

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

**Investigateur Coordonnateur**

**Delphine BORGEL**

Necker-Enfants malades - Paris

**Responsable scientifique**

**Marie-Christine ALESSI**

La Timone - Marseille

# Objectifs et Contexte de l'étude

## Objectif Principal

Etat des lieux sur le diagnostic des **déficits delta granulaires**

**Prévalence** de ces déficits dans une **étude en vie réelle**

Dans une population avec **score hémorragique élevé**, après **exclusion d'autres causes** connues

## Contexte

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

**Recherche** des anomalies des granules denses **recommandée ISTH, mais réalisée par moins de 50% des laboratoires** explorant les fonctions plaquettaires, alors que ce sont de loin les plus fréquentes

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

# Méthodes: Critères d'inclusion et de non-inclusion

## Critères d'inclusion

Age  $\geq$  2 ans

Score hémorragique (ISTH –BAT)

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

Absence de

- Anomalie de la coagulation
- Déficit en Facteur Willebrand
- Thrombopénie ( $>100\text{G/L}$ )
- Thrombopathie majeure (Glanzmann ou Bernard Soulier)

## Critères de non-inclusion

- Traitement interférant avec les fonctions plaquettaires ( $<10\text{j}$ )
- Hémopathie maligne

# Méthodes: Centres participants

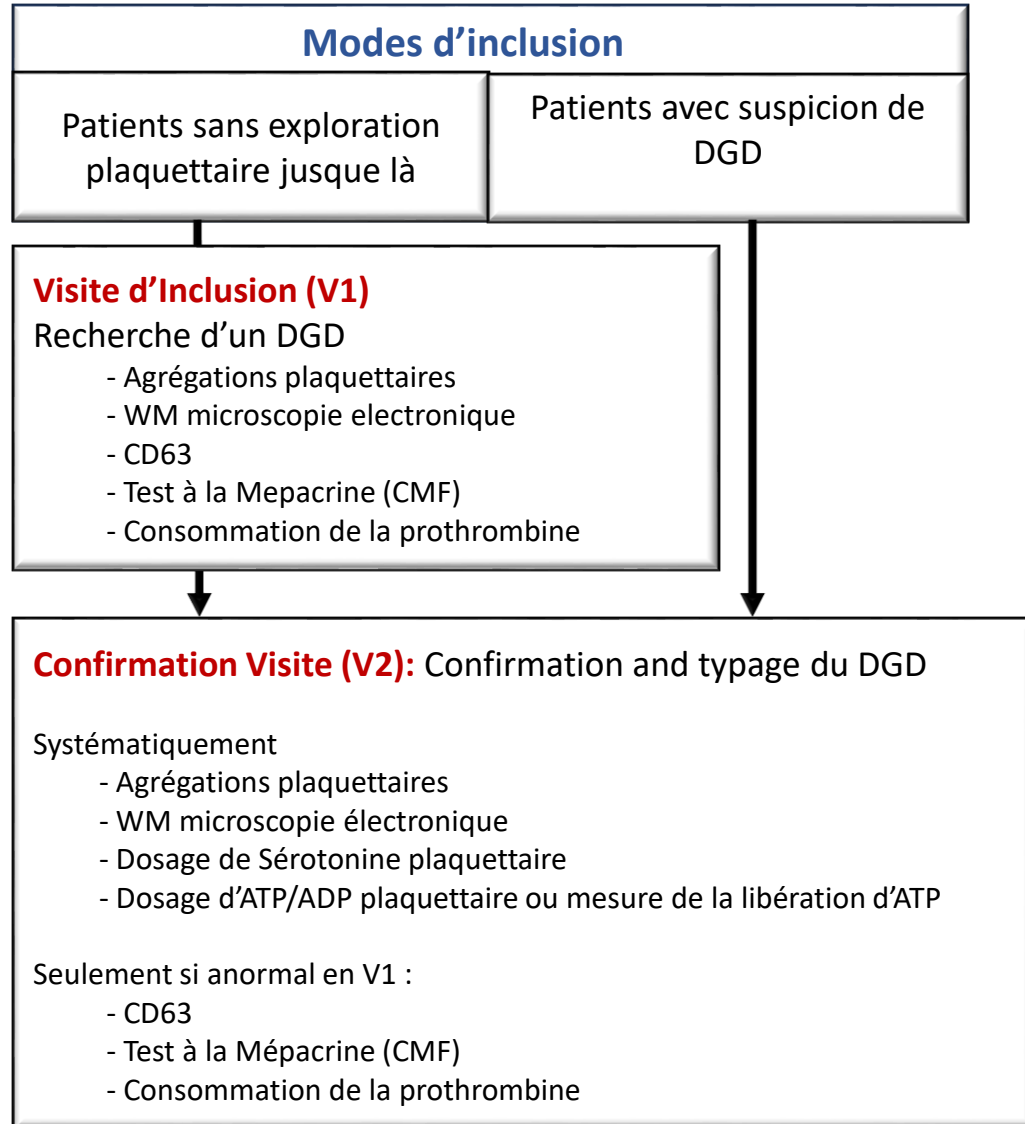
Etude **non interventionnelle** (Soin courant)

**Multicentrique** : 8 centres participants

| Investigateurs                    | Centres                               |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| BORGEL Delphine<br>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                         |

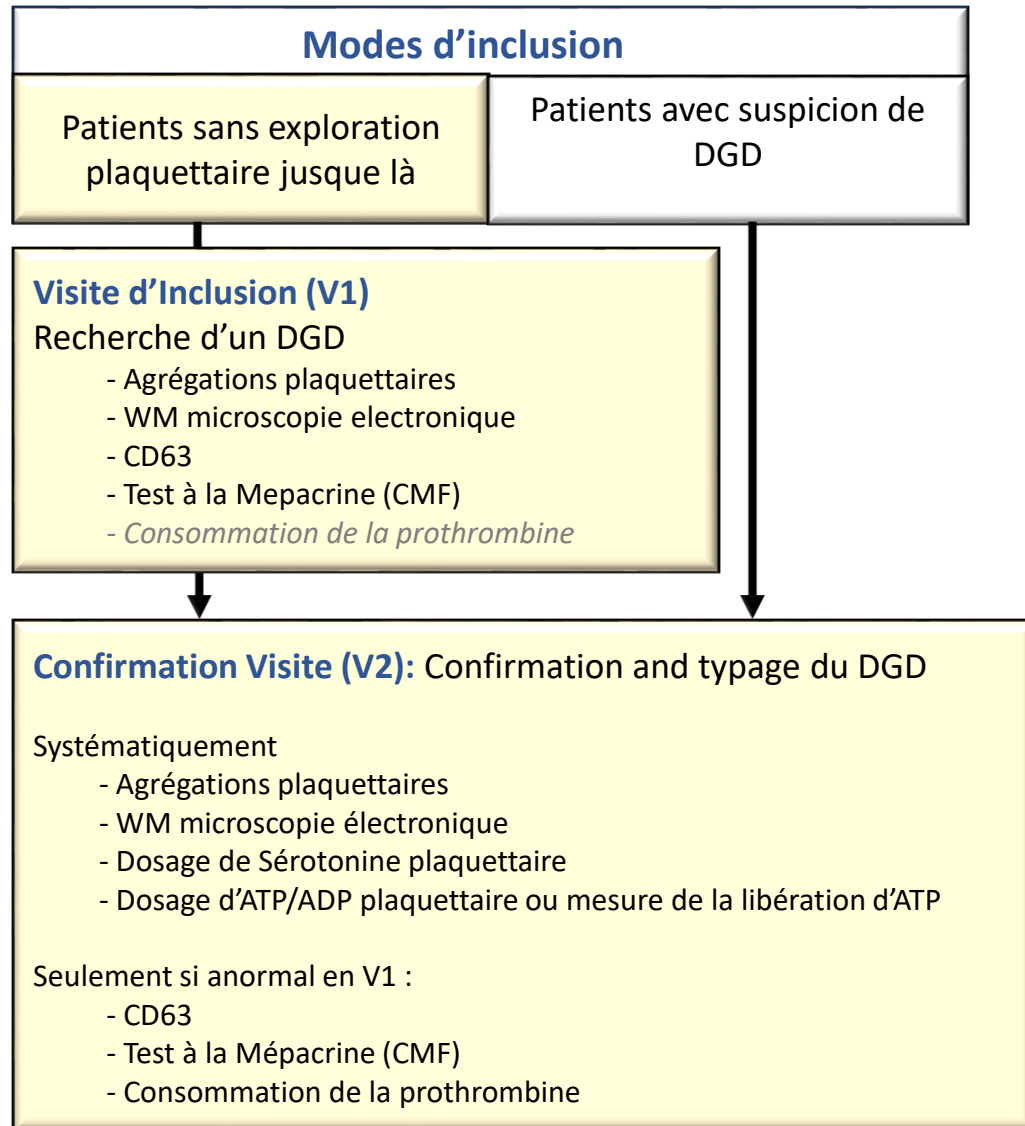
**Inclusions entre Décembre 2019 et Mars 2023**

# Méthodes: Design de l'étude et inclusions



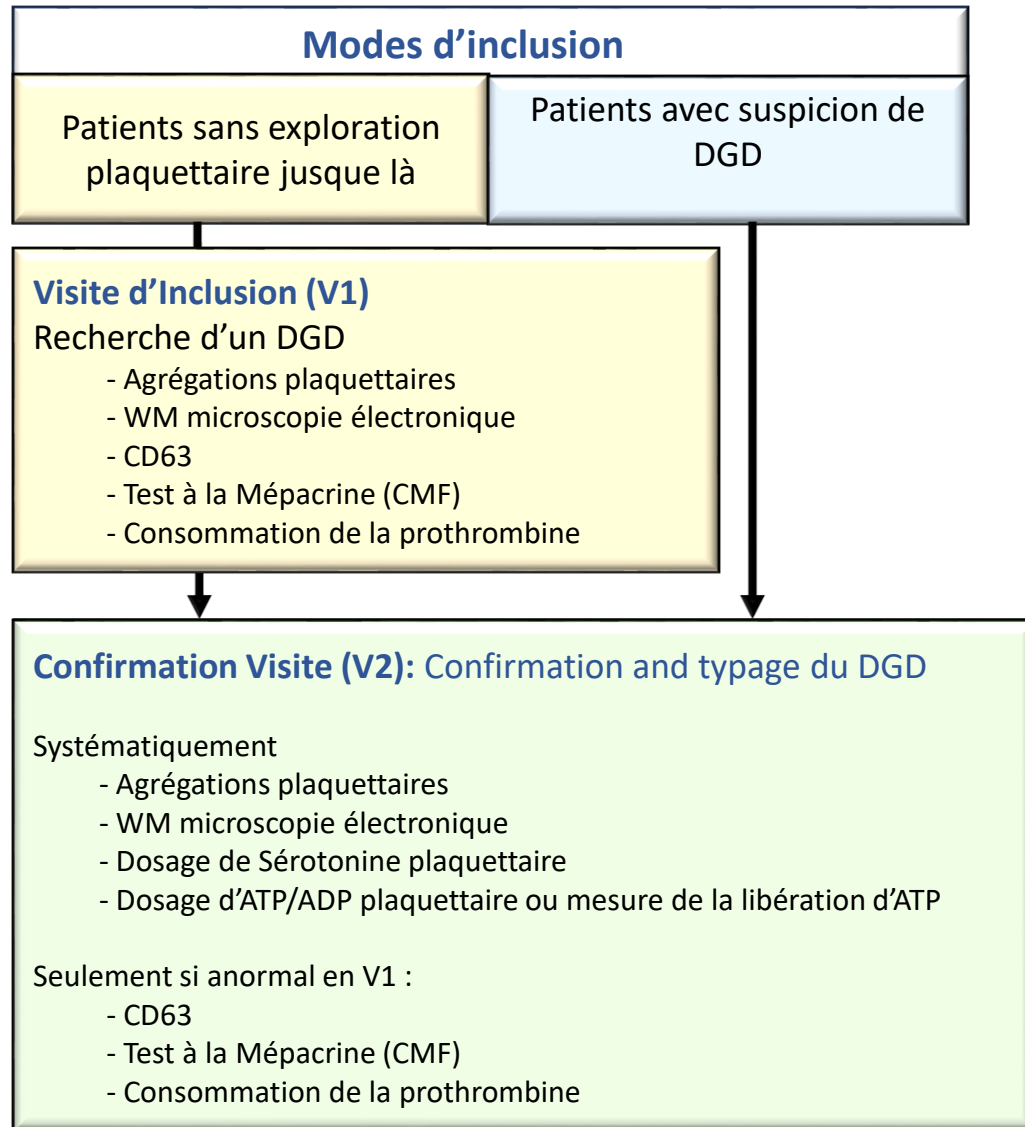
*DGD= Défaut Granules denses*

# Méthodes: Design de l'étude et inclusions



**119 patients inclus en V1**

# Méthodes: Design de l'étude et inclusions

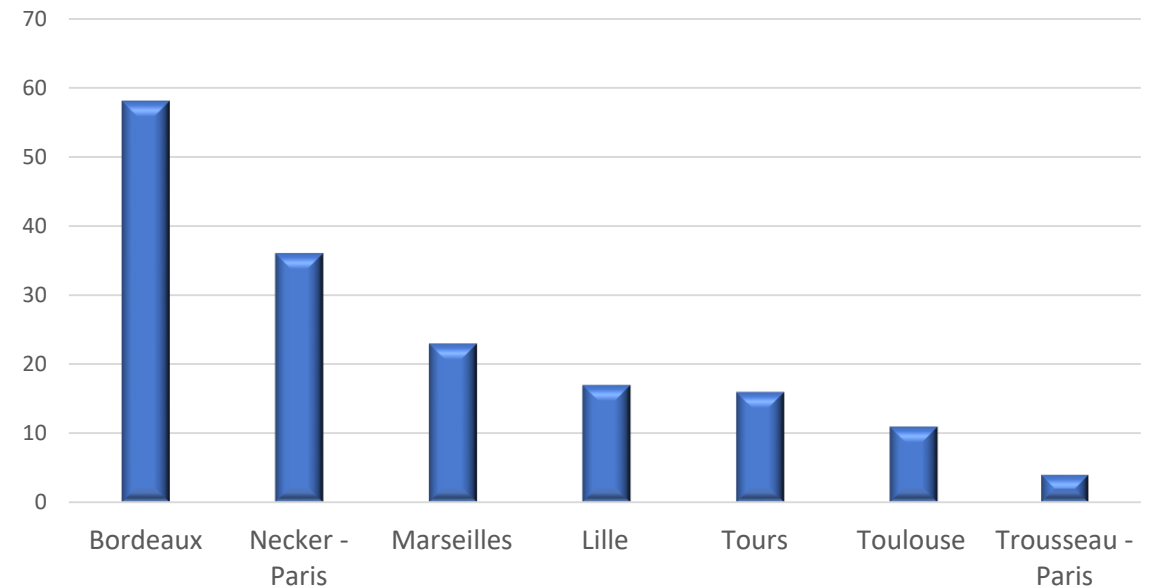


**119 patients inclus en V1**

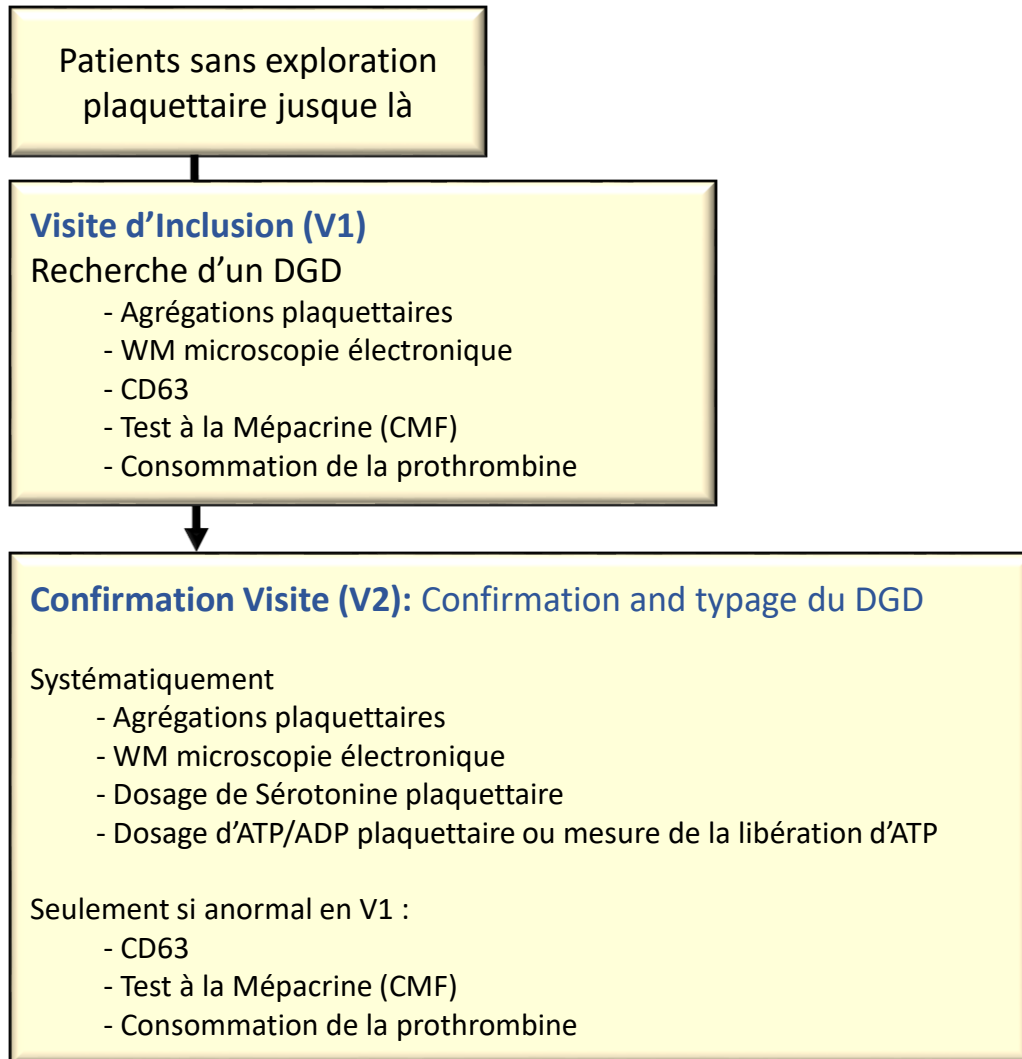
**46 patients inclus en V2**

**Total 165 patients inclus**

Nombre d'inclusions par centre



# Résultats: Prévalence des DGD



## 119 patients inclus en V1

En moyenne **36,7 ans**  $\pm$  19,5

**74%** de **femmes**

**Histoire familiale** dans **27,7%** des cas

4 patients **syndromiques** (soit **3,4%**)

**Score hémorragique anormal** dans **100%** des cas  
(critère d'inclusion)

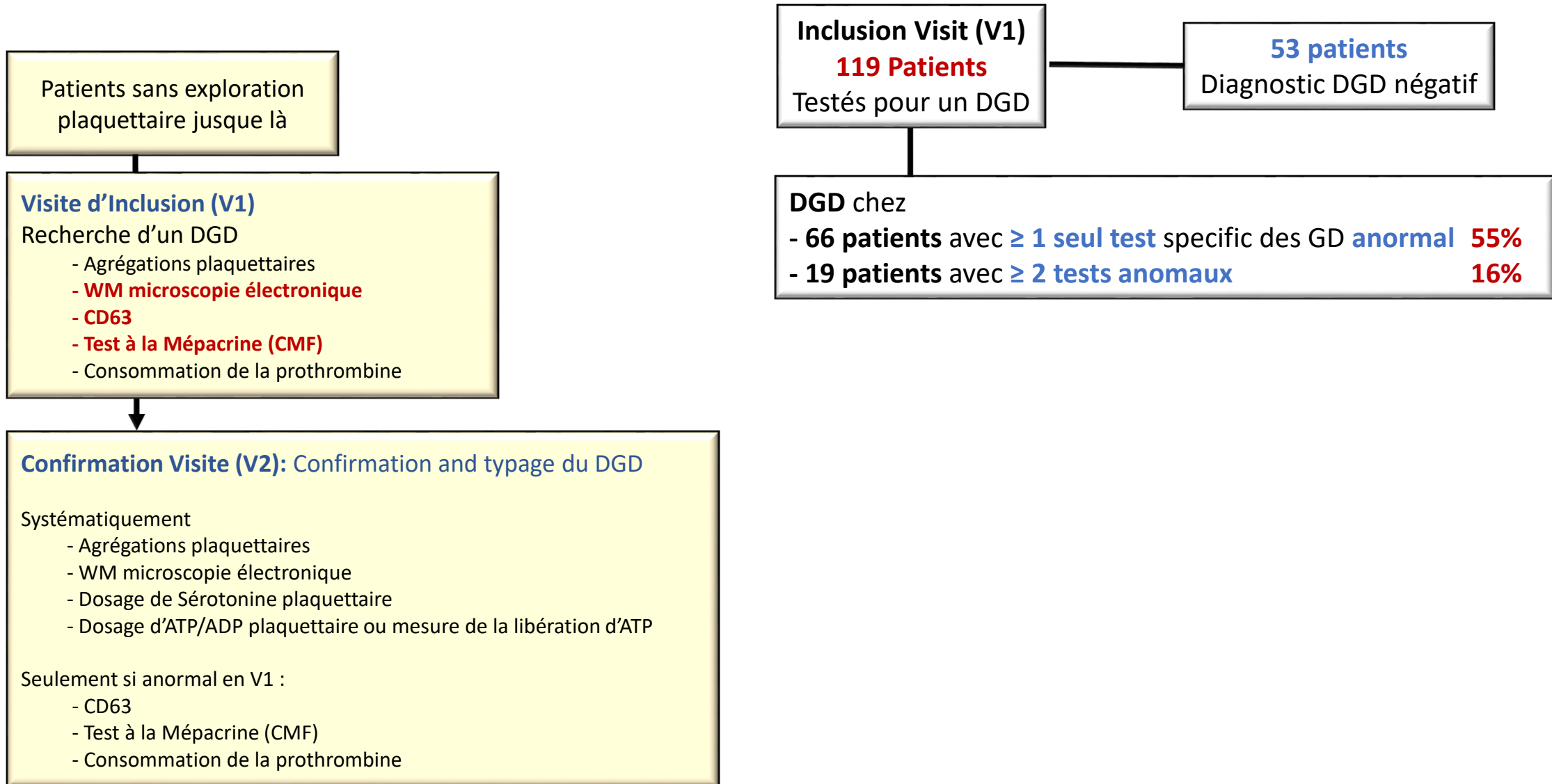
### Cutanéo-muqueux

|                |                 |
|----------------|-----------------|
| Ménorragies    | 77 % des femmes |
| Ecchymoses     | 73 %            |
| Epistaxis      | 56%             |
| Gingivorragies | 40%             |

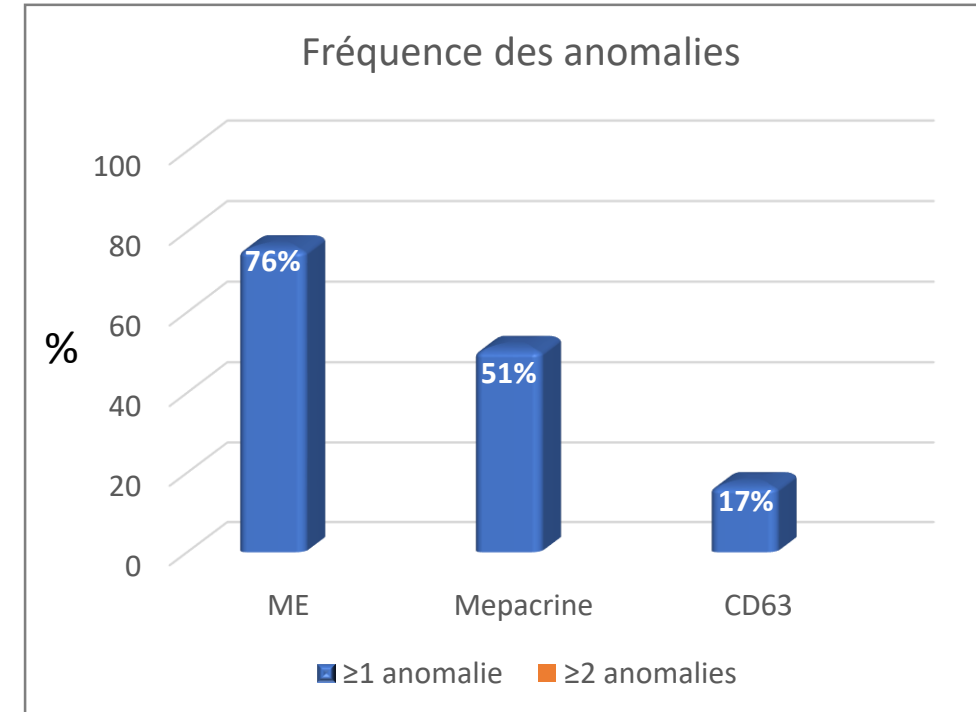
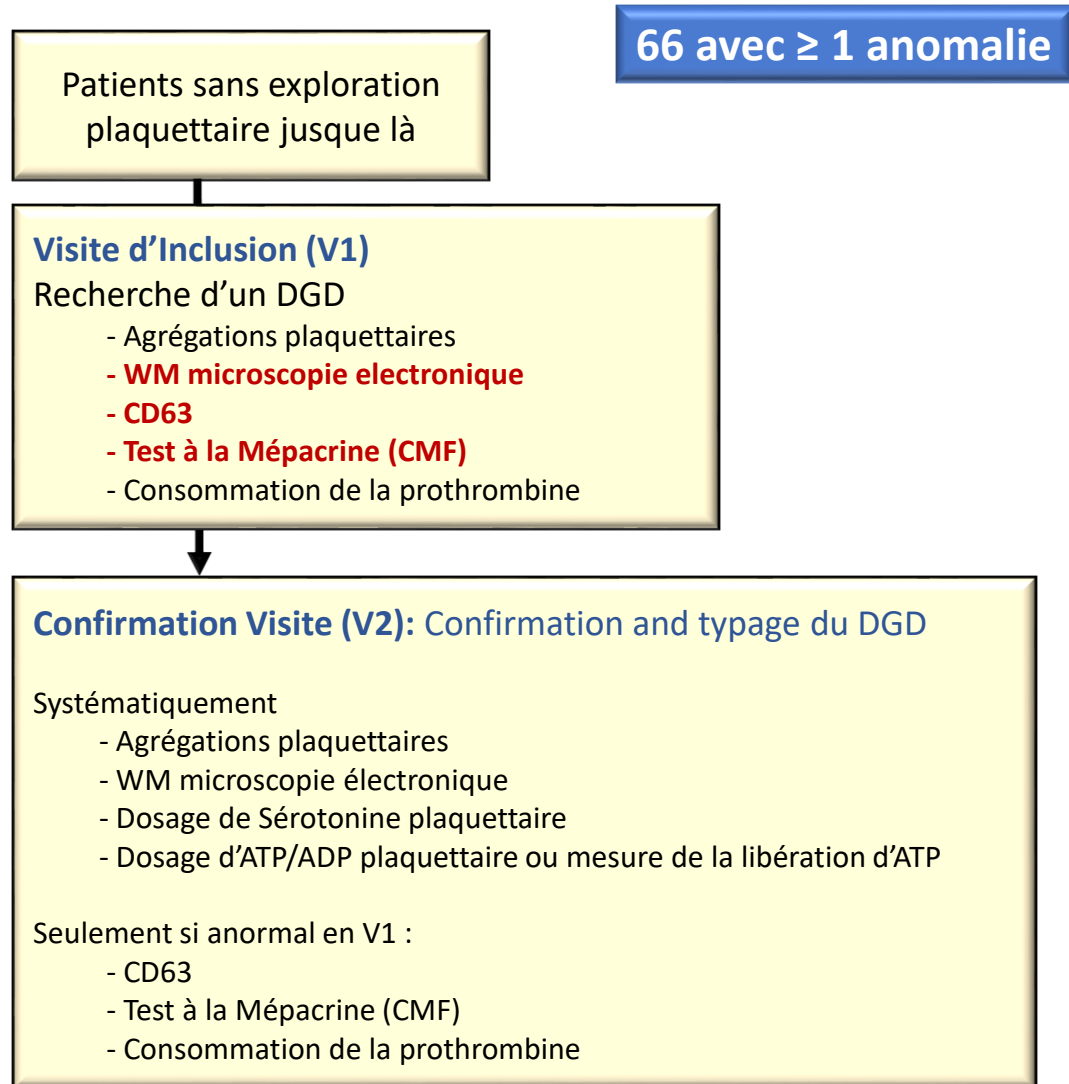
### Post-opératoires

69%

# Résultats: Prévalence des DGD



# Résultats: Prévalence des DGD



## WM-ME

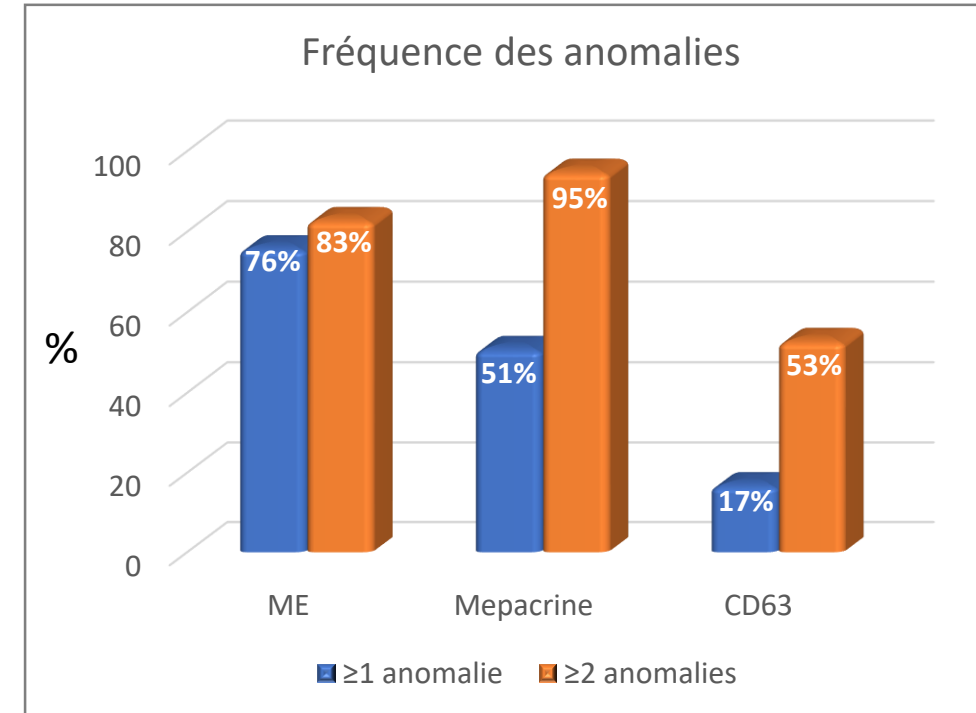
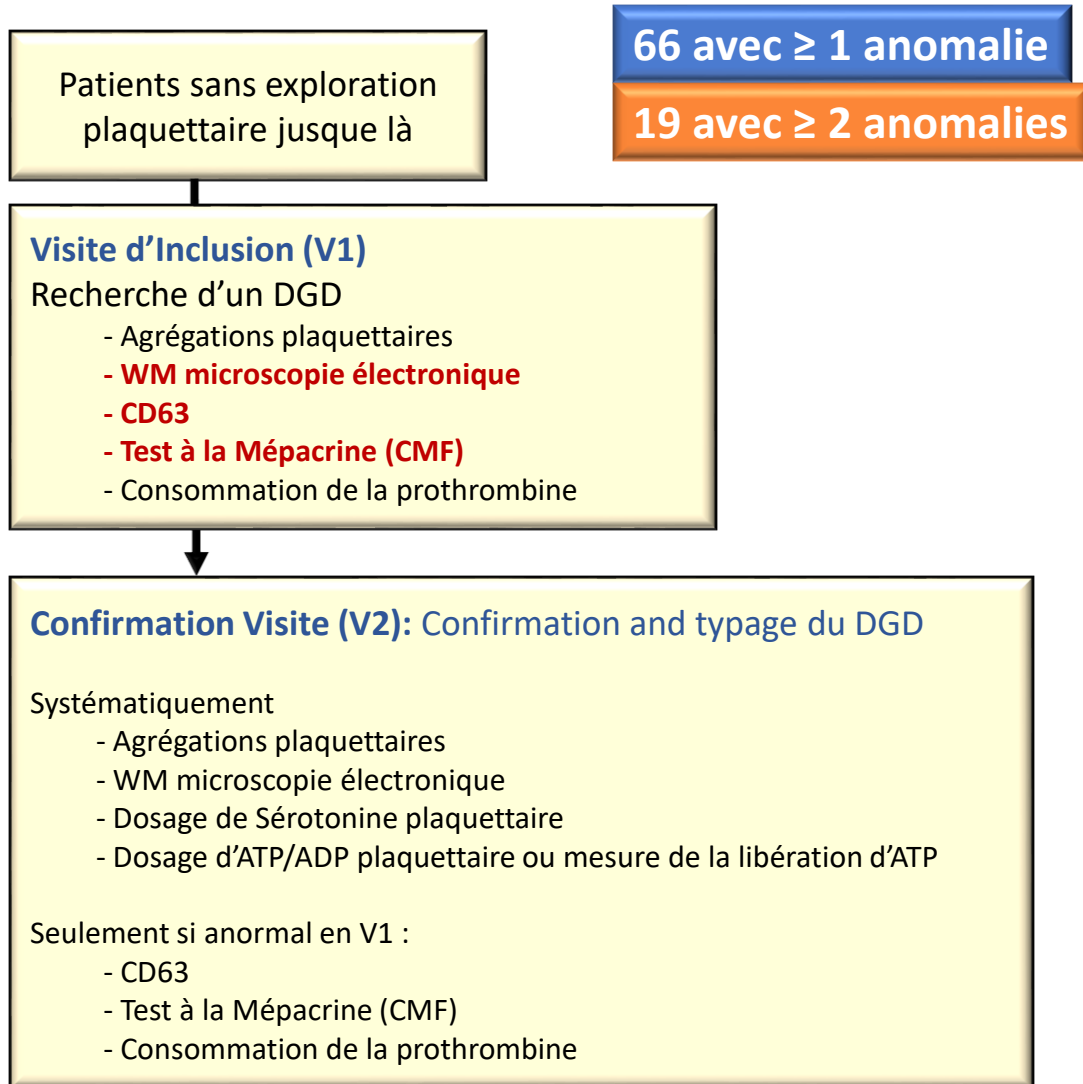
- nbre de granules/plaquettes

**2,7** [2,2-3,5]

- % de plaquettes vides

**23%** [13-33]

# Résultats: Fréquence des anomalies des tests GD



## WM-ME

- nbre de granules/plaquettes
- % de plaquettes vides

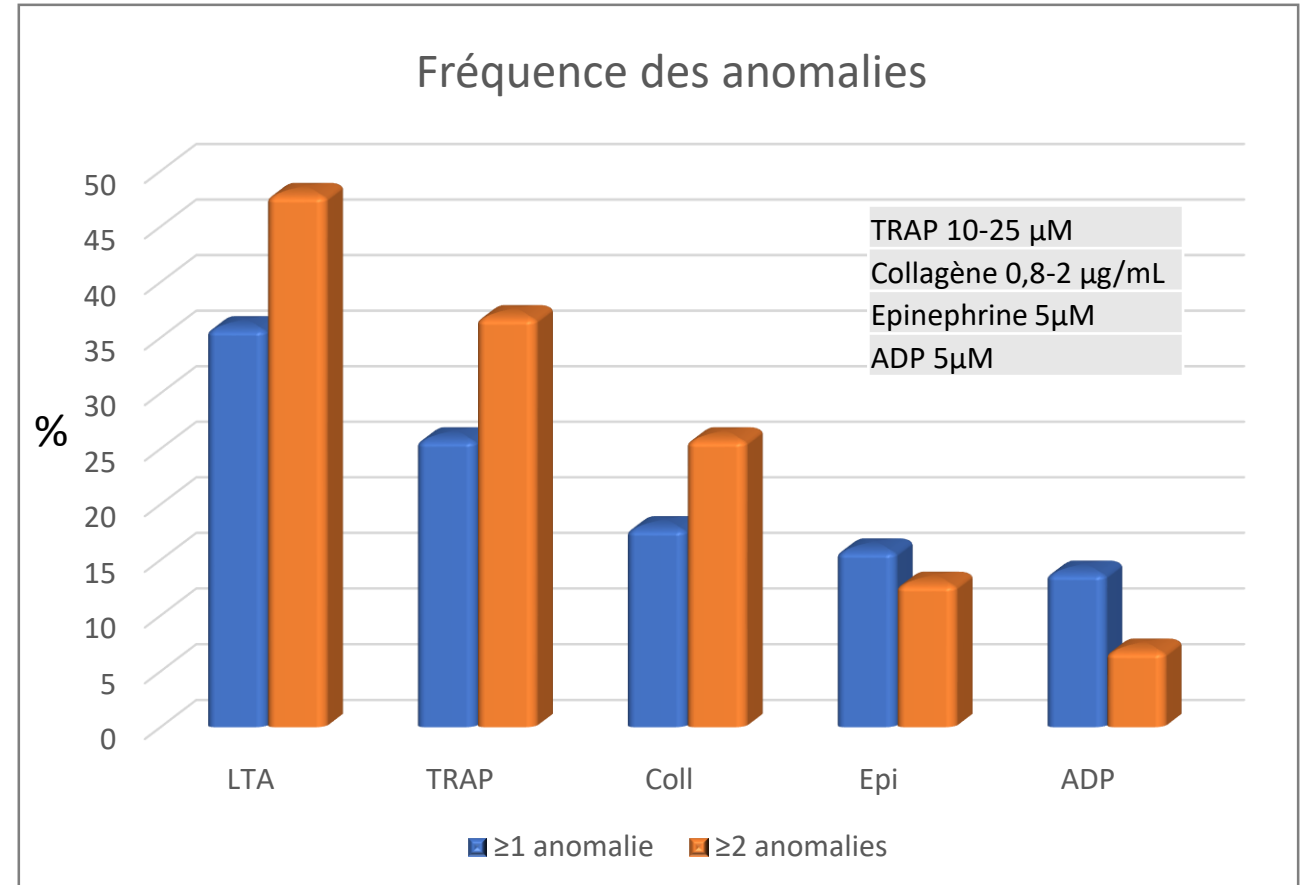
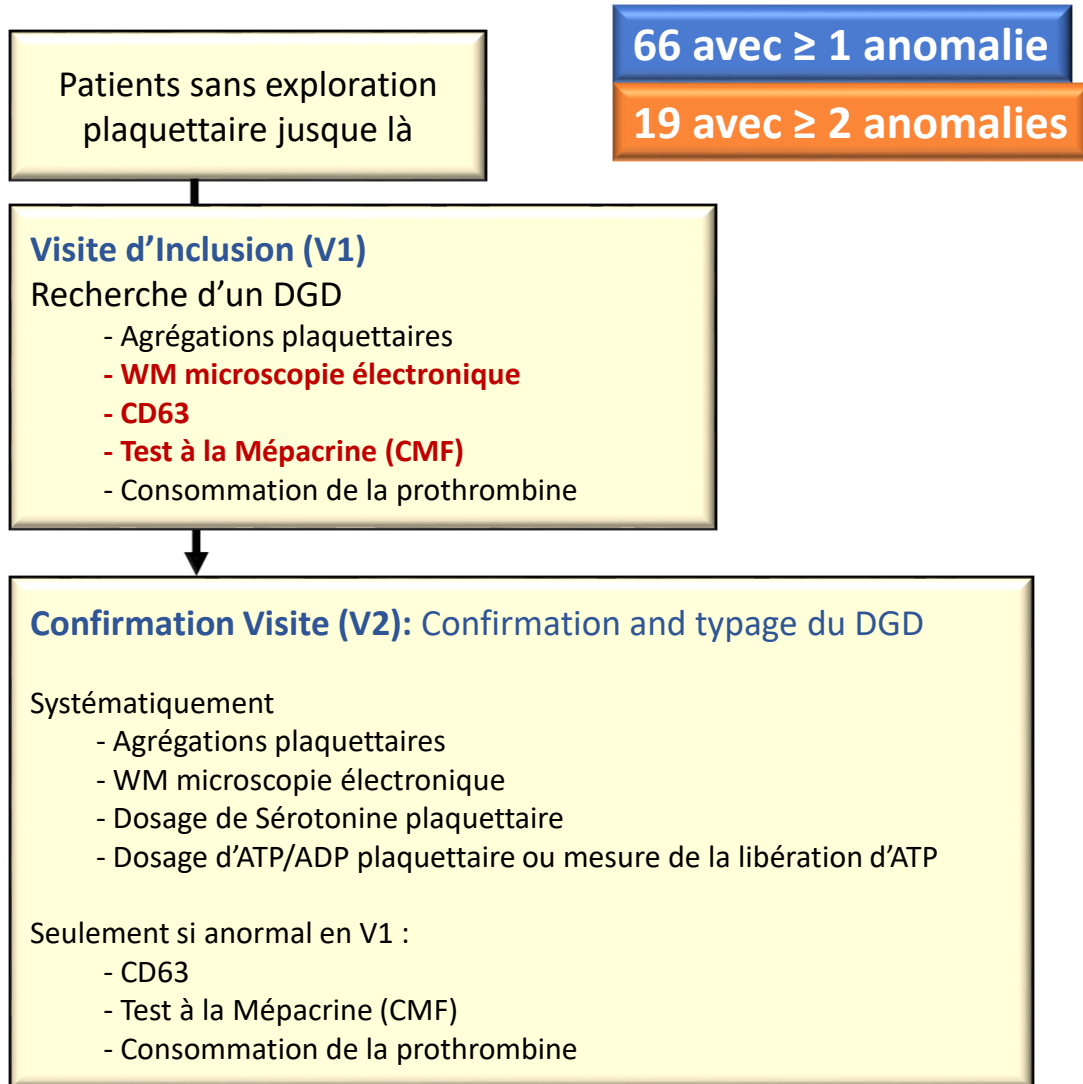
**2,7** [2,2-3,5] et **3,1** [2,5-4,5]

**23%**[13-33] et **20%** [17-24]

## Mépacrine

- rarement isolément anormal

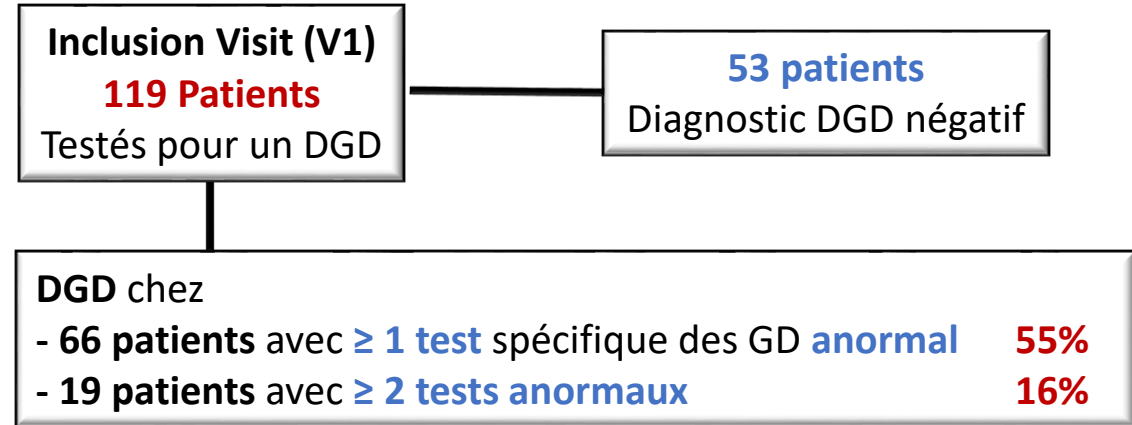
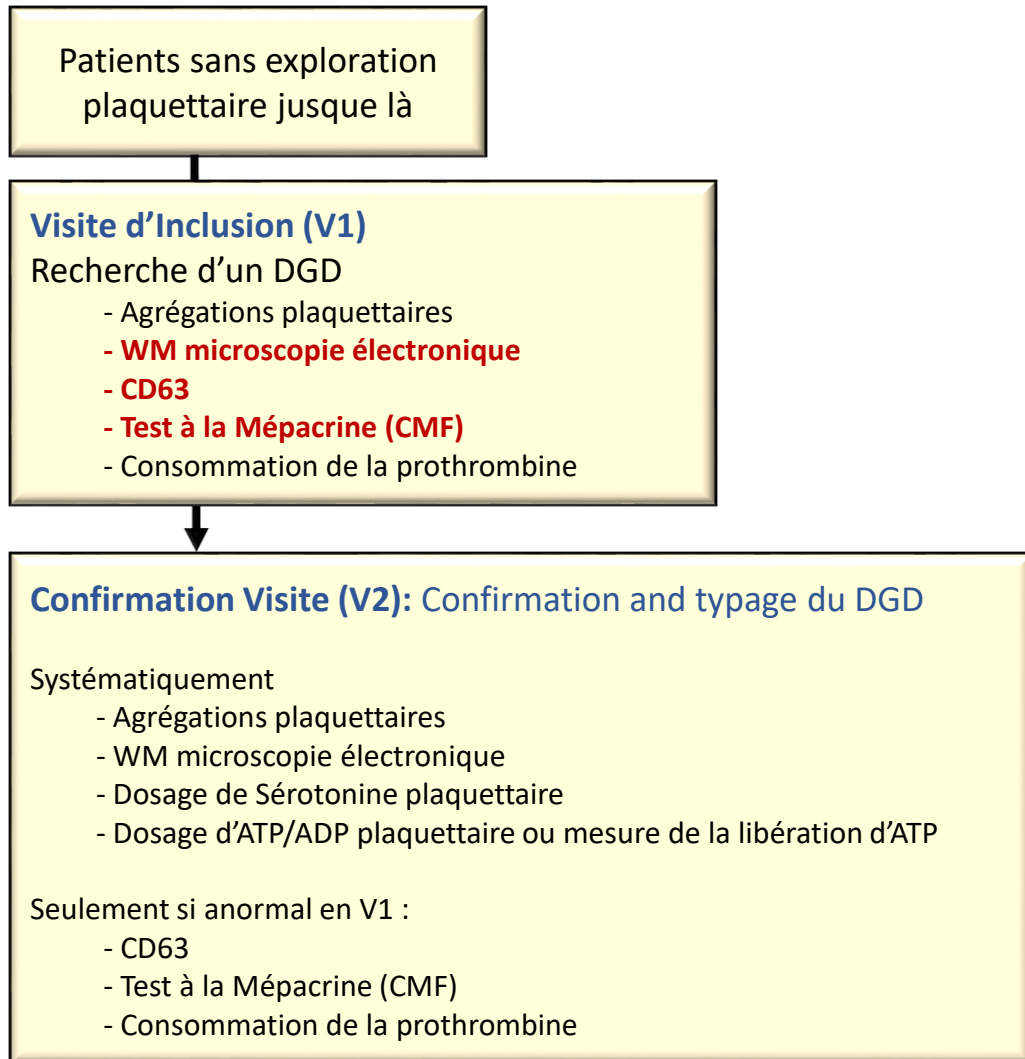
# Résultats: Fréquence des anomalies des tests associés



## Agrégations Plaquettaires

- **Normal** dans **plus de 50%** des cas
- Anomalie les plus fréquentes: **TRAP** puis **collagène**

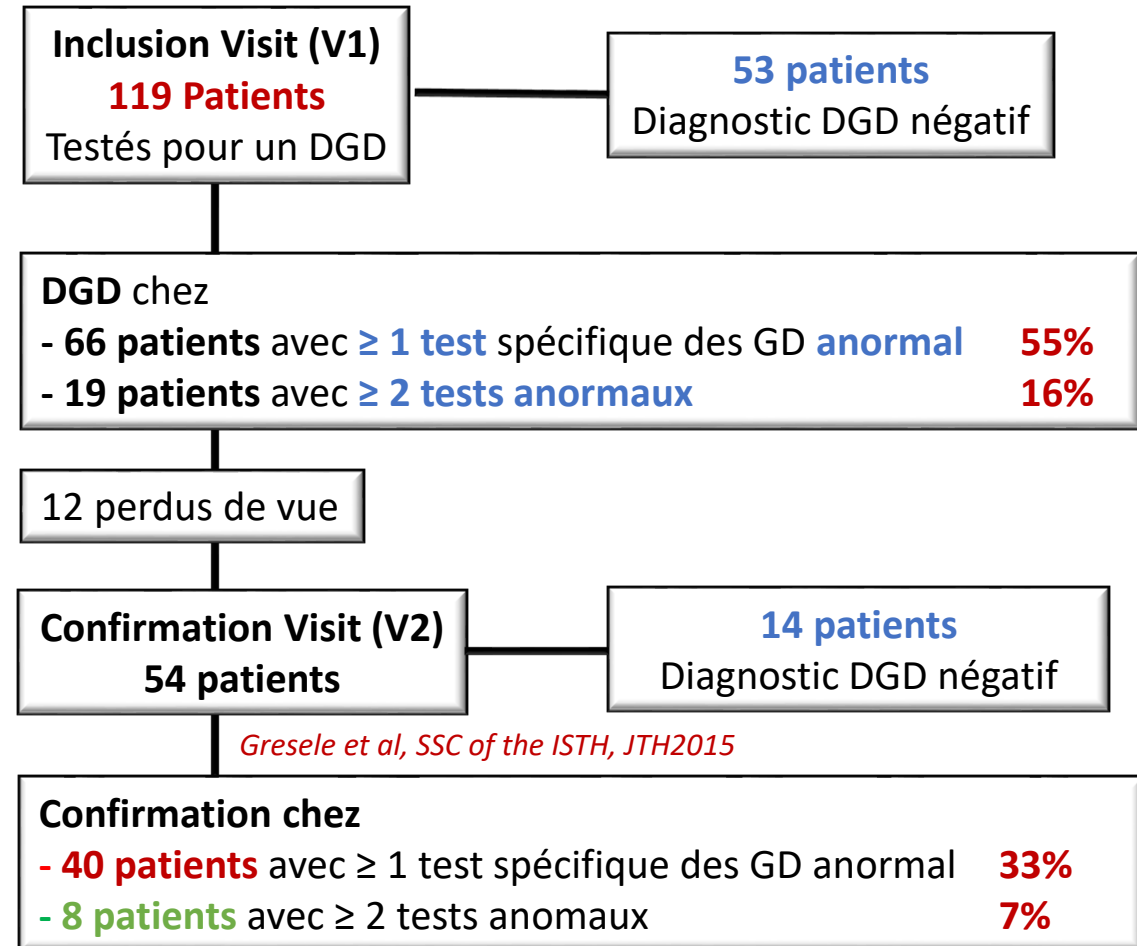
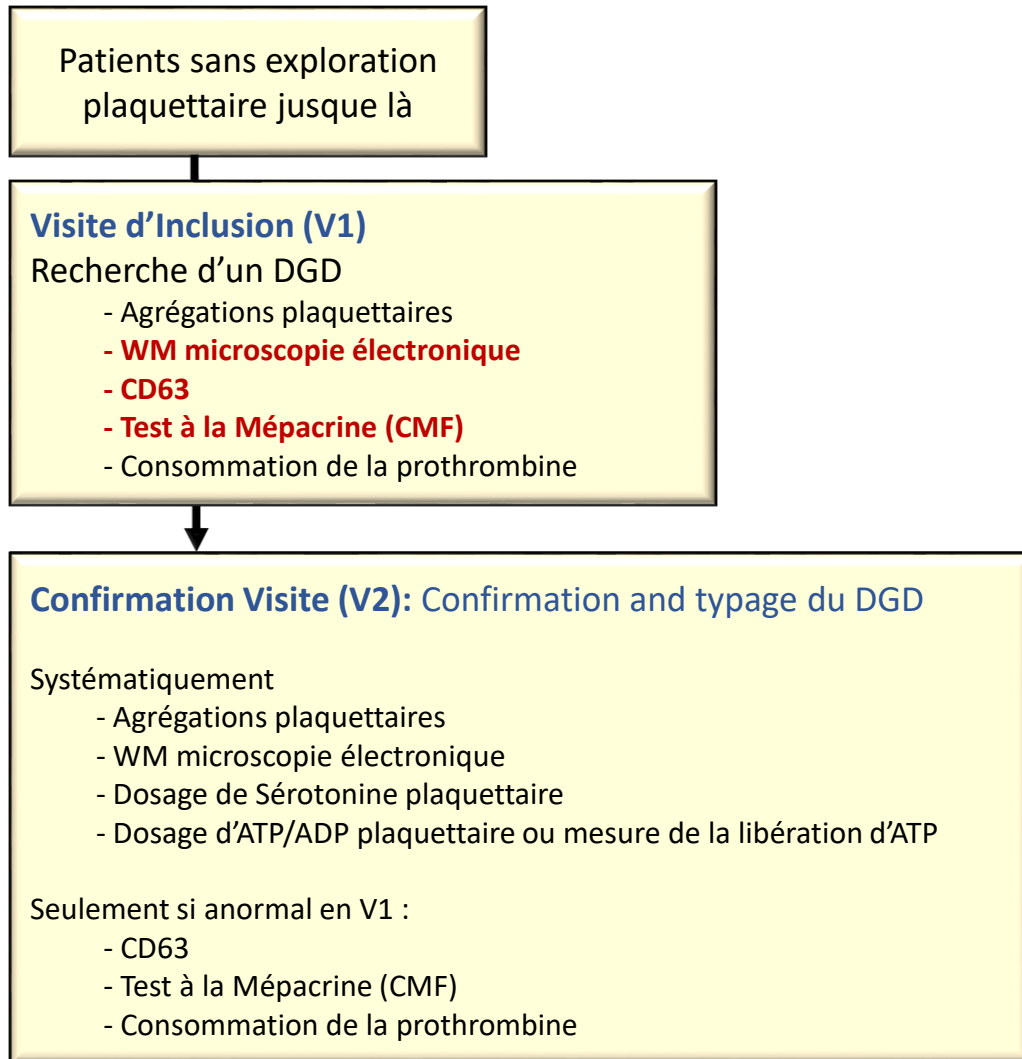
# Résultats: Prévalence des DGD



**Recommandation :** Confirmation des anomalies au cours d'une seconde visite

*Gresele et al, SSC of the ISTH, JTH2015*

# Résultats: Prévalence des DGD



# Résultats: Prévalence des DGD

## Prévalence dans l'étude AGRAD :

**33%** si au moins 1 anomalie

**7%** si au moins 2 anomalies

## Prévalence dans la littérature:

**15 à 23%** des patients adressés  
en consultation maladies hémorragiques

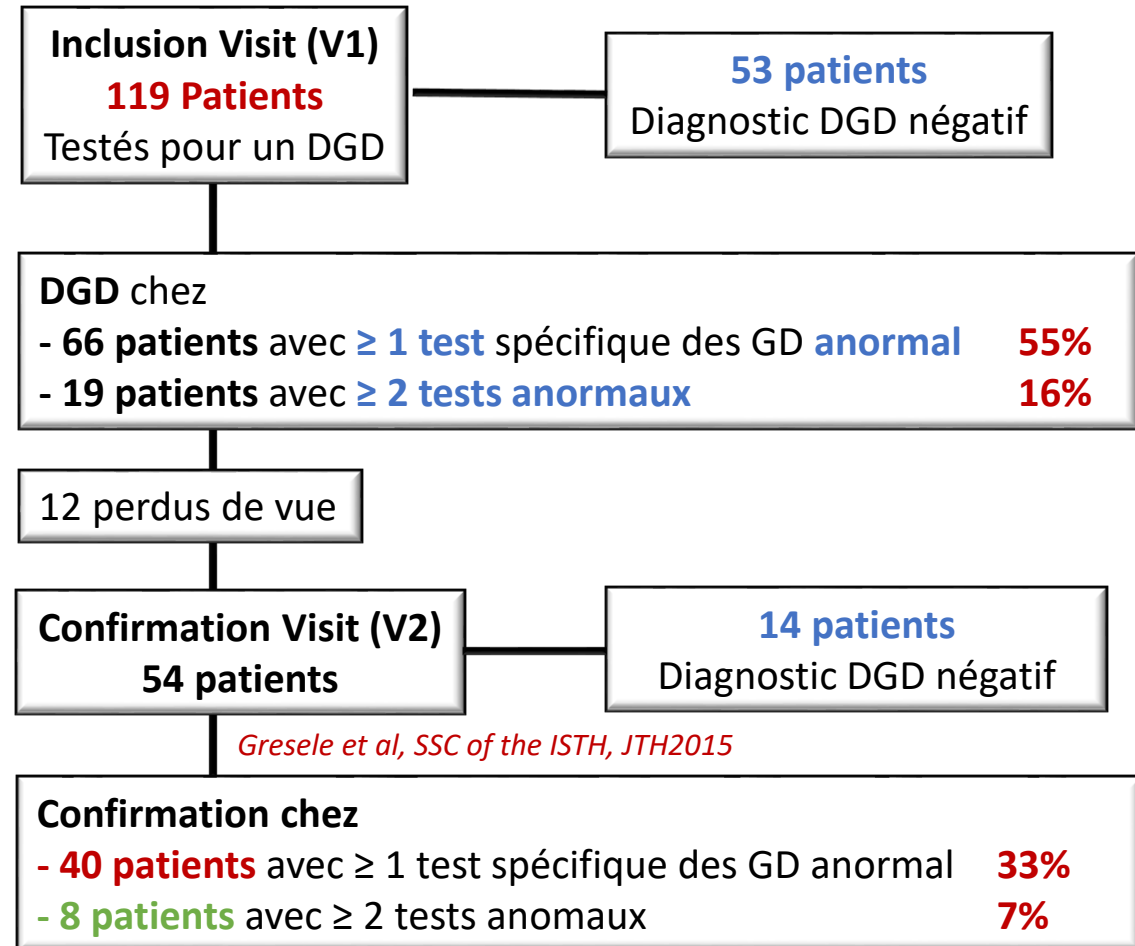
*Quiroga et al, Haematologiaca 2007*

*Nieuwenhuis et al, blood 1987*

*Hayward et al, JTH 2009*

## Pour définir un DGD

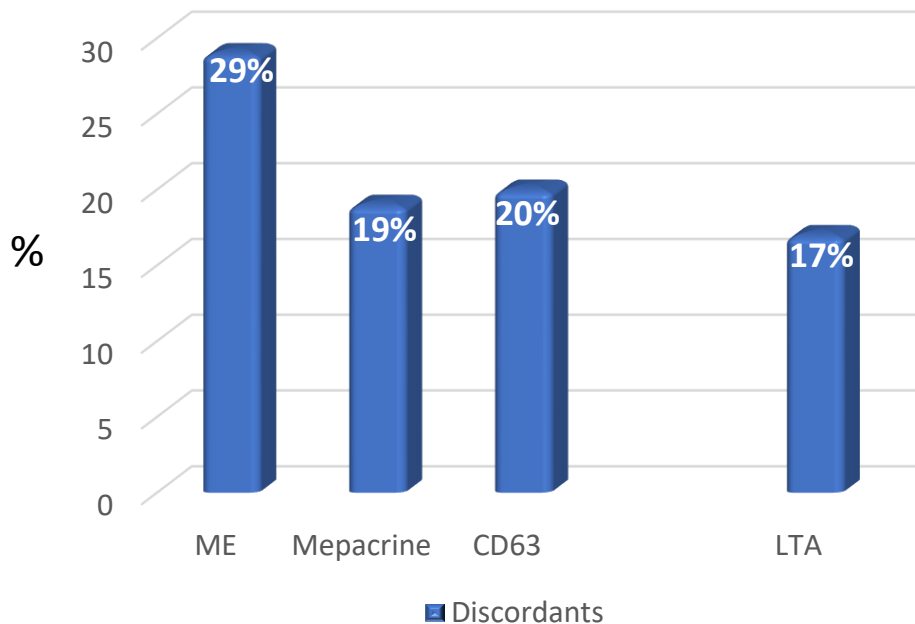
- Nombre de tests anormaux?
- Nature des tests utilisés (Sérotonine? ADP?...)



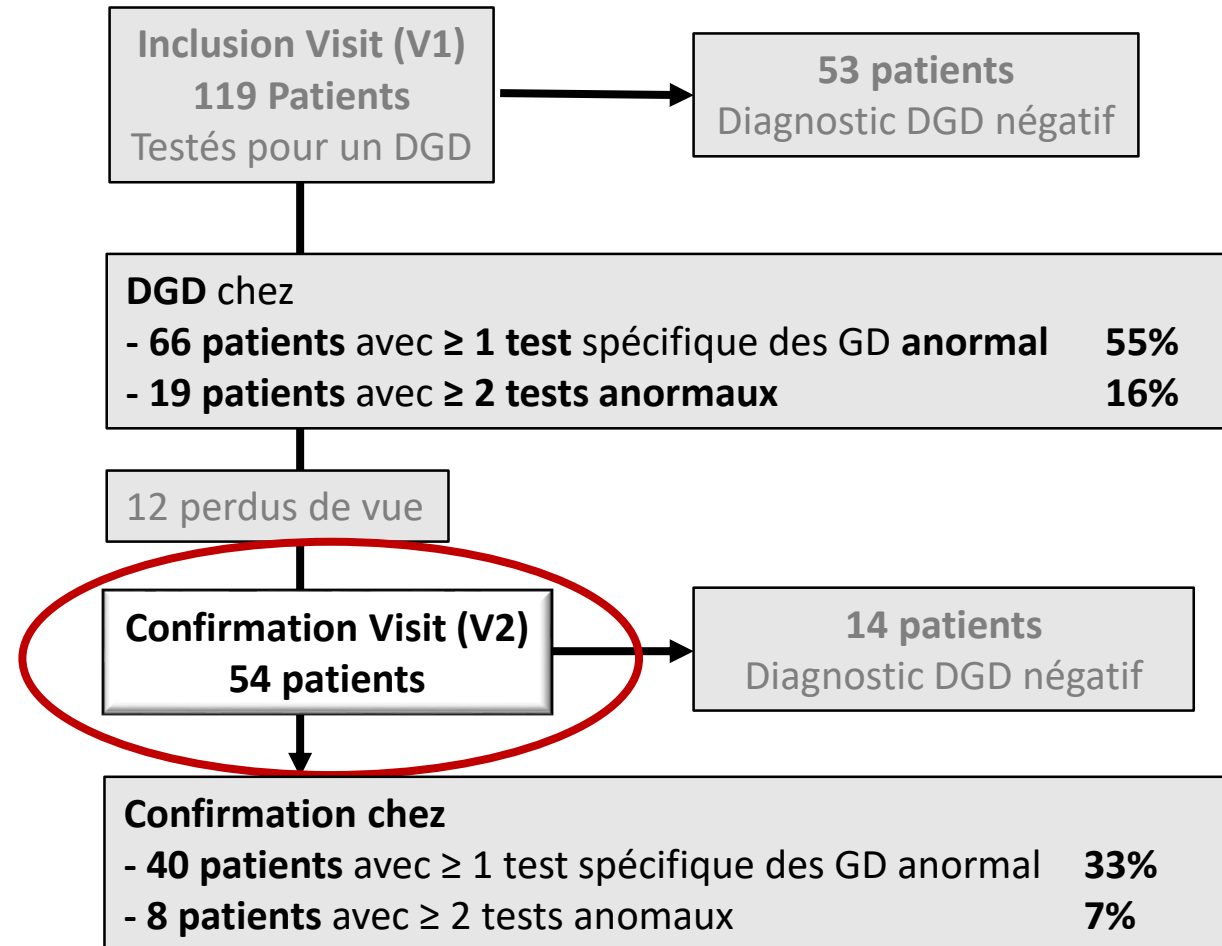
# Résultats: Concordance des tests

Comparaison des résultats des tests réalisés en V1 et en V2 chez 54 patients

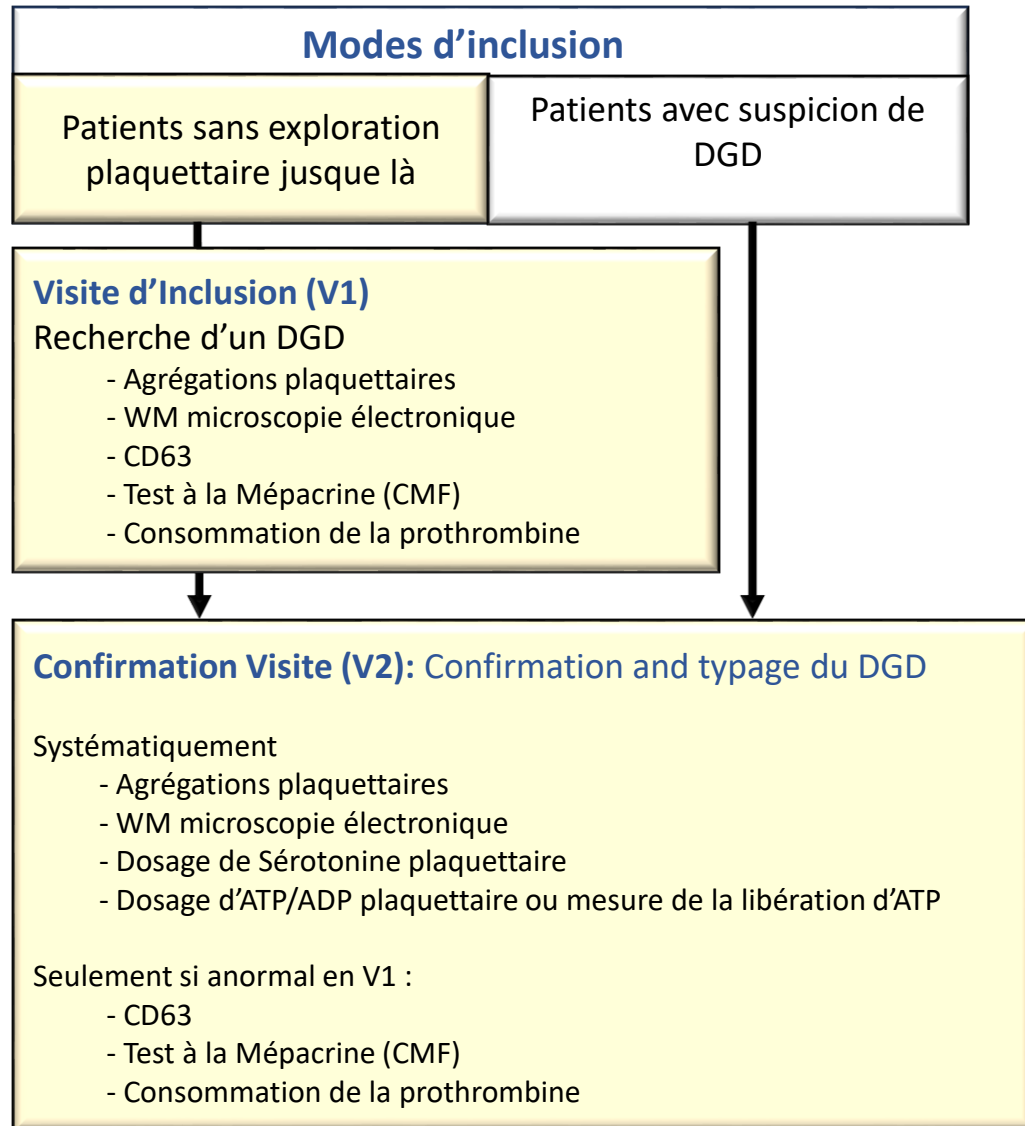
## Discordances



Normalisation ou apparition d'anomalies

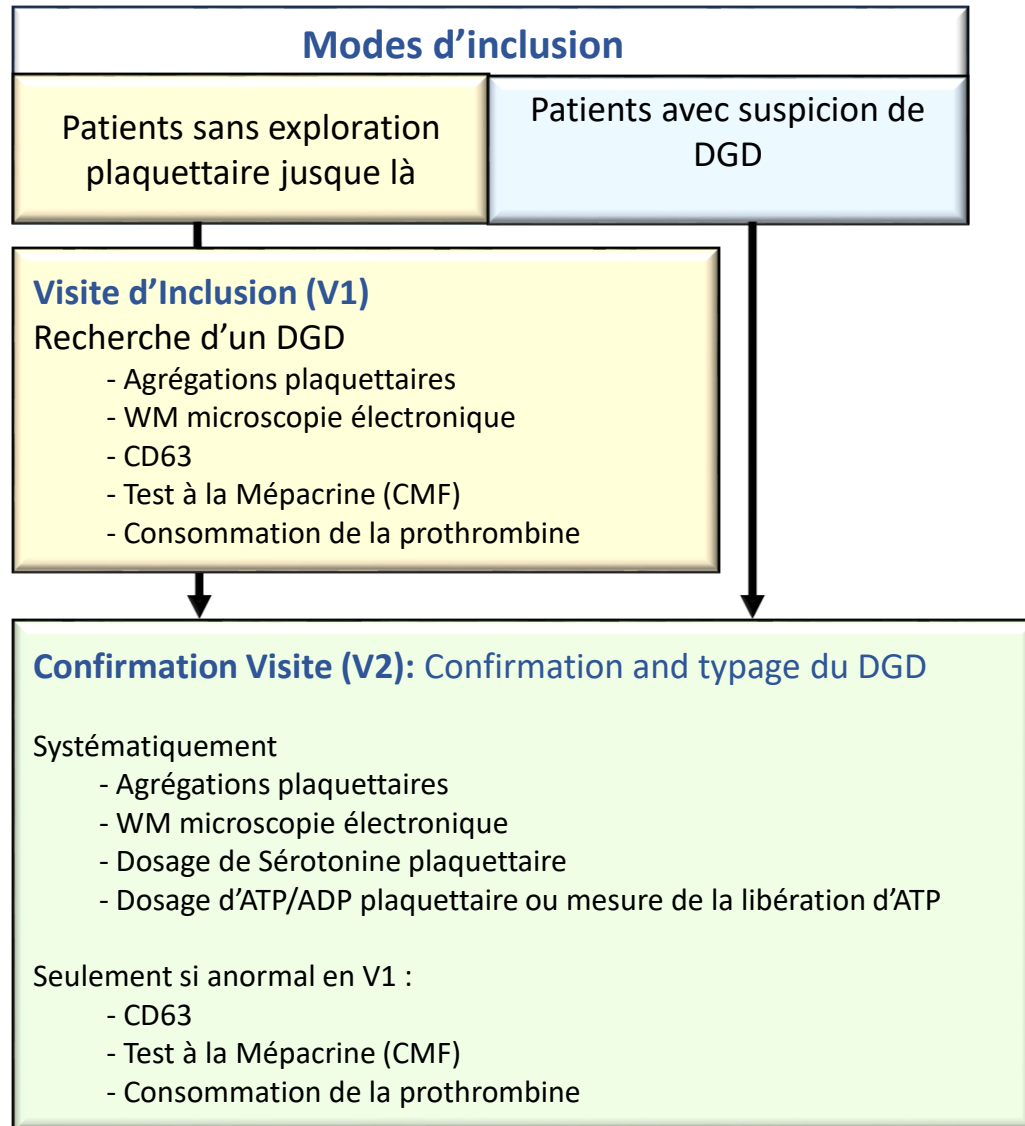


# Typage des anomalies des granules denses



**119 patients inclus en V1**

# Typage des anomalies des granules denses



**119 patients inclus en V1**

**46 patients inclus en V2**

**Total 165 patients inclus**

# Typage des anomalies des granules denses

## Au total

**93** patients avec DGD négatif

**70** patients avec 1 seul test GD anormal

**19** patients avec  $\geq 2$  tests GD anormaux

**DGD-neg**

**DGD-Pos $\geq 1$**

**GDG-Pos $\geq 2$**

## Inclusion Visit (V1)

**119 Patients**

Testés pour un DGD

**53 patients**

Diagnostic DGD négatif

## DGD chez

- **66 patients** avec  $\geq 1$  test spécifique des GD anormal
- **19 patients** avec  $\geq 2$  tests anormaux

12 perdus de vue

## Visite de Confirmation (V2)

**54 patients**

**14 patients**

Diagnostic DGD négatif

## Confirmation chez

- **40 patients** avec  $\geq 1$  test spécifique des GD anormal
- **8 patients** avec  $\geq 2$  tests anormaux

## Inclusion Visite de Confirmation (V2)

**46 patients**

**16 patients**

Diagnostic DGD négatif

## Confirmation chez

- **30 patients** avec  $\geq 1$  test spécifique des GD anormal
- **11 patients** avec  $\geq 2$  tests anormaux

- **51 patients** avec 1 seul test spécifique des GD anormal
- **19 patients** avec  $\geq 2$  tests anormaux

# Comparaison des patients avec 1 ou $\geq 2$ anomalies des granules denses

## Au total

93 patients avec DGD négatif

70 patients avec 1 seul test GD anormal

19 patients avec  $\geq 2$  tests GD anormaux

DGD-neg

DGD-Pos $\geq 1$

DGD-Pos $\geq 2$

## Les 3 groupes sont comparables en

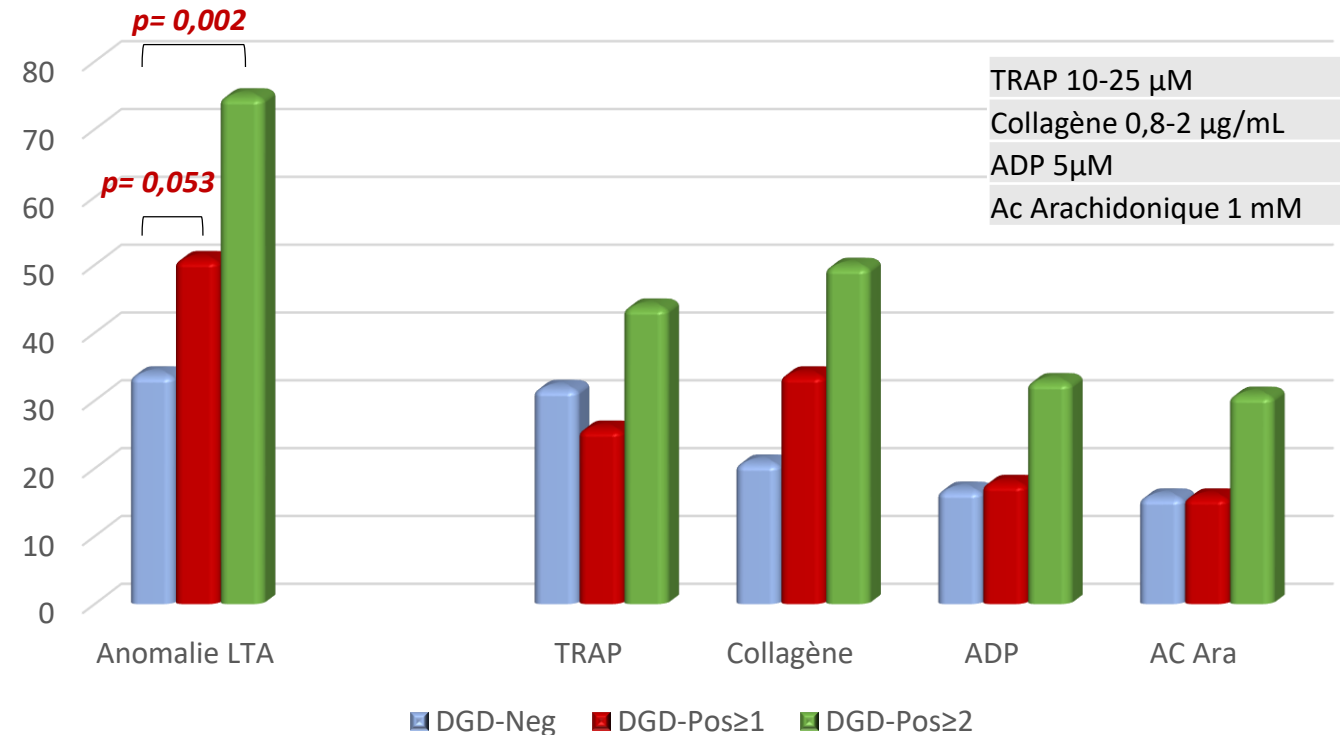
- Age
- Sexe
- Histoire familiale
- Patients syndromique

Anomalies **LTA plus fréquentes** groupes **DGD-Pos**

## Score hémorragique

- Aucune différence  
(localisation et/ou intensité)

## Fréquence anomalies agrégation plaquettaire



# Conclusion

## Prévalence des DGD

Encore beaucoup d'inconnues et de besoin de standardisation

- Nombre de tests anormaux?
- Nature des tests utilisés (Sérotonine? ADP?...)

En pratique il est admis qu'il faut 2 tests anormaux

Car tests disponibles peu sensibles et peu spécifiques

## Profils des patients avec DGD

- Pas de différence majeure (démographique, profil hémorragique...)
- Anomalies LTA plus fréquentes

**.... Avec les limites d'une Etude en vie réelle**



# Conclusion

Received: 4 February 2022 | Accepted: 7 June 2022

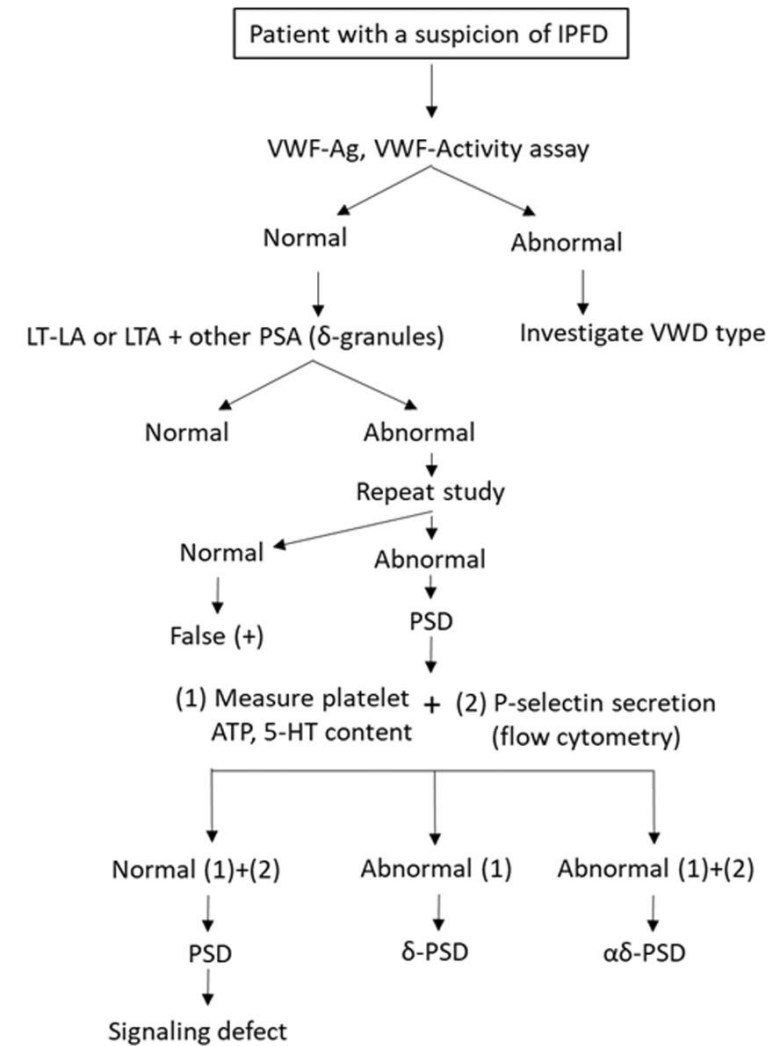
DOI: 10.1111/jth.15781

## RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES



### Expert opinion on the use of platelet secretion assay for the diagnosis of inherited platelet function disorders: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Physiology

Diego Mezzano<sup>1</sup> | Paul Harrison<sup>2</sup> | Andrew L. Frelinger III<sup>3,4</sup> | Andrew D. Mumford<sup>5</sup> | Patrizia Noris<sup>6</sup> | Marie Lordkipanidzé<sup>7,8</sup> | Paolo Gresele<sup>9</sup>



PSA: Platelet secretion Assays

# Typage des anomalies des granules denses

## Visite de confirmation

Seulement 2% anomalies de sécrétion  
98% anomalies de granules (nombre/contenu)

