

LES PLAQUETTES DE CULTURE : UNE BIOTHÉRAPIE D'AVENIR POUR DES IMPASSES THÉRAPEUTIQUES



Catherine Strassel

Chercheuse EFS GEST, Strasbourg



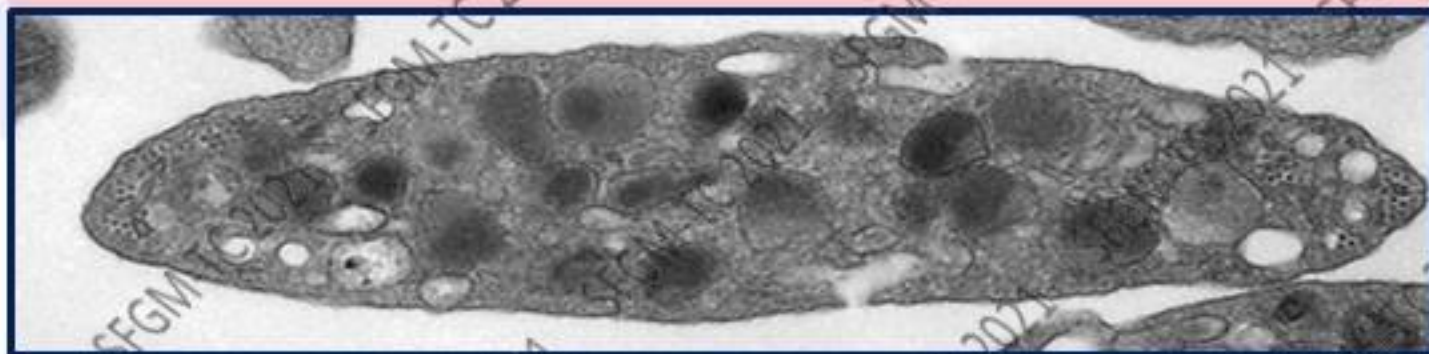
Université
de Strasbourg
Excellence University

• SOCIÉTÉ FRANCOPHONE DE GREFFE DE MOELLE ET DE
THÉRAPIE CELLULAIRE, NANCY FRANCE, 17-19 NOVEMBRE 2021

 **Inserm**
La science pour la santé
From science to health

LES PLAQUETTES SANGUINES ET LA TRANSFUSION

Prévenir et stopper les saignements



Progression tumorale

Réparation Tissulaire

Inflammation

Immunité

La plaquette

- Élément anucléé
- Derive de son précurseur médullaire : le mégacaryocyte
- Forme discoïde
- Contient des granules

Besoin en plaquettes

Situations préventives : numération plaquettaire basse ($< 20 \text{ G.L}^{-1}$, aplasie, greffe de CSH)

Situation curatives : gestes traumatiques, hémorragie déclarée (chirurgie, délivrance, autres)

Quelques chiffres sur la délivrance de concentrés plaquettaires (CP) :

300 000 CP/an soit 75 millions € (En France)

2,5 Millions de CP en Europe 375 millions €

LA DÉLIVRANCE DES CONCENTRÉS PLAQUETTAIRES SOUS-TENSION

Répondre à une demande soutenue

- Vieillesse de la population (chimiothérapie, radiothérapie, soins palliatifs...)
=>Accroissement de la demande en CP (+ recherche de CP immuno-compatibles)
- Stagnation du nombre de donneurs :
combinaison d'une mobilité plus importante de la population (difficulté de fidélisation) et du modèle altruiste sur lequel repose le don
- Durée de conservation limitée des CP : 7 js
- Aléas de collectes : Congés scolaires, Pandémie...

Répondre aux critères qualités

- Délivrer des CP indemnes de risques infectieux, inflammatoires et immunitaires

⇒ Tensions logistiques fortes pour assurer l'auto-suffisance

**Réévaluation du modèle d'approvisionnement en CP :
développement des plaquettes de culture**

DES PLAQUETTES DE CULTURE DANS QUELLES INDICATIONS?

➤ Répondre aux impasses transfusionnelles

- **Rendement transfusionnel faible** : peu ou pas d'augmentation du chiffre plaquettaire après transfusion

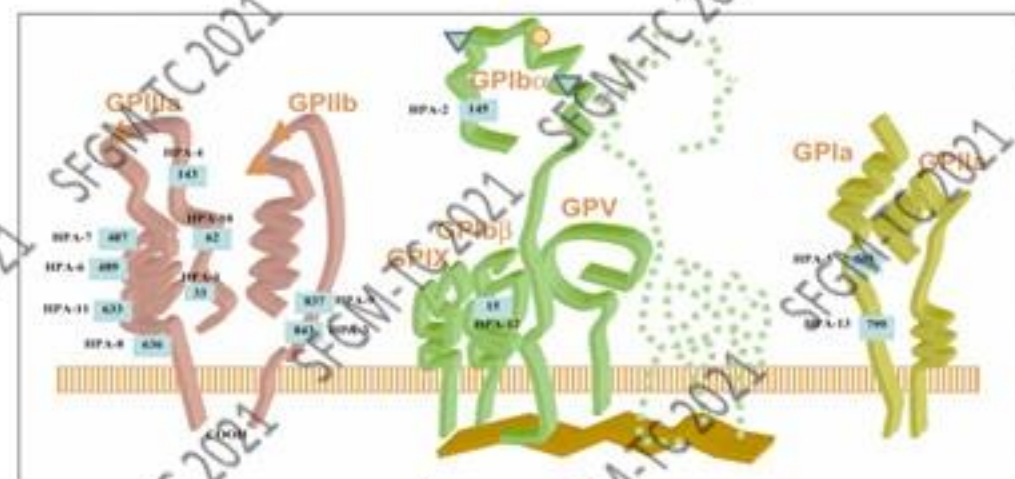
=> Destruction des plaquettes transfusées par système immunitaire

- **Après transfusions répétées de CP**
(Etats réfractaires lié à l'allo-immunisation)

- **Pendant la grossesse**
(Thrombopénie néonatale auto-immune (1/230000))

⇒ Présence d'anticorps anti-HLA de classe I et/ou anti-HPA
Epitopes allo-antigéniques génétiquement déterminés
qui provoquent une réponse allo-immune

⇒ **Demande croissante de CP phénotypes (5-20% des demandes en fonction des régions):**
Difficulté d'accès, planification des dons, coûts supplémentaires



Les complexes glycoprotéiques plaquettaire avec leurs polymorphismes
HPA : antigènes plaquettaire humains
(Rozman, P. 2002).

DES PLAQUETTES DE CULTURE DANS QUELLES INDICATIONS?

➤ Couvrir les besoins transfusionnels

Etats réfractaires : plaquettes déficientes pour HLA-I^{-/-}
Thrombopénie néo-natales : plaquettes HLA-I^{-/-} HPA1^b

⇒ Tendre vers une plaquette universelle : O-HLA-I^{-/-} HPA1^b (+constitution de banques)

➤ Intérêt des plaquettes de culture en dehors du champ transfusionnel

médiateurs immunologique,
participation à la propagation métastatique,
amplification de la réponse inflammatoire

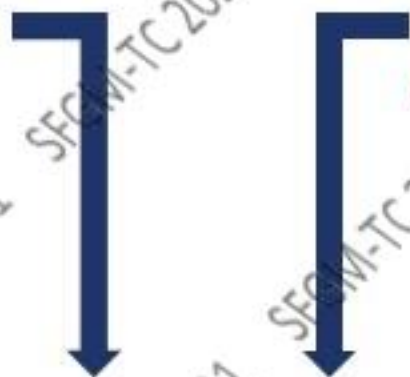
⇒ Capacité d'interaction avec des cellules cibles + Délivrance de substances sur des sites localisés

⇒ Développement de plaquettes « cargos » : Expression de molécules à visée thérapeutique
(CD11b, CD62b, CD63, CD135, CD137, CD137a, CD137b, CD137c, CD137d, CD137e, CD137f, CD137g, CD137h, CD137i, CD137j, CD137k, CD137l, CD137m, CD137n, CD137o, CD137p, CD137q, CD137r, CD137s, CD137t, CD137u, CD137v, CD137w, CD137x, CD137y, CD137z, CD137aa, CD137ab, CD137ac, CD137ad, CD137ae, CD137af, CD137ag, CD137ah, CD137ai, CD137aj, CD137ak, CD137al, CD137am, CD137an, CD137ao, CD137ap, CD137aq, CD137ar, CD137as, CD137at, CD137au, CD137av, CD137aw, CD137ax, CD137ay, CD137az, CD137ba, CD137bb, CD137bc, CD137bd, CD137be, CD137bf, CD137bg, CD137bh, CD137bi, CD137bj, CD137bk, CD137bl, CD137bm, CD137bn, CD137bo, CD137bp, CD137bq, CD137br, CD137bs, CD137bt, CD137bu, CD137bv, CD137bw, CD137bx, CD137by, CD137bz, CD137ca, CD137cb, CD137cc, CD137cd, CD137ce, CD137cf, CD137cg, CD137ch, CD137ci, CD137cj, CD137ck, CD137cl, CD137cm, CD137cn, CD137co, CD137cp, CD137cq, CD137cr, CD137cs, CD137ct, CD137cu, CD137cv, CD137cw, CD137cx, CD137cy, CD137cz, CD137da, CD137db, CD137dc, CD137dd, CD137de, CD137df, CD137dg, CD137dh, CD137di, CD137dj, CD137dk, CD137dl, CD137dm, CD137dn, CD137do, CD137dp, CD137dq, CD137dr, CD137ds, CD137dt, CD137du, CD137dv, CD137dw, CD137dx, CD137dy, CD137dz, CD137ea, CD137eb, CD137ec, CD137ed, CD137ee, CD137ef, CD137eg, CD137eh, CD137ei, CD137ej, CD137ek, CD137el, CD137em, CD137en, CD137eo, CD137ep, CD137eq, CD137er, CD137es, CD137et, CD137eu, CD137ev, CD137ew, CD137ex, CD137ey, CD137ez, CD137fa, CD137fb, CD137fc, CD137fd, CD137fe, CD137ff, CD137fg, CD137fh, CD137fi, CD137fj, CD137fk, CD137fl, CD137fm, CD137fn, CD137fo, CD137fp, CD137fq, CD137fr, CD137fs, CD137ft, CD137fu, CD137fv, CD137fw, CD137fx, CD137fy, CD137fz, CD137ga, CD137gb, CD137gc, CD137gd, CD137ge, CD137gf, CD137gg, CD137gh, CD137gi, CD137gj, CD137gk, CD137gl, CD137gm, CD137gn, CD137go, CD137gp, CD137gq, CD137gr, CD137gs, CD137gt, CD137gu, CD137gv, CD137gw, CD137gx, CD137gy, CD137gz, CD137ha, CD137hb, CD137hc, CD137hd, CD137he, CD137hf, CD137hg, CD137hh, CD137hi, CD137hj, CD137hk, CD137hl, CD137hm, CD137hn, CD137ho, CD137hp, CD137hq, CD137hr, CD137hs, CD137ht, CD137hu, CD137hv, CD137hw, CD137hx, CD137hy, CD137hz, CD137ia, CD137ib, CD137ic, CD137id, CD137ie, CD137if, CD137ig, CD137ih, CD137ii, CD137ij, CD137ik, CD137il, CD137im, CD137in, CD137io, CD137ip, CD137iq, CD137ir, CD137is, CD137it, CD137iu, CD137iv, CD137iw, CD137ix, CD137iy, CD137iz, CD137ja, CD137jb, CD137jc, CD137jd, CD137je, CD137jf, CD137jg, CD137jh, CD137ji, CD137jj, CD137jk, CD137jl, CD137jm, CD137jn, CD137jo, CD137jp, CD137jq, CD137jr, CD137js, CD137jt, CD137ju, CD137jv, CD137jw, CD137jx, CD137jy, CD137jz, CD137ka, CD137kb, CD137kc, CD137kd, CD137ke, CD137kf, CD137kg, CD137kh, CD137ki, CD137kj, CD137kk, CD137kl, CD137km, CD137kn, CD137ko, CD137kp, CD137kq, CD137kr, CD137ks, CD137kt, CD137ku, CD137kv, CD137kw, CD137kx, CD137ky, CD137kz, CD137la, CD137lb, CD137lc, CD137ld, CD137le, CD137lf, CD137lg, CD137lh, CD137li, CD137lj, CD137lk, CD137ll, CD137lm, CD137ln, CD137lo, CD137lp, CD137lq, CD137lr, CD137ls, CD137lt, CD137lu, CD137lv, CD137lw, CD137lx, CD137ly, CD137lz, CD137ma, CD137mb, CD137mc, CD137md, CD137me, CD137mf, CD137mg, CD137mh, CD137mi, CD137mj, CD137mk, CD137ml, CD137mm, CD137mn, CD137mo, CD137mp, CD137mq, CD137mr, CD137ms, CD137mt, CD137mu, CD137mv, CD137mw, CD137mx, CD137my, CD137mz, CD137na, CD137nb, CD137nc, CD137nd, CD137ne, CD137nf, CD137ng, CD137nh, CD137ni, CD137nj, CD137nk, CD137nl, CD137nm, CD137nn, CD137no, CD137np, CD137nq, CD137nr, CD137ns, CD137nt, CD137nu, CD137nv, CD137nw, CD137nx, CD137ny, CD137nz, CD137oa, CD137ob, CD137oc, CD137od, CD137oe, CD137of, CD137og, CD137oh, CD137oi, CD137oj, CD137ok, CD137ol, CD137om, CD137on, CD137oo, CD137op, CD137oq, CD137or, CD137os, CD137ot, CD137ou, CD137ov, CD137ow, CD137ox, CD137oy, CD137oz, CD137pa, CD137pb, CD137pc, CD137pd, CD137pe, CD137pf, CD137pg, CD137ph, CD137pi, CD137pj, CD137pk, CD137pl, CD137pm, CD137pn, CD137po, CD137pp, CD137pq, CD137pr, CD137ps, CD137pt, CD137pu, CD137pv, CD137pw, CD137px, CD137py, CD137pz, CD137qa, CD137qb, CD137qc, CD137qd, CD137qe, CD137qf, CD137qg, CD137qh, CD137qi, CD137qj, CD137qk, CD137ql, CD137qm, CD137qn, CD137qo, CD137qp, CD137qq, CD137qr, CD137qs, CD137qt, CD137qu, CD137qv, CD137qw, CD137qx, CD137qy, CD137qz, CD137ra, CD137rb, CD137rc, CD137rd, CD137re, CD137rf, CD137rg, CD137rh, CD137ri, CD137rj, CD137rk, CD137rl, CD137rm, CD137rn, CD137ro, CD137rp, CD137rq, CD137rr, CD137rs, CD137rt, CD137ru, CD137rv, CD137rw, CD137rx, CD137ry, CD137rz, CD137sa, CD137sb, CD137sc, CD137sd, CD137se, CD137sf, CD137sg, CD137sh, CD137si, CD137sj, CD137sk, CD137sl, CD137sm, CD137sn, CD137so, CD137sp, CD137sq, CD137sr, CD137ss, CD137st, CD137su, CD137sv, CD137sw, CD137sx, CD137sy, CD137sz, CD137ta, CD137tb, CD137tc, CD137td, CD137te, CD137tf, CD137tg, CD137th, CD137ti, CD137tj, CD137tk, CD137tl, CD137tm, CD137tn, CD137to, CD137tp, CD137tq, CD137tr, CD137ts, CD137tt, CD137tu, CD137tv, CD137tw, CD137tx, CD137ty, CD137tz, CD137ua, CD137ub, CD137uc, CD137ud, CD137ue, CD137uf, CD137ug, CD137uh, CD137ui, CD137uj, CD137uk, CD137ul, CD137um, CD137un, CD137uo, CD137up, CD137uq, CD137ur, CD137us, CD137ut, CD137uu, CD137uv, CD137uw, CD137ux, CD137uy, CD137uz, CD137va, CD137vb, CD137vc, CD137vd, CD137ve, CD137vf, CD137vg, CD137vh, CD137vi, CD137vj, CD137vk, CD137vl, CD137vm, CD137vn, CD137vo, CD137vp, CD137vq, CD137vr, CD137vs, CD137vt, CD137vu, CD137vv, CD137vw, CD137vx, CD137vy, CD137vz, CD137wa, CD137wb, CD137wc, CD137wd, CD137we, CD137wf, CD137wg, CD137wh, CD137wi, CD137wj, CD137wk, CD137wl, CD137wm, CD137wn, CD137wo, CD137wp, CD137wq, CD137wr, CD137ws, CD137wt, CD137wu, CD137wv, CD137ww, CD137wx, CD137wy, CD137wz, CD137xa, CD137xb, CD137xc, CD137xd, CD137xe, CD137xf, CD137xg, CD137xh, CD137xi, CD137xj, CD137xk, CD137xl, CD137xm, CD137xn, CD137xo, CD137xp, CD137xq, CD137xr, CD137xs, CD137xt, CD137xu, CD137xv, CD137xw, CD137xx, CD137xy, CD137xz, CD137ya, CD137yb, CD137yc, CD137yd, CD137ye, CD137yf, CD137yg, CD137yh, CD137yi, CD137yj, CD137yk, CD137yl, CD137ym, CD137yn, CD137yo, CD137yp, CD137yq, CD137yr, CD137ys, CD137yt, CD137yu, CD137yv, CD137yw, CD137yx, CD137yy, CD137yz, CD137za, CD137zb, CD137zc, CD137zd, CD137ze, CD137zf, CD137zg, CD137zh, CD137zi, CD137zj, CD137zk, CD137zl, CD137zm, CD137zn, CD137zo, CD137zp, CD137zq, CD137zr, CD137zs, CD137zt, CD137zu, CD137zv, CD137zw, CD137zx, CD137zy, CD137zz)

LES PRÉREQUIS À LA PRODUCTION DE PLAQUETTES DE CULTURE

Plaquettes Universelles

Plaquettes « Cargo »
(expression de molécules thérapeutiques)



Production industrielle des plaquettes de culture

Plaquettes produites à la demande à partir d'une source inépuisable
=> immortalisation d'un progéniteur MK immunocompatible

Plaquettes fonctionnelles en quantité suffisante (développement d'un bioreacteur+ dispositif efficient de libération de plaquettes)

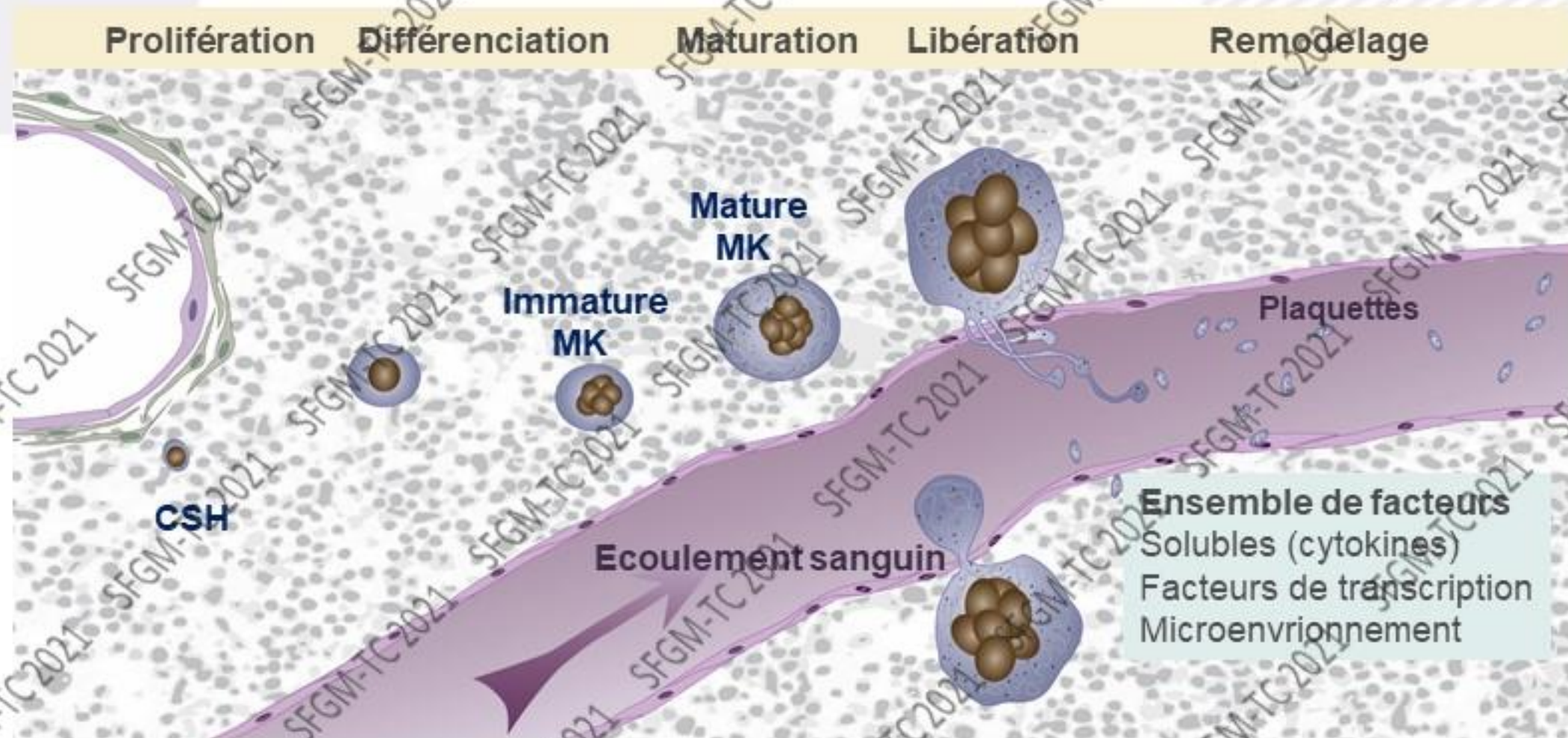
Production à coût raisonnable en adéquation avec le service médical rendu



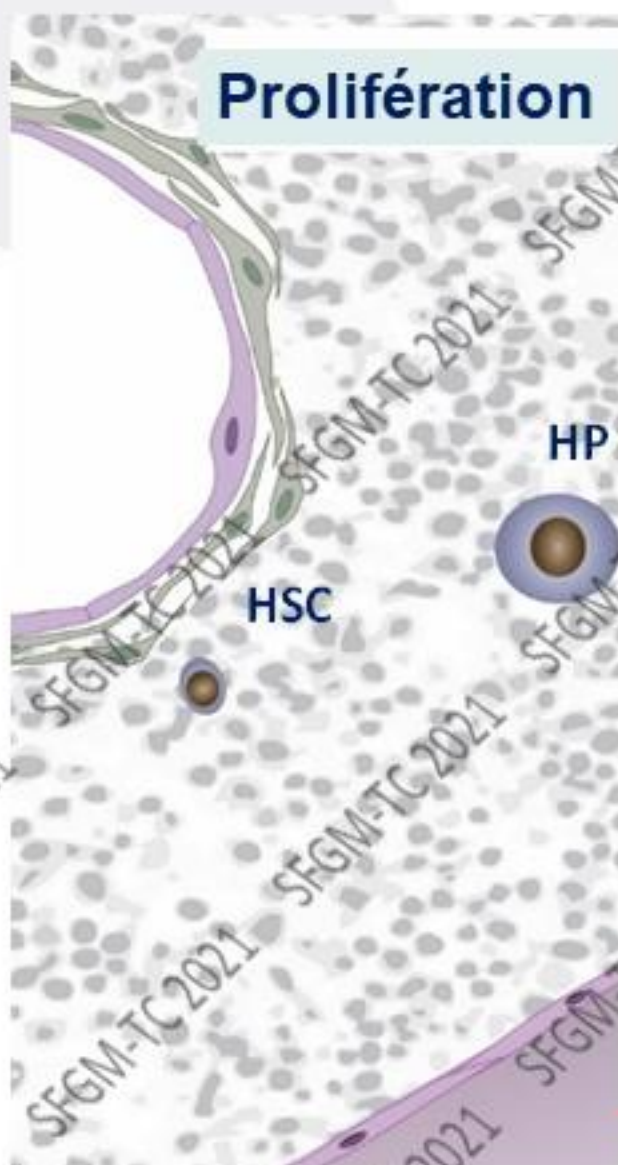
Comprendre les étapes de formation des plaquettes pour produire des plaquettes de culture

LA MEGACARYOPOÏÈSE : UNE PRODUCTION QUOTIDIENNE DE $2 \cdot 10^{11}$ PLAQUETTES

Production de plaquette de culture : de la recherche fondamentale à ses applications par itérations



AMÉLIORER L'EXPANSION DES CELLULES « SOURCES »



○ Les différentes sources de cellules

Progéniteurs hématopoïétiques CD34+

- **Avantages :** Différenciation efficace
Rdt plts/MK > Rdt iPS
- **Inconvénients :** Mobilisation du donneur
Prolifération faible
Cellules primaires

• **Alternative :** **iMK** (pas de master cell bank disponible : en développement à l'EFS)

Cellules souches pluripotentes induites : iPS

- **Avantages :** Source inépuisable/ **Prolifération++**
- **Inconvénients :** Efficacité de reprogrammation
Rendement Plts/MK : faible
Modification du génome

• **Alternative :** **iMK => c-MYC+ BMI1, BCL-XL//Surexpression GATA-1, FLI1 et TAL1**

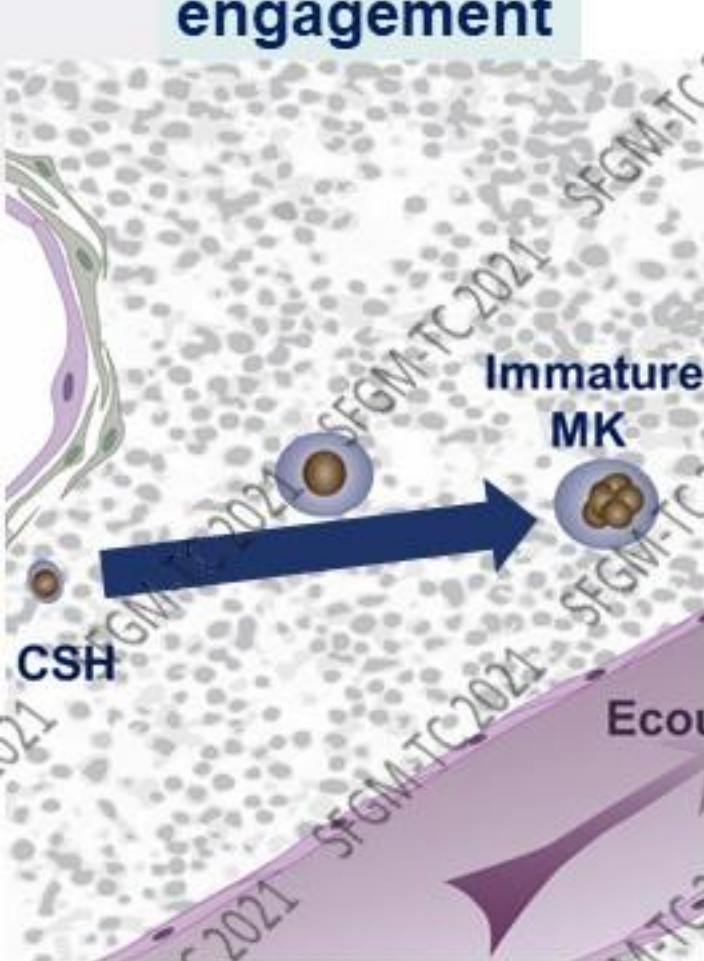
(Nakamura et al, 2014, Morawa et al, 2016)

iPS HLA-1KO => plts universelles (Lippert et al, 2015)

FAVORISER L'ENGAGEMENT ET LA MATURATION DES CELLULES SOURCES VERS LES MÉGACARYOCYTES

engagement

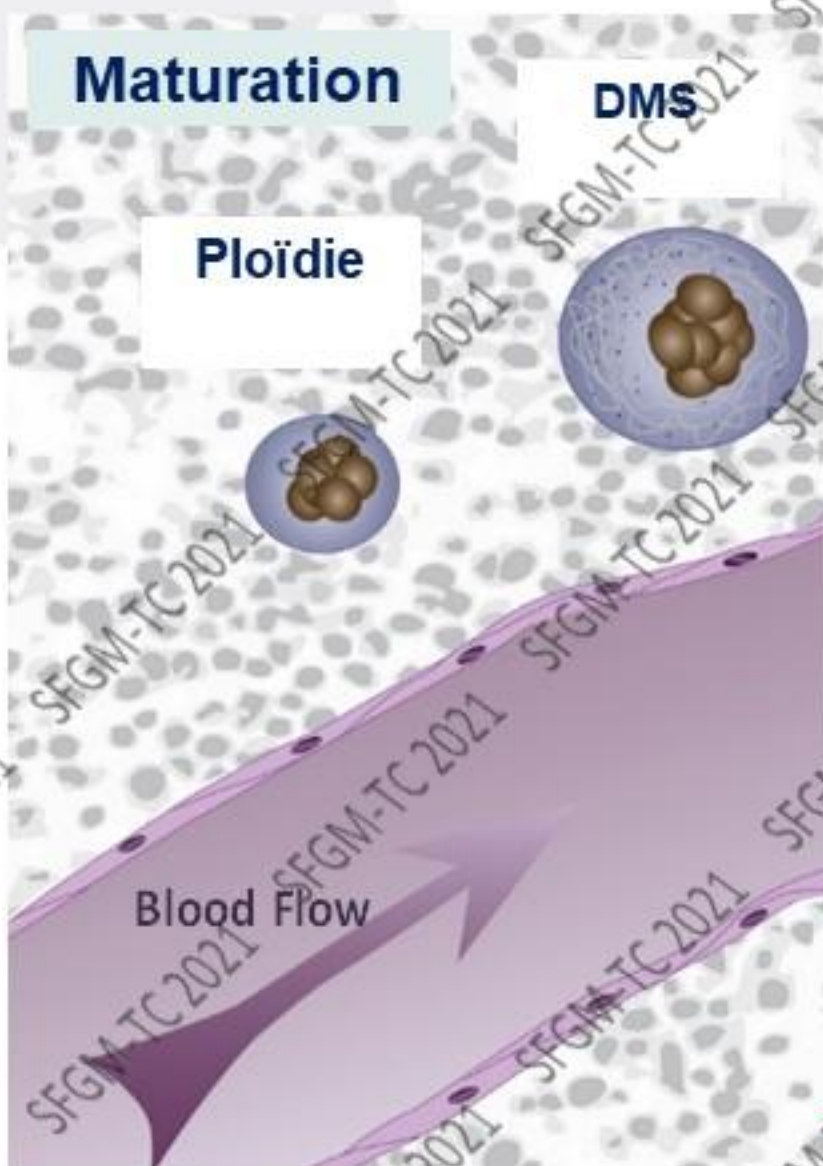
Des cocktails de différenciation



Cell source	Medium	Cytokines	Timeline	Reference
CD34+ progenitor cells from peripheral blood	supplemented IMDM serum-free liquid suspension culture medium	Meg-CSA (natural cytokines contained in protein fraction of aplastic canine serum) IL-4, IL-3, TPO	-12-14 days	Mazur et al., 1990 (41)
	supplemented IMDM	Flt-3-L, IL-3, TPO	-12 days	Guerrero et al., 1995 (31)
	supplemented IMDM	Flt-3-L, IL-3, TPO	-21 day	Figueiredo et al., 2010 (33)
CD34+ progenitor cells from cord blood	supplemented serum-free IMDM	TPO	-14 days	Tao et al., 1999 (34)
	supplemented serum-free IMDM	SCF, Flt-3-L, IL-6, TPO	-17 days	Prouteau et al., 2003 (40)
	SRM	TPO	-12 days	Pandolfo et al., 2017 (35)
CD34+ progenitor cells from bone marrow	supplemented serum-free IMDM serum-free liquid culture system medium	TPO SCF, IL-3, IL-6, G-CSF, TPO	-21 days	Tao et al., 1999 (34)
	supplemented DMEM with addition of hirudin or heparin	TPO	-14 days	Gehling et al., 1997 (36)
	supplemented DMEM with addition of hirudin or heparin	TPO	-5 days	Strassel et al., 2012 (51)
CD34+ progenitor cells from fetal liver	supplemented IMDM	TPO	-12 days	Ma et al., 2000 (37)
	supplemented IMDM	TPO	-5 days	Schulze et al., 2016 (38)
	supplemented DMEM	TPO	-4 days	Vijey et al., 2016 (38)
Embryonic stem cells (ESCs)	supplemented DMEM and mEM	TPO	-8-16 days	Fernando et al., 2003 (51)
	supplemented DMEM and Ham F-12 and IMDM	VEGF, SCF, TPO	-24 days	Yokoyama et al., 2008 (45)
	supplemented serum-free Stemline II medium	SCF, IL-1, TPO	-14 days	Lu et al., 2011 (47)
Induced pluripotent stem cells (iPSCs)	supplemented mTeSR1, STEMspan-ACF, STEMdiff APEL medium	BMP-4, Flt-3 ligand, IL-3, IL-6, SCF, IL-9, TPO	-19 days	Feng et al., 2014 (50)
	supplemented feeder-free and xeno-free SRM	BMP-4, FGF-2, VEGF, IL-11, SCF, TPO/Notch	-19 days	Liu et al., 2015 (52)
	StemMACS iPSC brew XF, supplemented APEL 2 medium	BMP-4, VEGF, IL-3, SCF, TPO	-22 days	Eicke et al., 2018 (56)

Blasczyk, 2021

AMÉLIORER LES ÉTAPES DE MATURATION DES MK



○ Favoriser le ploïdie :

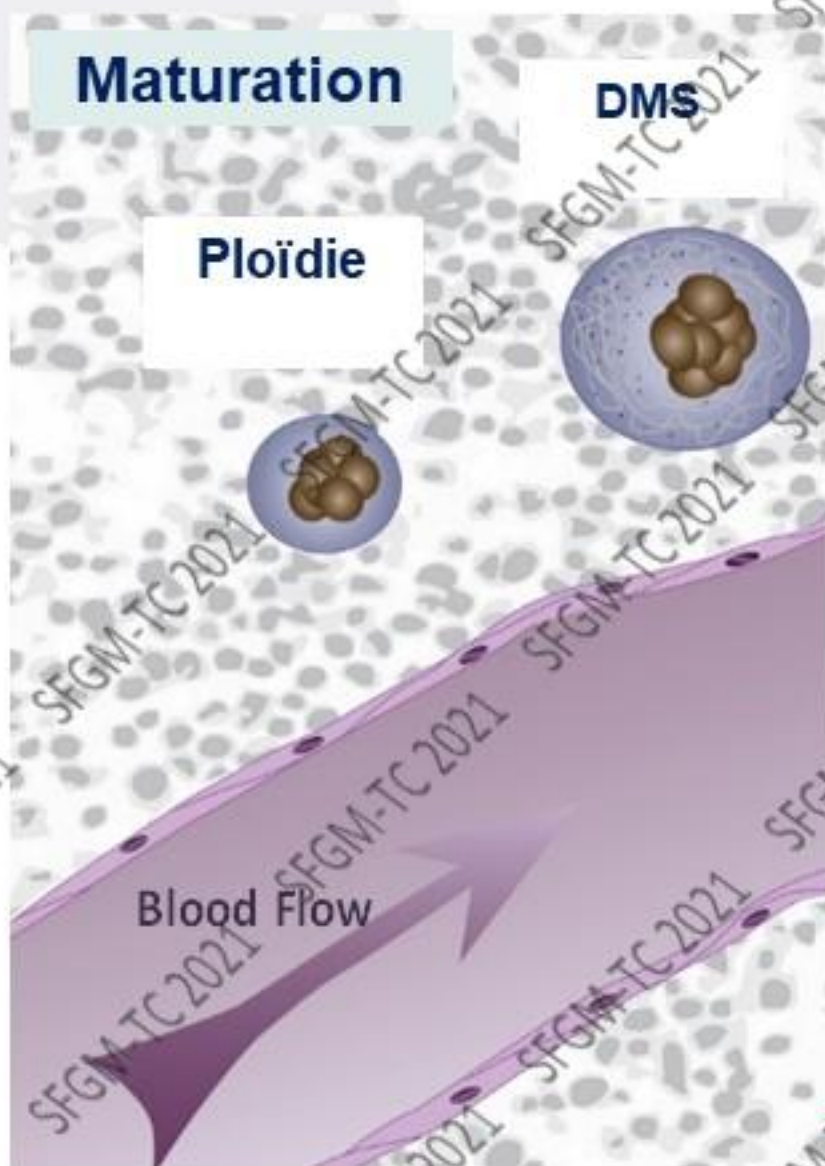
⇒ Duplication du matériel génétique, sans division de la cellule

- **Echec de la cytokinèse** : Défaut de formation de l'anneau contractile
⇒ fusion des cellules et apparition d'un noyau polylobé



Lordier et al, Blood 2008

AMÉLIORER LES ÉTAPES DE MATURATION DES MK



○ Favoriser la ploïdie :

Existence d'une corrélation entre la ploïdie et la quantité de plaquettes libérée (Maffia et al, 2012)

MK foetaux produisent moins de plaquettes que les MK adultes

Outils

Cytokines : **IL11**

Inhibiteurs des voies : **Rho/Rock...**

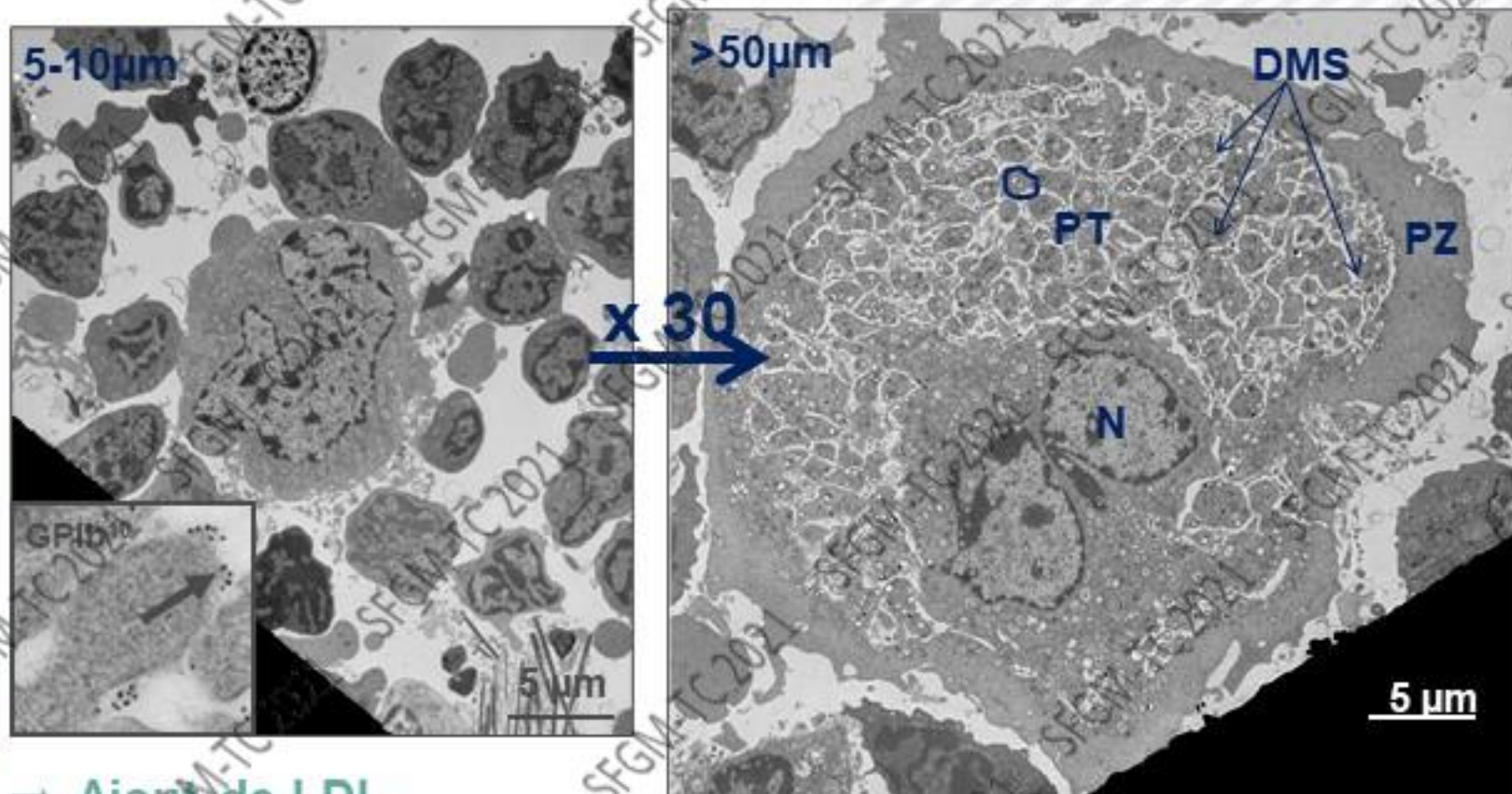
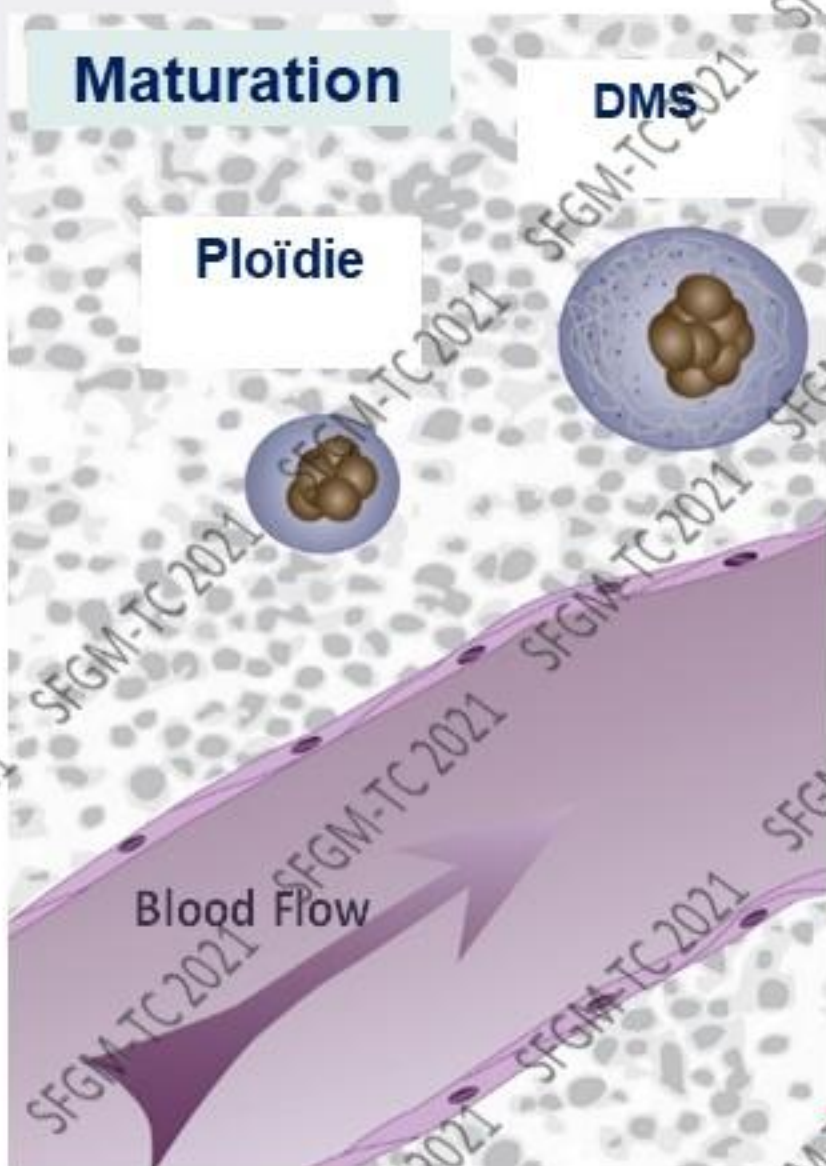
Introduction d'un **sh IGF2BP3**

RNA BP régulant la transition MK foetaux à MK adultes

(Elagib et al, JCI, 2017)

AMÉLIORER LES ÉTAPES DE MATURATION DES MK

○ La maturation du DMS : réservoir de membranes



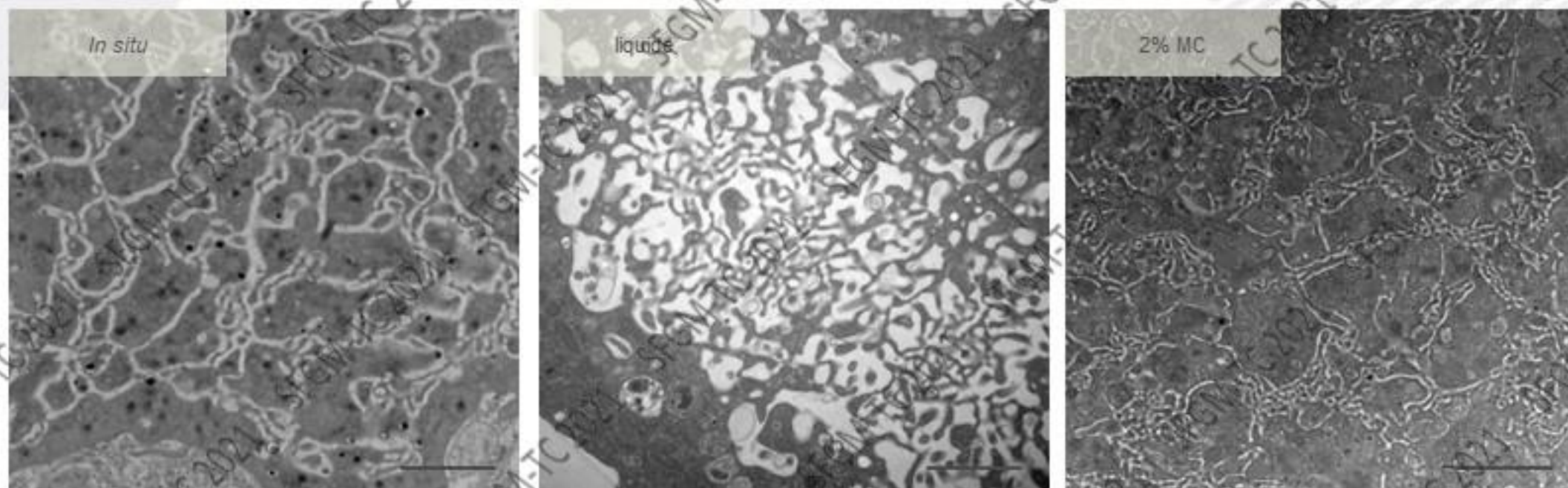
⇒ Ajout de LDL

+ mieux comprendre la synthèse des acides gras dans le MK

AMÉLIORER LES ÉTAPES DE MATURATION DES MK

○ Tenir compte du microenvironnement : la rigidité

(Aguilar et al, 2016)



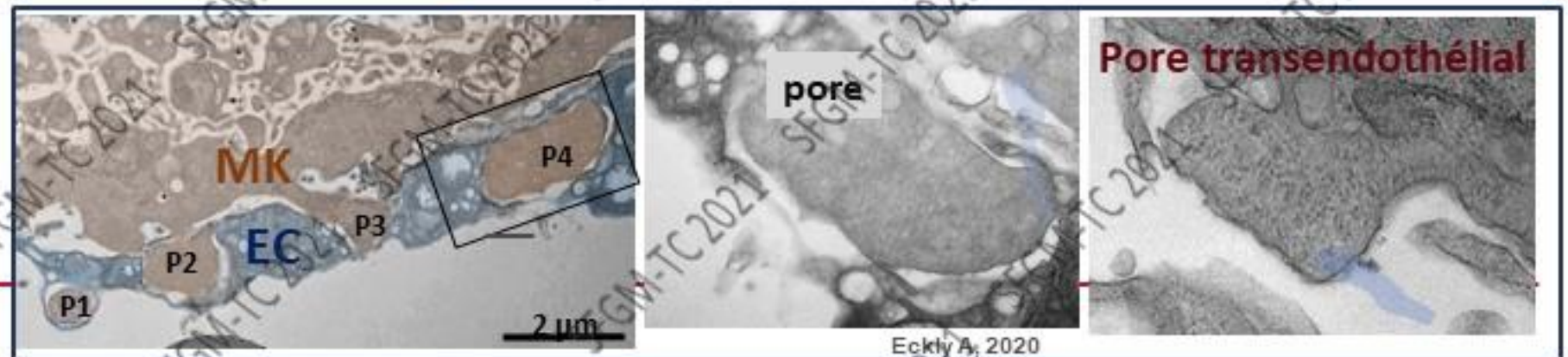
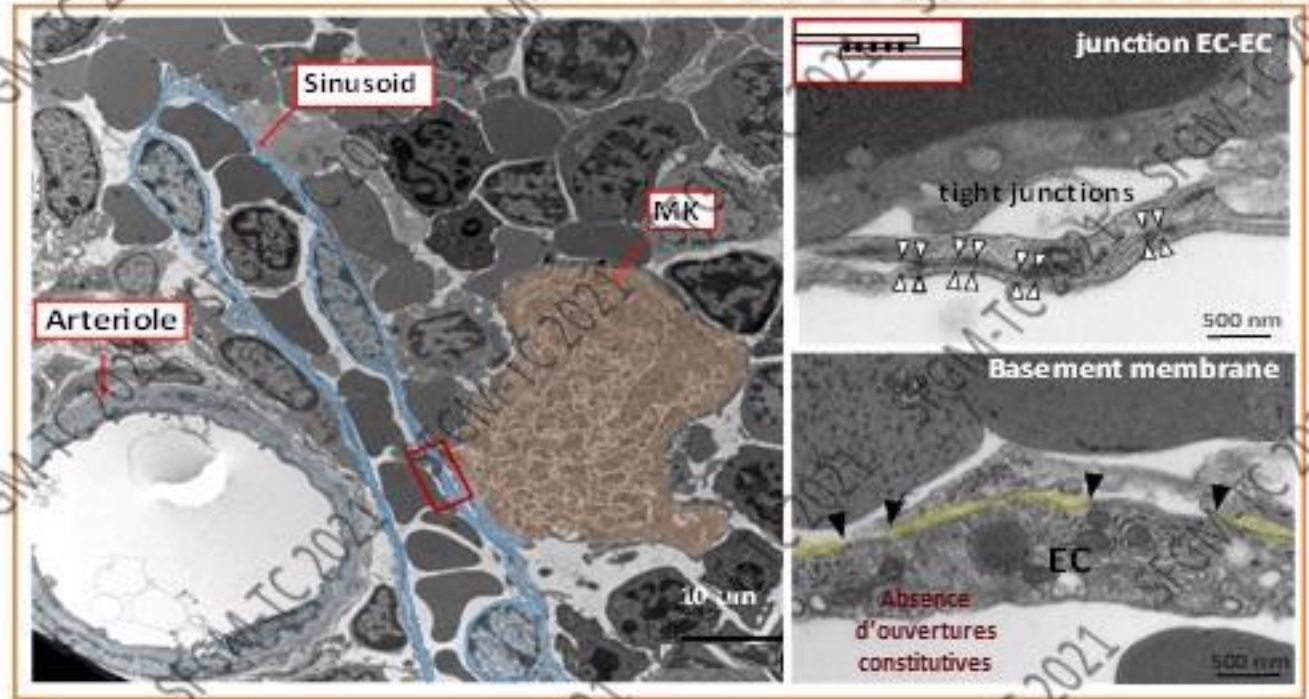
⇒ + méthylcellulose : pas compatible avec des procédés industriels

Comprendre la mécano-transduction et identifier les voies de signalisation ⇒ petites molécules

Questions ouvertes : communication avec les cellules stromales

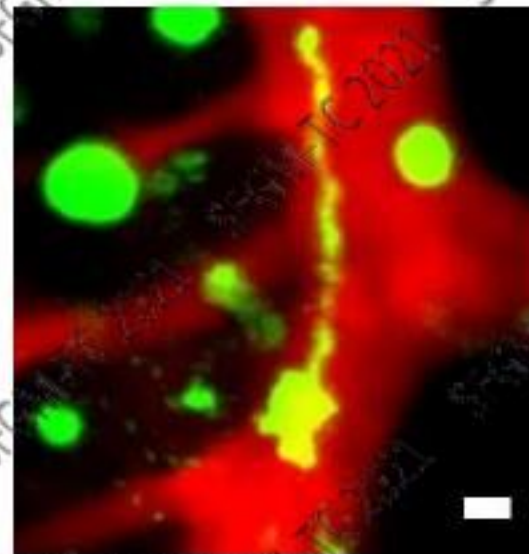
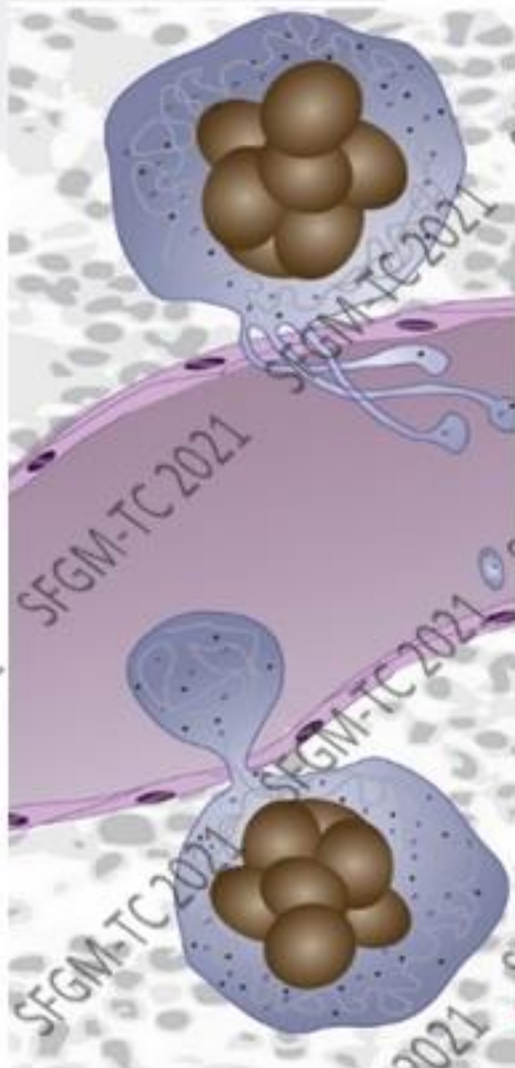
COMPRENDRE LA LIBÉRATION DE PLAQUETTES IN VIVO

○ De la moelle au vaisseau sinusoïde

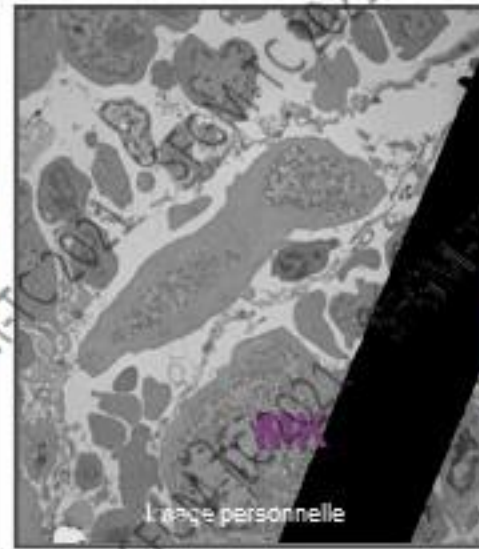


COMPRENDRE LA LIBÉRATION DE PLAQUETTES IN VIVO

○ De la moelle au vaisseau sinusoïde

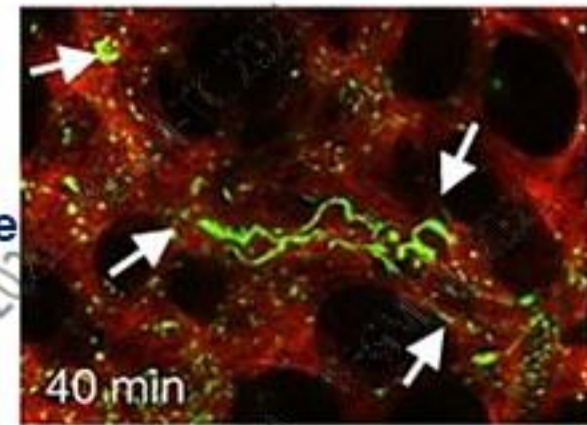


Bornert et al, 2020



L'age personnelle

Remodelage
pulmonaire



L'français et al, 2107

Mimer ces dernières étapes = développer des dispositifs intégrant du flux, de la 3D, du confinement etc...

Les principaux acteurs de la production de plaquettes et leurs positionnements

LES PRINCIPAUX ACTEURS DE LA PRODUCTION DE PLAQUETTES



PLATELET
BIOGENESIS

Plaquettes Cargo

Source de cellules : iPS

Système de libération microfluidique



Thon J, 2014

=> Rdt faible < 5 plts/MK

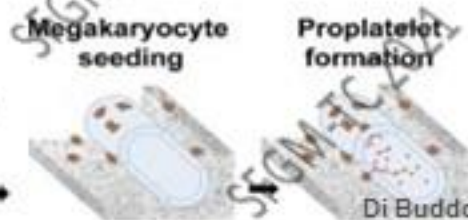
Fonctionnalité des plaquettes
non démontrée



Plaquettes Universelles, Plaquettes Cargo

Source de cellules : CD34+, iPS
FOP-MK

*Système de libération microfluidique
en 3D: fibre de soie*



Di Buddo et al, 2015

=> Rdt faible < 10 plts/MK

Fonctionnalité des plaquette
partiellement démontrée
(pas d'étude in vivo publiée)

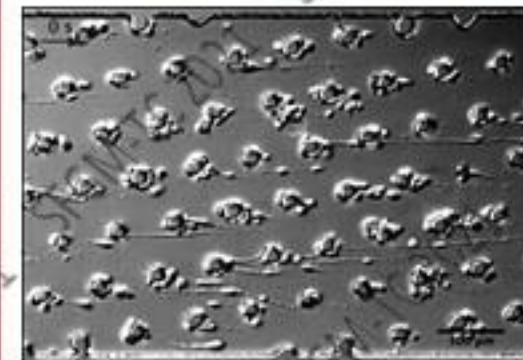


HemostOD
Platelets On Demand

Source de cellules : iPS (universelles)
+ CD34

Pas d'immortalisation publiée

Système de libération microfluidique



Blin et al, 2016

=> Rdt modéré < 50 plts/MK

Fonction des plaquettes démontrée

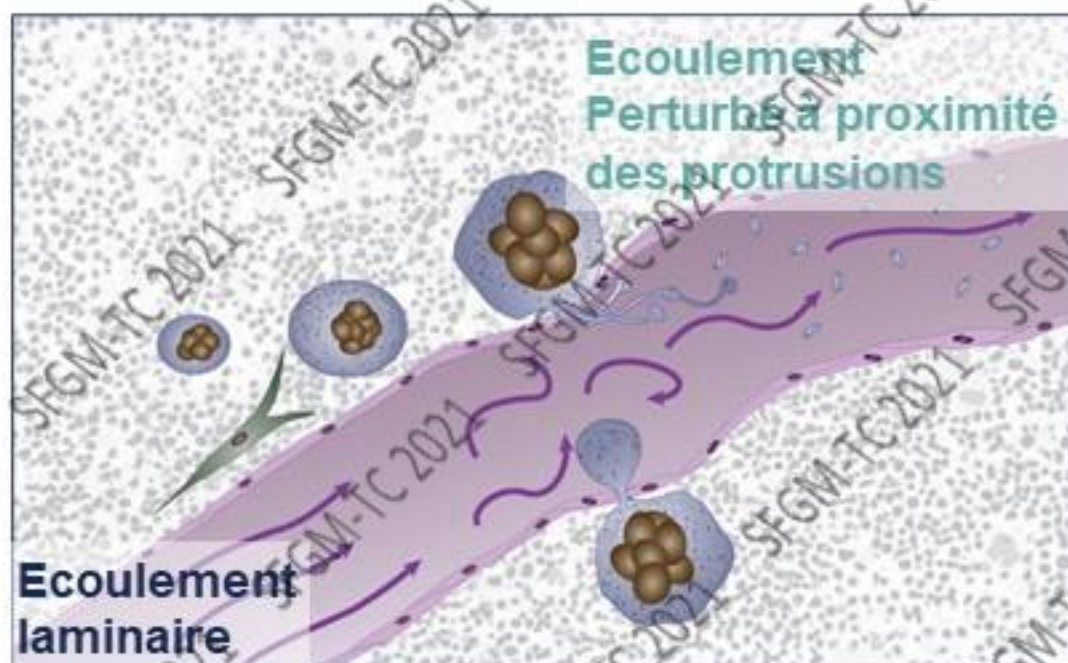
LES PRINCIPAUX ACTEURS DE LA PRODUCTION DE PLAQUETTES



Megakaryon corporation

Plaquettes Universelles

**Changement de paradigme
sur les régimes d'écoulement**



Source de cellules : iPS + iPS universelles
Immortalisation d'un progéniteur MK à partir d'iPS

Système de libération à partir de cellules en suspension
« bioreacteur en flux turbulent »
=> **Rdt important 80-100 plts/MK**



Fonctionnalité des plaquettes
démontrée

Etude clinique en cours ...

Ito et al, 2018

La production de plaquettes à l'EFS Grand Est

LA PRODUCTION DE PLAQUETTES À L'EFS GEST

Cellules source
CD34+
(iMK en cours)

Brevet

IL6-IL9-SCF-TPO-SR1

Prolifération

Engagement

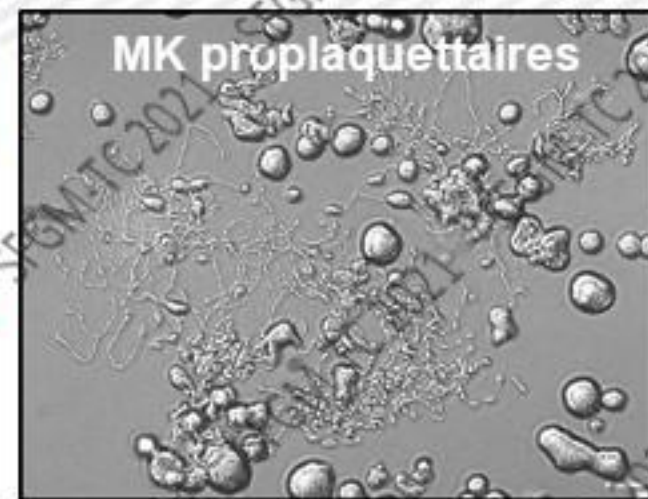
TPO-SR1

Maturation

CD34⁺CD9⁻CD41⁺

Strassel et al. Blood 2016

Immortalisation pour
Production à la demande
(en développement)



Libération des plaquettes

Brevet

Dispositif de libération des plaquettes

Purification

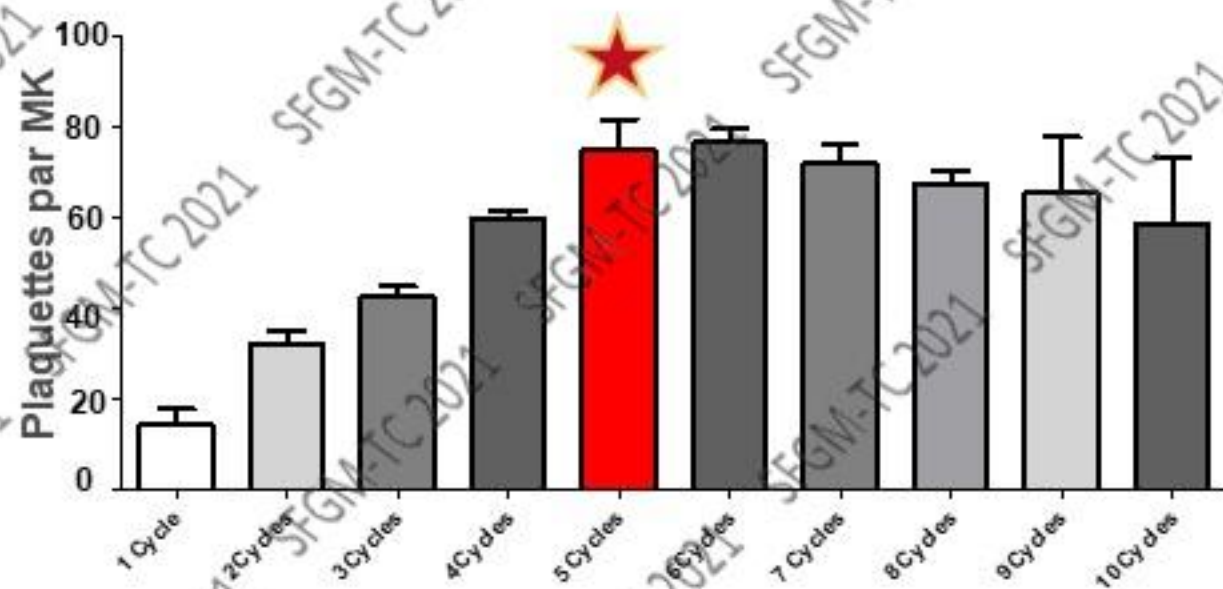
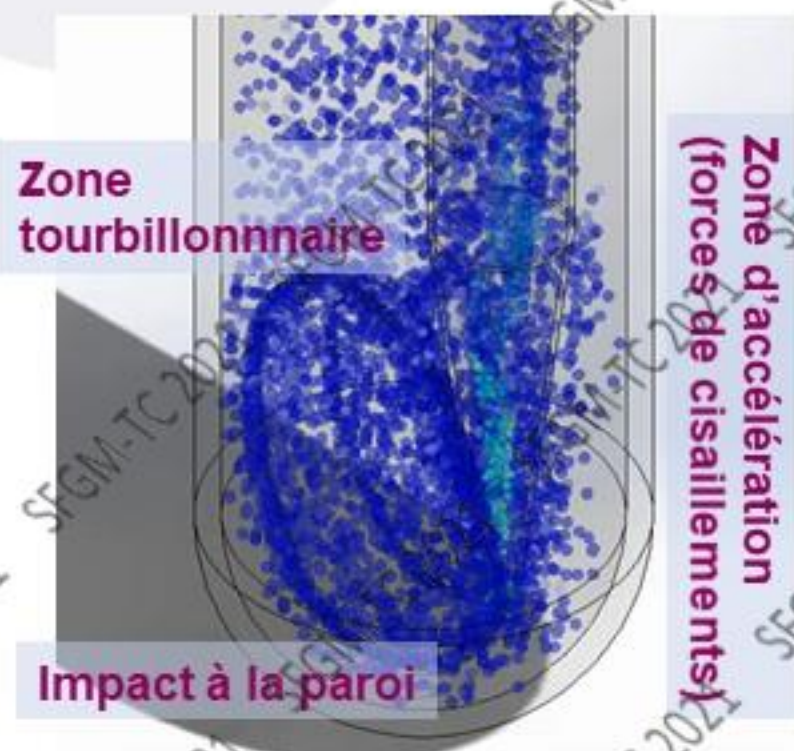
Conservation
des plaquettes



DES CYCLES DE PIPETAGES POUR MIMER MÉCANIQUEMENT DES ÉCOULEMENTS PERTURBÉS

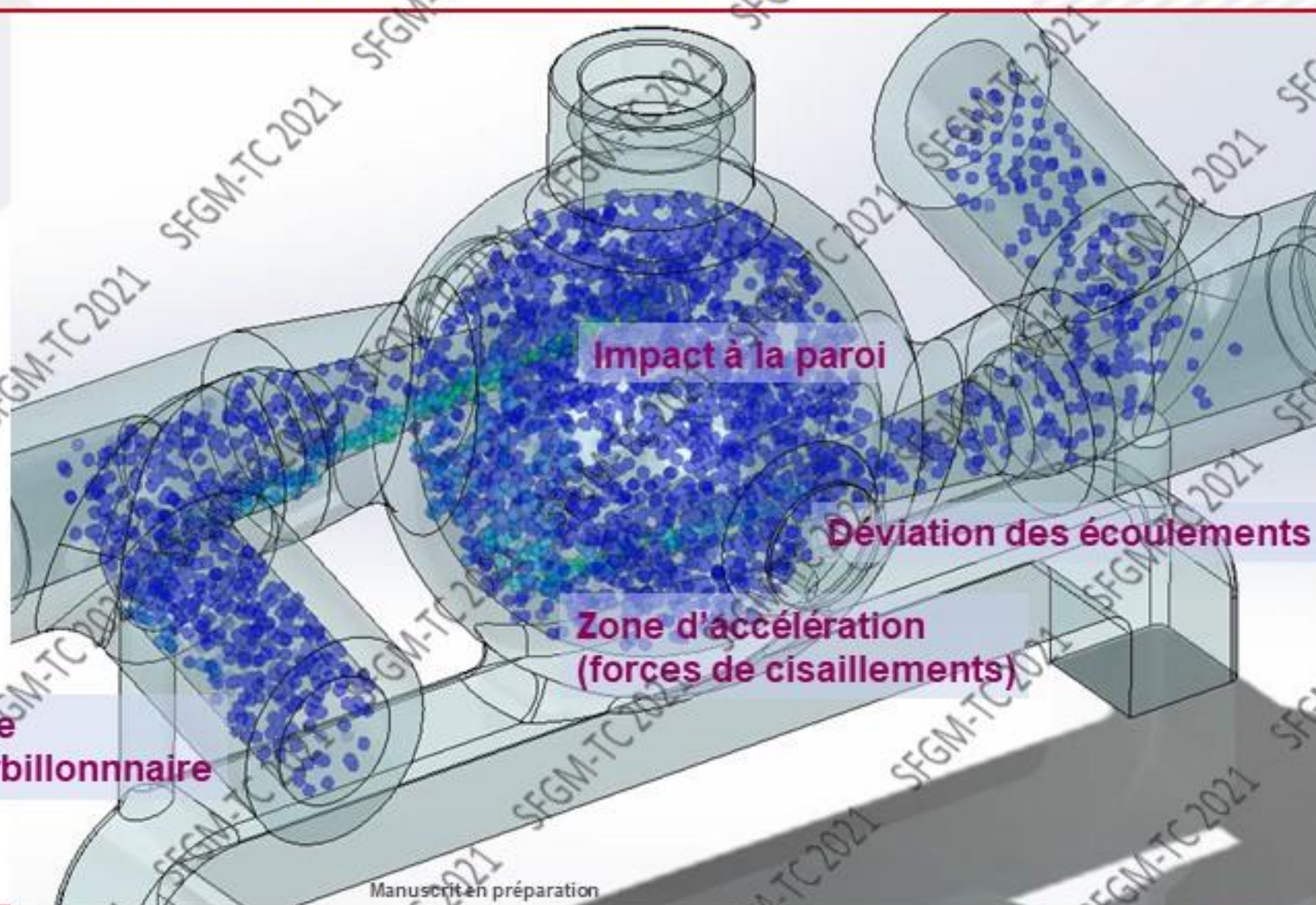
- ❖ Pipetage favorise la perturbation de l'écoulement

- ❖ 5 cycles de pipetages pour une libération optimale du nombre de plaquettes/MK



Manuscrit en préparation

GÉNÉRATION D'UN DISPOSITIF EN FLUX CONTINU MIMANT LES PERTURBATIONS DES ÉCOULEMENTS



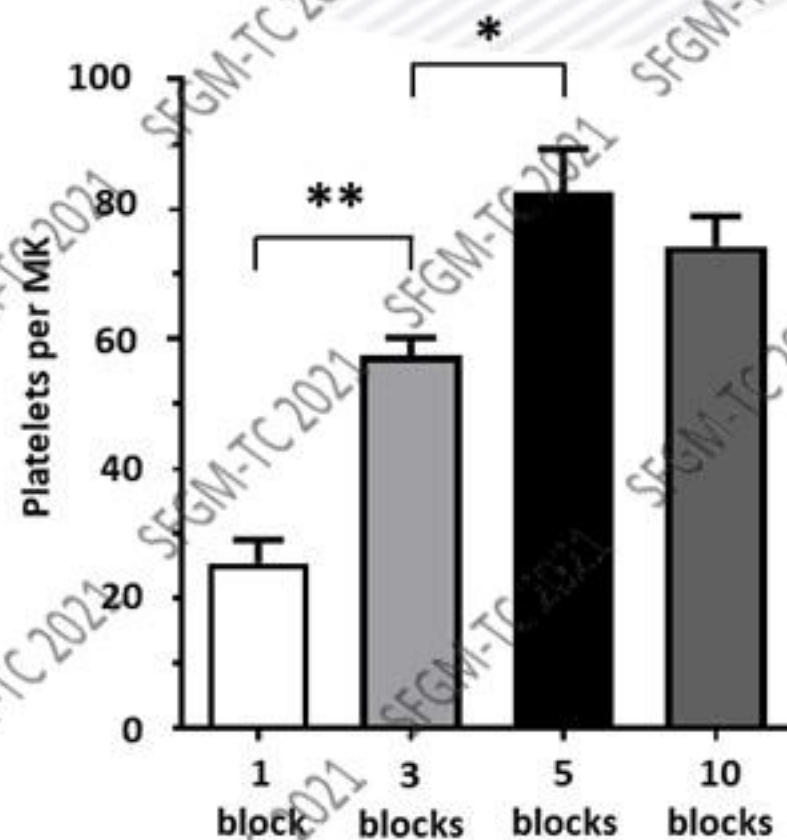
PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU DISPOSITIF DE LIBÉRATION DE PLAQUETTES



- Cellules en suspension
- Dépendant de la viscosité
- Effet cumulatif lié à la périodicité des sphères
- Système fonctionne en dépression à -80Pa

Dispositif développé en collaboration avec un industriel
Polypropylène
Compatibles avec les BPF

- Compatible avec une production à grande échelle
⇒ T_c en 10 min



Manuscrit en préparation

DES PLAQUETTES DE CULTURE SEMBLABLES À DES PLAQUETTES NATIVES

Plaquettes natives



Plaquettes de culture

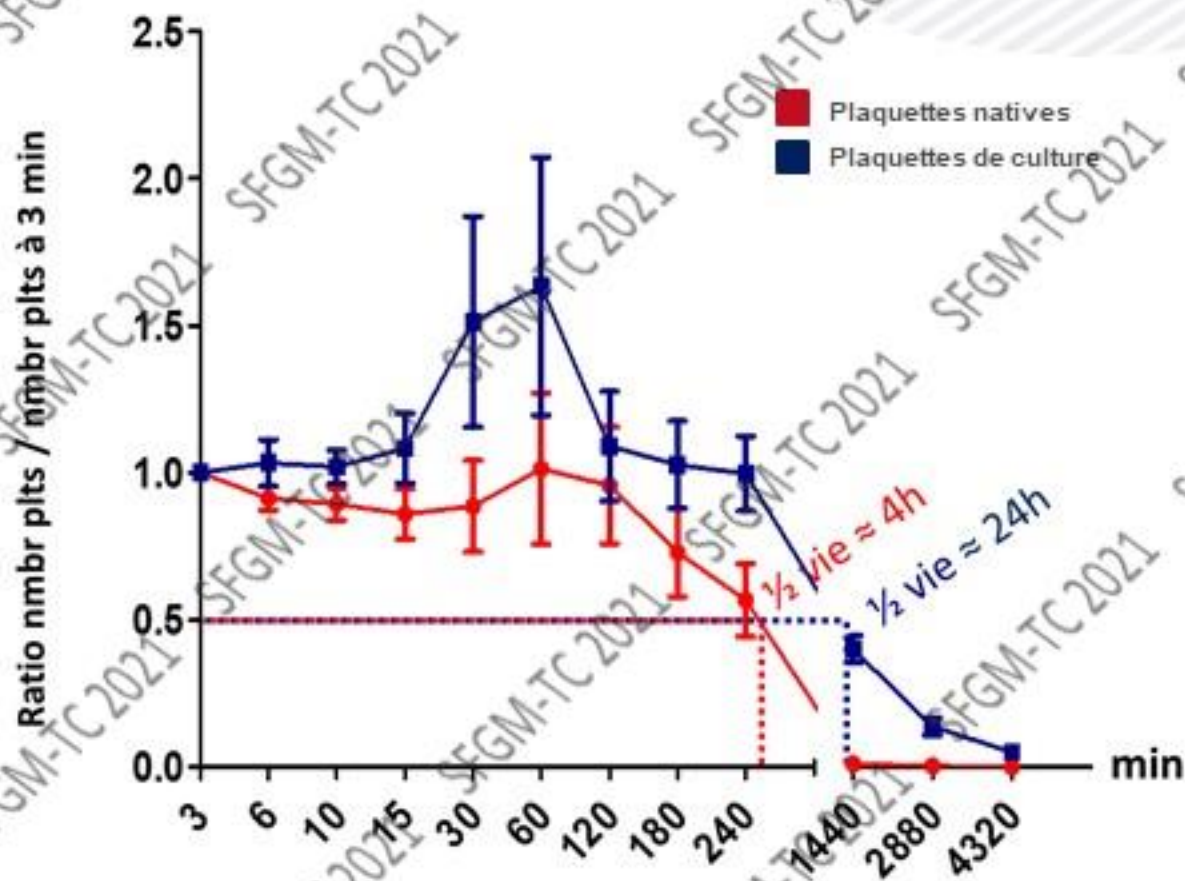
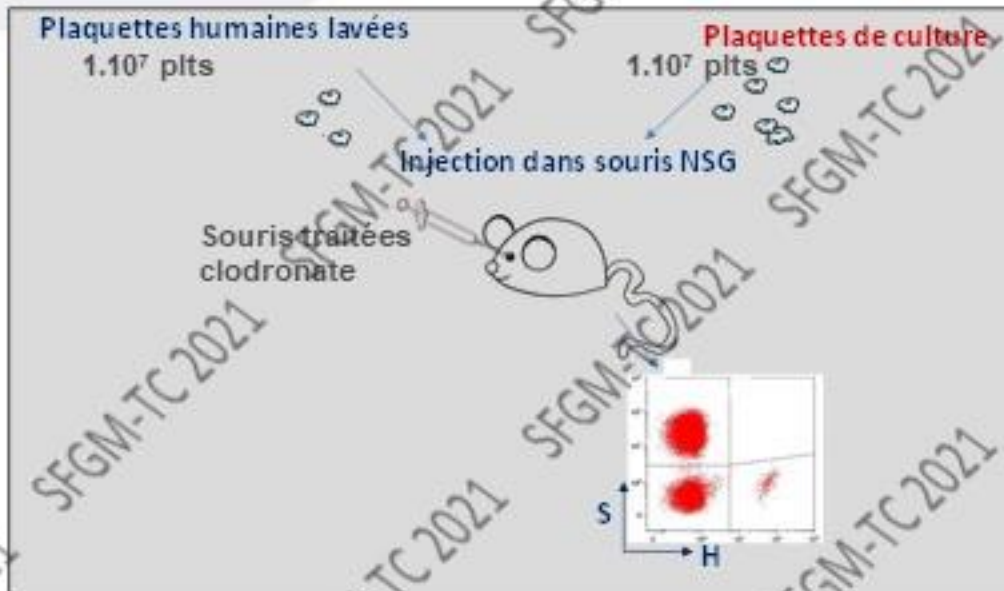


Plaquettes discordes/ jeunes
Diamètre 6-7μm
Nombre de granules normal

Expression des différentes GP

LES PLAQUETTES PRODUITES RECIRCULENT CHEZ LA SOURIS

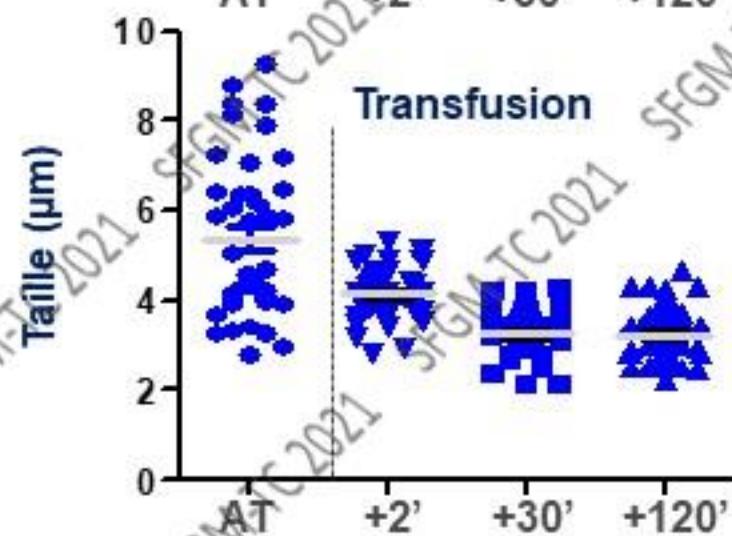
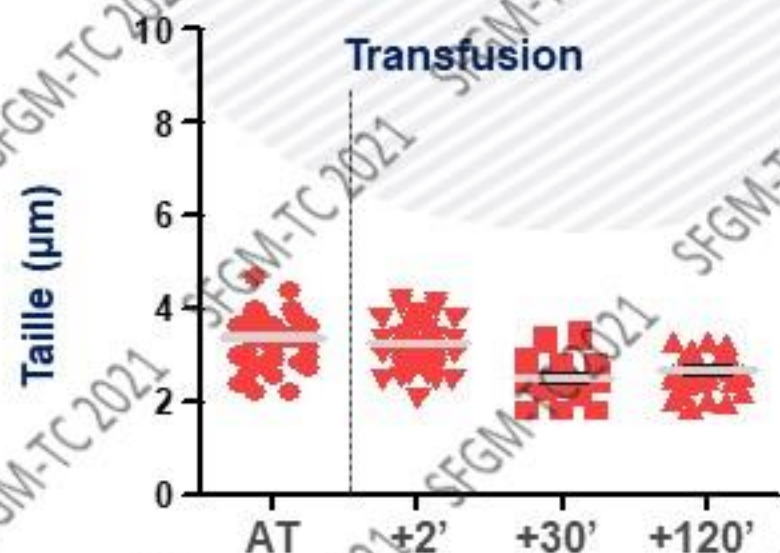
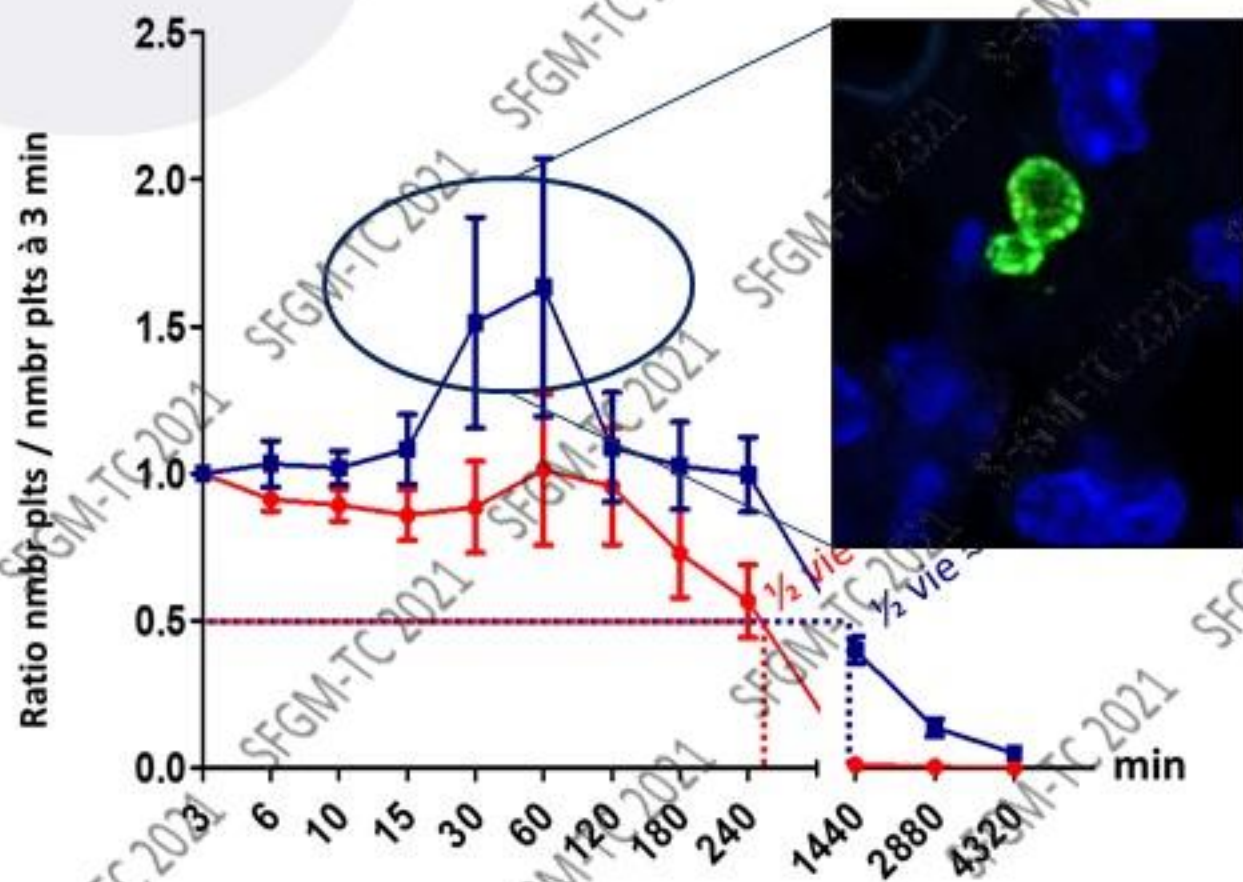
❖ Recirculation des plaquettes après transfusion



Manuscrit en préparation

LES PLAQUETTES PRODUITES SE REMODELENT DANS LE POUMON

- Plaquettes natives
- Plaquettes de culture



LES PLAQUETTES PRODUITES ASSURENT L'HÉMOSTASE

Plaquettes natives
Plaquettes de culture



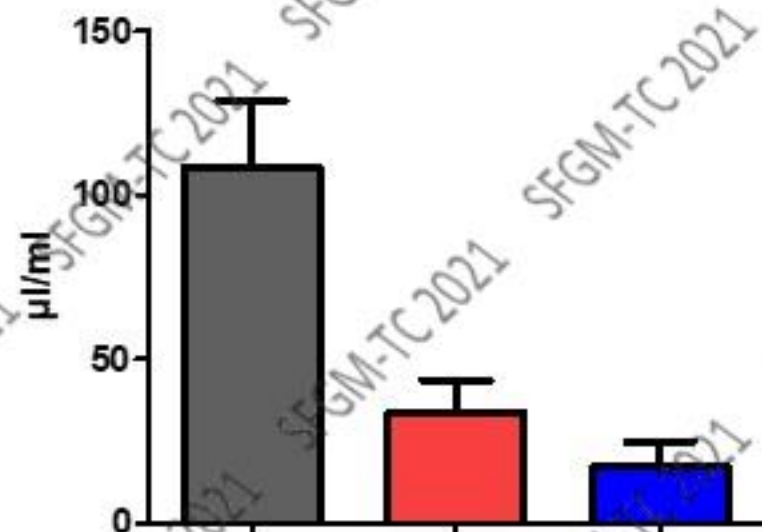
NSG souris

Pré traitées avec un anti-GPIb α (RAM.6)

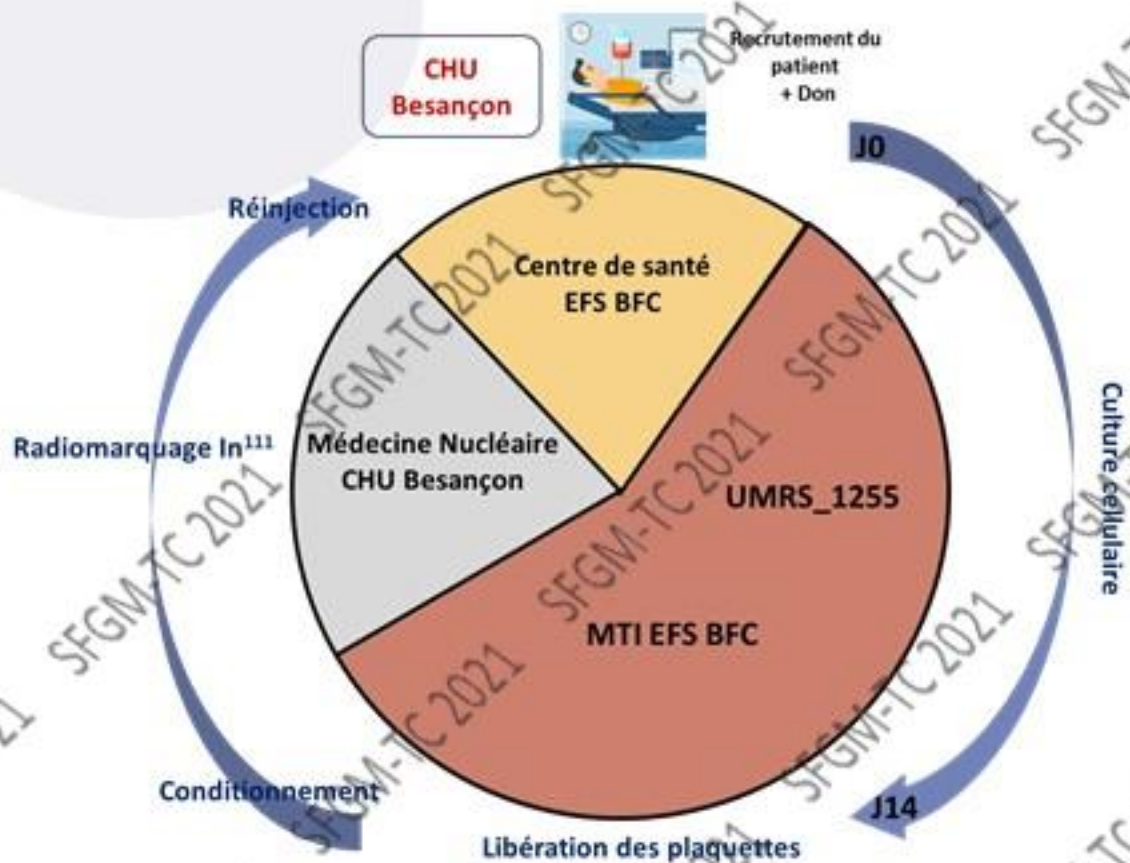
+24h => T0: injection de $300 \cdot 10^6$ plaquettes

T15: mesure de la perte sanguine

Perte sanguine



DE LA PRODUCTION DE PLAQUETTES EN LABORATOIRE À LA PREUVE DE CONCEPT CHEZ L'HOMME



Objectif : Analyser la recirculation et évaluer la $\frac{1}{2}$ vie des plaquettes de culture et leur localisation chez 3 volontaires sains

Calendrier prévisionnel :

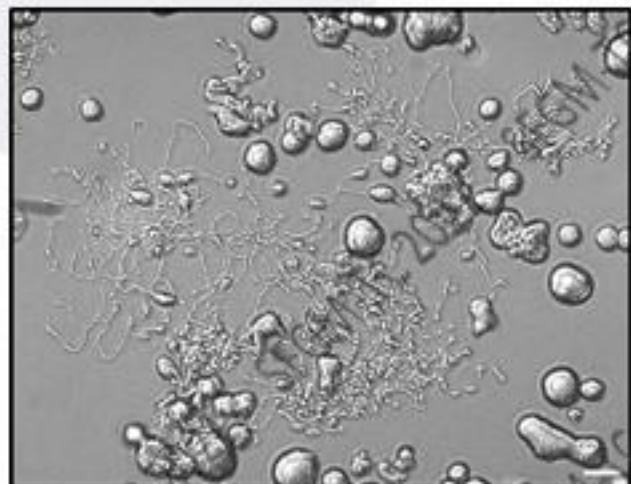
Transfert de la méthode : achevé

Qualification des lots : en cours

Dépôt dossier ANSM : 1^{er} trimestre 2022

Essai clinique : fin 2022

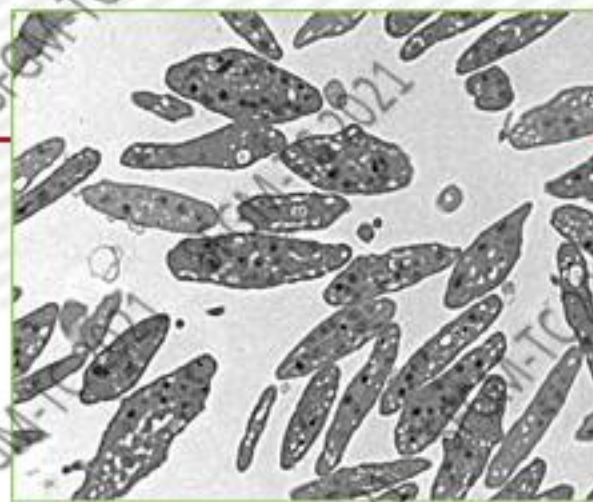
REMERCIEMENTS



UMR_S1255/EFS_GEST

Léa Mallo
Anaïs Pongérard
Valentin Do Sacramento
Anita Eckly
Monique Freund
Adeline Galvanin
Catherine Humbrecht

Pierre Mangin
François Lanza
Christian Gachet



LAPEC EA 4278

Université Avignon Aix Marseille

Yannick Knapp

Plateforme MTI de Besançon

Stephane Roux
Maxime Adamczewski

