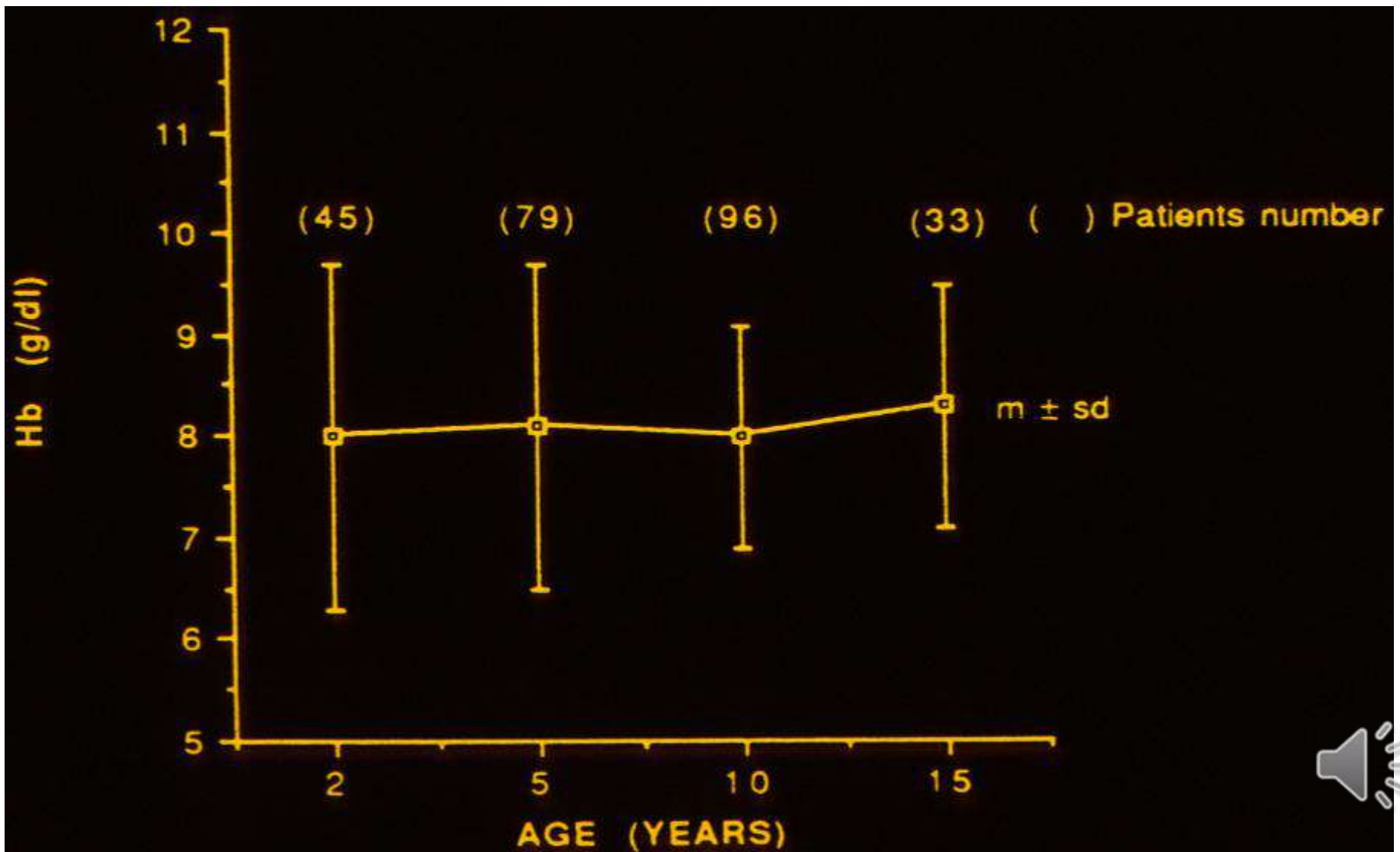


Transfusion de globules rouges dans les hémoglobinopathies (drépanocytose et thalassémie)

Mariane de Montalembert
Hôpital Necker-Enfants malades

The baseline Hb level is relatively stable in each patient



Buts de la transfusion dans la drépanocytose

- Augmenter la capacité de transport d'O₂ : transfusion simple
- Remplacer des globules rouges falciformés rigides par des globules rouges déformables pour restaurer le flux sanguin : transfusion simple ou échange transfusionnel

Environ 90% des adultes drépanocytaires ont été transfusés au moins une fois(Chou 2013)



Indications de la transfusion dans la dépanocytose

Ponctuelle

- Sequestration splénique
- Parvovirus B19
- Aggravation de l'hémolyse pendant une crise ou une infection (malaria)
- AVC
- Syndrome thoracique aigu
- Défaillance mutli-viscérale
- Priapisme
- Préparation opératoire

chronique

- Prévention d'une récurrence d'AVC = IIaire
- Prévention d'un premier AVC = primaire
- Défaillance viscérale: HTAP, coeur, rein,
- CVO ou STA récidivants malgré HU
- Récidives de SSA $\leq 2-3$ ans
- programme court : grossesse

Correction d'une anémie aiguë : transfusion simple

- Séquestration splénique aiguë
- Erythroblastopénie (Parvovirus B19)
- Hyperhémolyse (crise douloureuse, infection)



Sequestration splénique aiguë

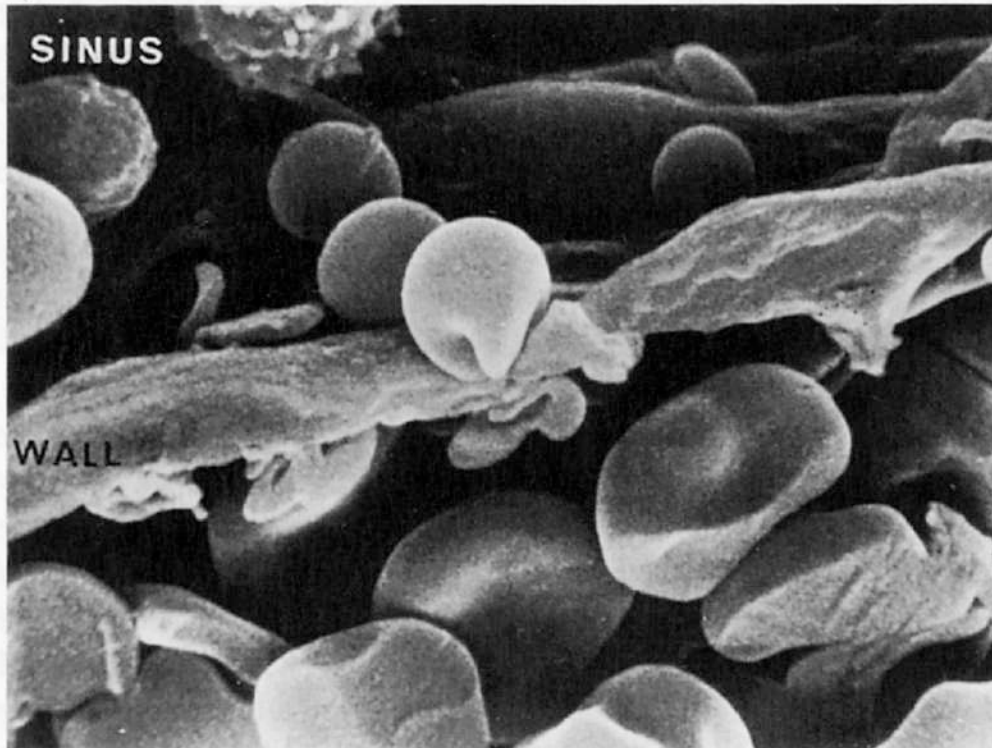


Fig. 3.25. SEM micrograph from rat spleen showing red blood cells squeezing through interendothelial slits in the wall of a venous sinus. (Reproduced with permission from Boisfleury and Mohandas, 1977).



Chûte du taux d' Hb > 2 g/dl
Augmentation de la taille
de la rate > 2 cm



Preoperative transfusion: the TAPS study (RCT, multicenter trial)

Howard J, Lancet 2013

Allocation of pre-operative transfusion before low-risk and medium-risk operation in SS and S β ₀ patients

	No pre-op Tx N= 33	Pre-op Tx N=34
Serious adverse event	13 (39%)	1 (3%)

OR of clinically important complication: 3.8 (95% CI 1.2-12.2, p=0.027)

Prendre en compte : la sévérité de la drépanocytose,
les antécédents Tx, l'urgence de l'indication opératoire, le temps anesthésique

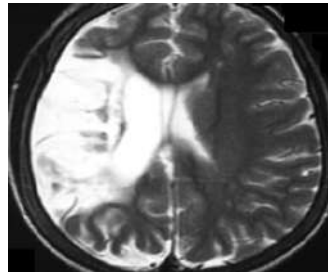


Complications vaso-occlusives sévères

- STA



- AVC

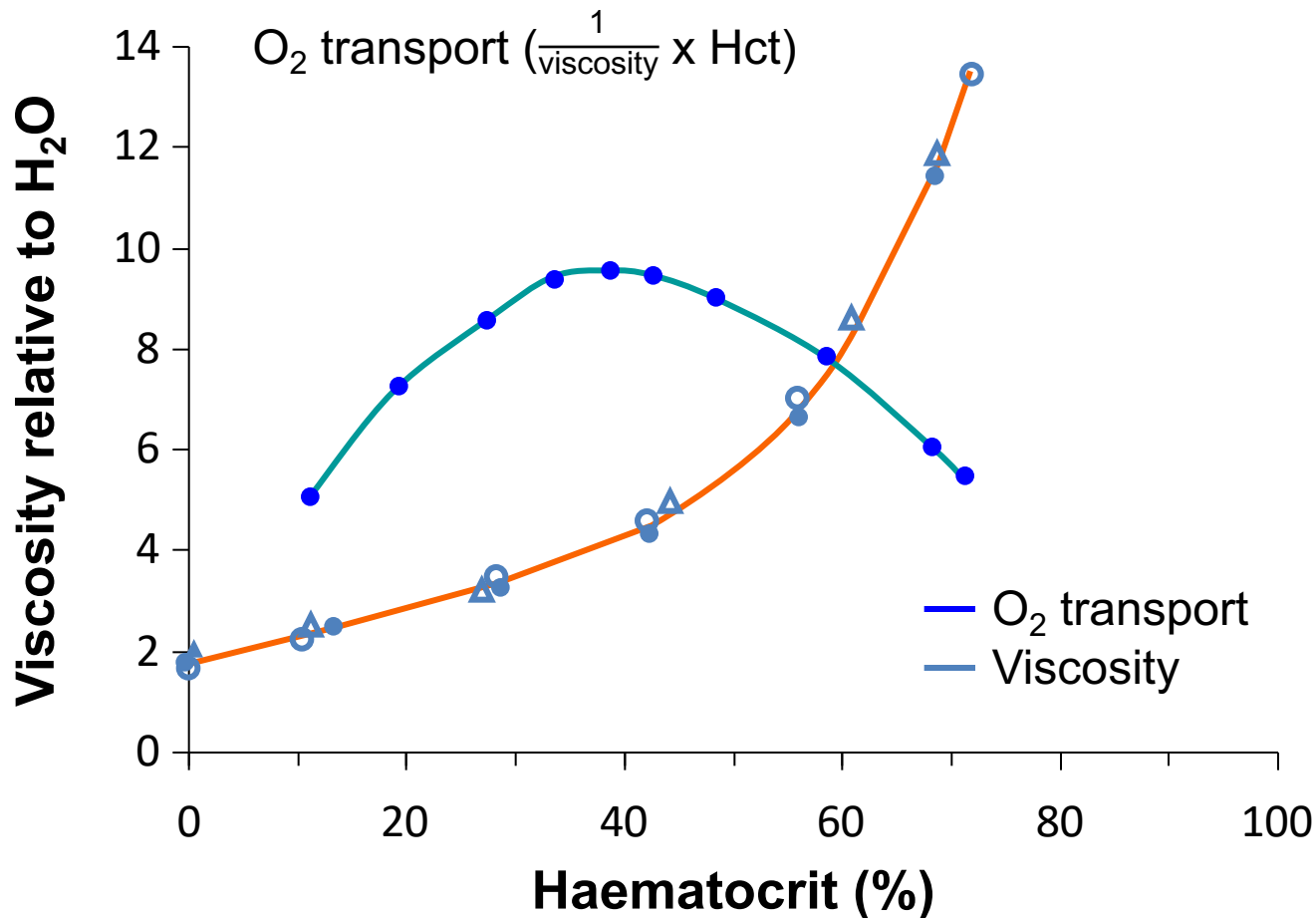


- priapisme, défaillance d'organe, rarement CVO hyperalgique ne répondant pas à la morphine, ...

Un échange transfusionnel est la meilleure option quand l'Hb est > 8 g/dL,
La transfusion simple est une alternative quand l'Hb < 8 g/dL,
en veillant à ne pas monter le taux d'Hb au dessus de sa valeur de base



Relation entre la viscosité sanguine et l'hématocrite



Reproduced from Wayne AS, et al. Blood. 1993;81:1109-23.

© 1993 by The American Society of Hematology.



Hct = haematocrit.

Prévention des AVC par transfusion sanguine

- **Prévention d' un premier AVC**

- DTC /an de 2 à 16 ans^{1,2}
- transfusion mensuelle chez les enfants ayant un DTC pathologique (vitesse dans la carotide interne ou la sylvienne > 2 m/s à 2 occasions)¹

Le risque de premier AVC dans les 3 ans diminue de 40% à 2%

- **Prévention d' une récurrence d' AVC**

- transfusions mensuelles maintenant le taux d' HbS $\leq 30\%$ ¹

Le risque de récurrence diminue 70% à 13%

Le risque de récurrence sous transfusion mensuelle dépend : du % d' HbS, de la sévérité de la maladie vasculaire cérébrale, d' événements intercurrents³

1. National Institutes of Health. The management of sickle cell disease.

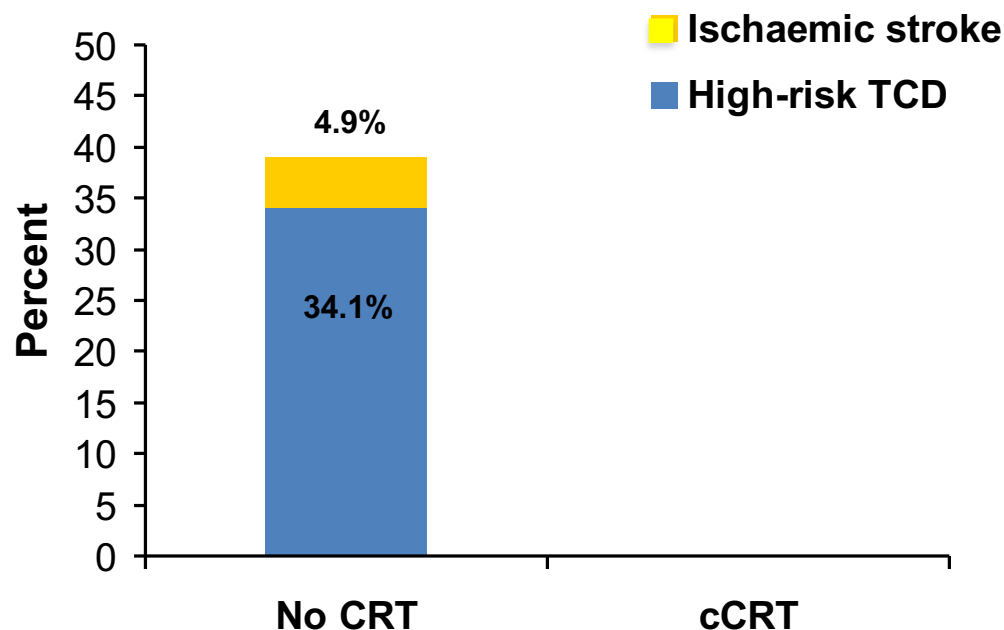
4th ed. 2002. (NIH publication No 02-2117) www.nhlbi.nih.gov/health/prof/blood/sickle/index.htm,

2. Roberts L, et al. Ann Hematol. [Epub ahead of print 2009 May 20].

3. De Montalembert M, Wang W. In Olivier Dulac ed" Handbook of Paediatric Neurology" Elsevier in Press.

Chronic transfusion may be required for high-stroke risk patients

- **79 subjects having normalized TCD under transfusion randomized**
 - 38 continue cRCT therapy
 - 41 discontinue cRCT therapy
- **No neurological events in the cCRT group**



STOP II trial was terminated after 2 years

Conclusion: it is unsafe to stop transfusions in patients who are at high risk of stroke



Stroke with Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWiTCH)

	Nb of stroke	Nb of Transient Ischaemic Attacks events	Median Liver Iron Concentration (LIC)
HU group (n=67)	7	6	15,7 → 15,7
Transfusion group (n=66)	0	9	16,9 → 16,6

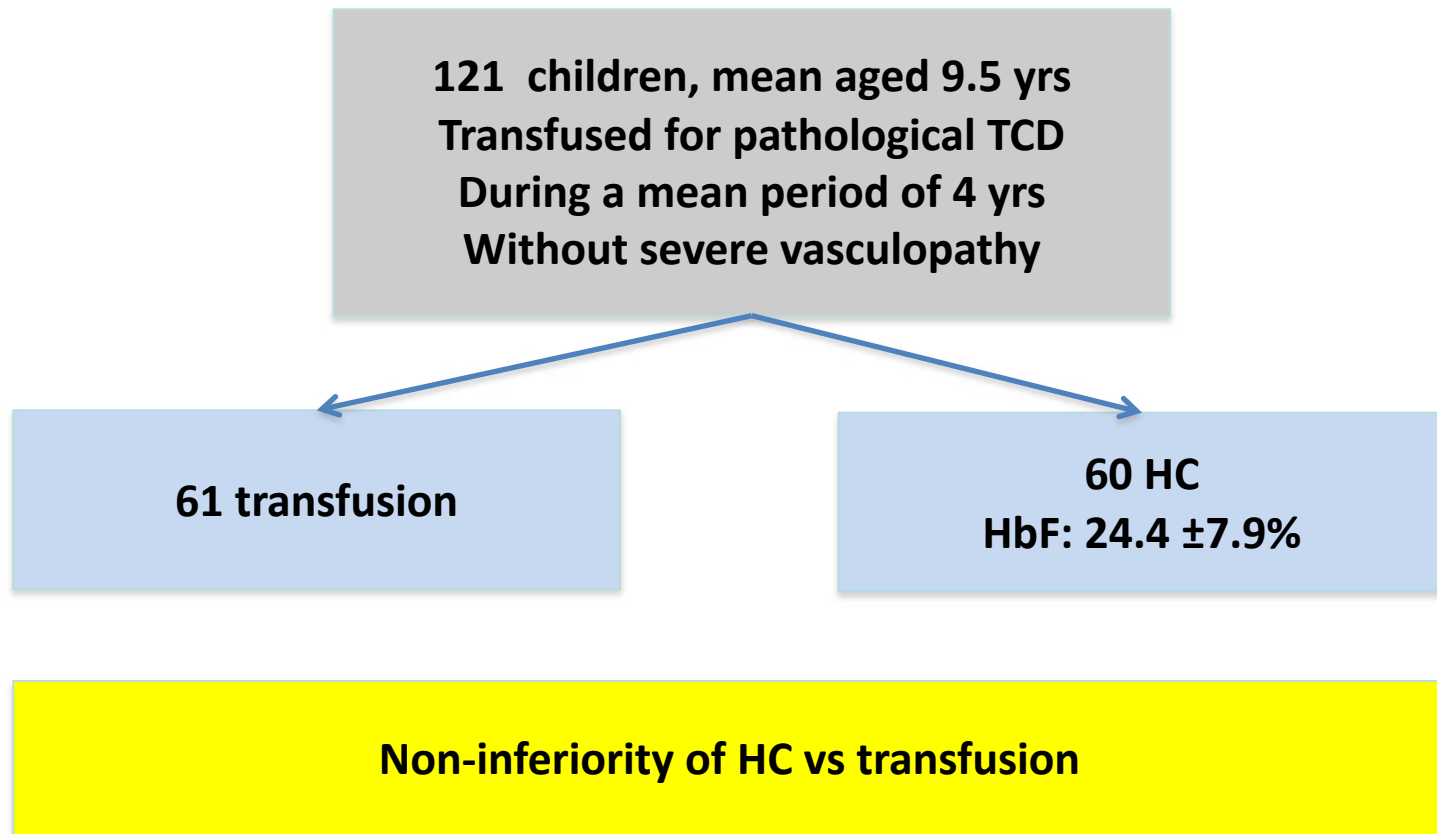
1 death unrelated to treatment occurred in both groups

- **Conclusion of Data & Safety Monitoring Board (DSMB): Decision to terminate SWiTCH in May 2010 : primary endpoint not reached**

transfusion + chelation remain the gold standard after a stroke



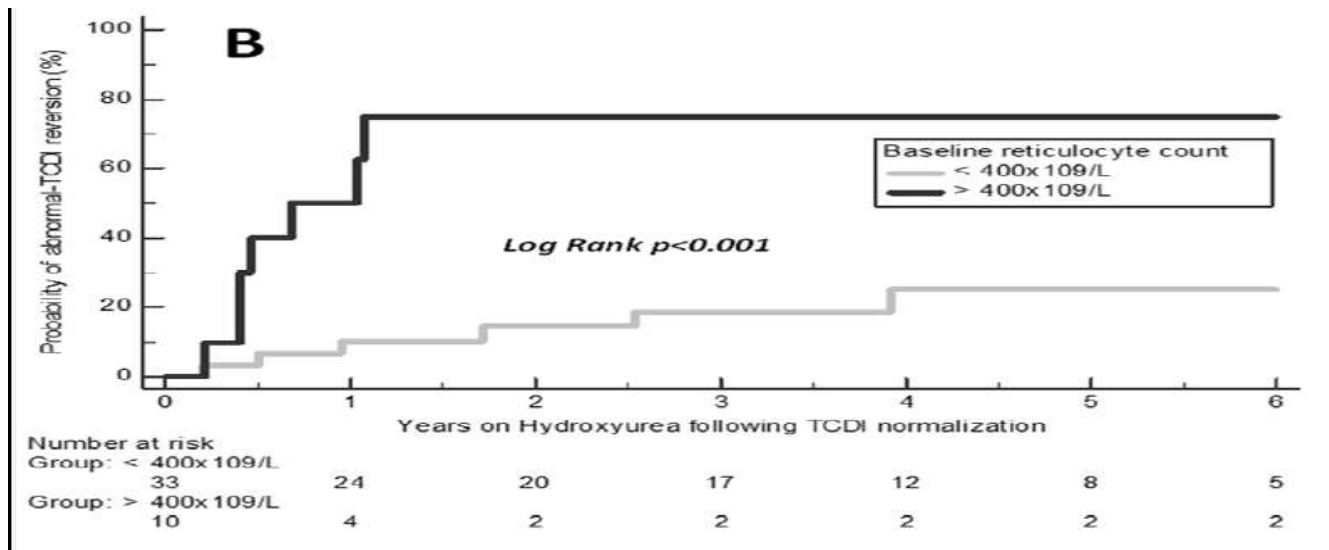
Hydroxycarbamide vs chronic transfusion for maintenance of TCD flow velocities (TWiTCH)



Outcomes of abnormal velocities on TCD

Bernaudin et al, Blood 2016

- In a series of 46 children switched to HU after a period of transfusion 13 (28%) reverted to abnormal TCD values
- Reversion risk was associated to retics count



SITT trial

DeBaun et al, N Engl J Med 2014; 371: 699-710.

- 196 SS children (median age 10 ans) with ≥ 1 silent cerebral infarctus on MRI imaging
(1074 screened SCD children, 35% with SCI)
- Randomisation:
transfusion (N=99)
vs observation –N= 97)

	Tx	Observation
↑ SCI	5	7
TIA	0	2
stroke	1	7

P=0,04



Prévention des crises douloureuses et/ou des STA hydroxyurée ou transfusion chronique ?

	Hydroxyurée	Transfusion chronique
bénéfices	Efficacité chez l'enfant +++ efficacité chez l'adulte +	Efficacité +++chez l'enfant et l'adulte
risques	Risque ? Sur la spermatogénèse Risque leucémogène a priori minime ou nul	Surcharge en fer Allo-immunisation Difficultés d'accès veineux (infections)



ACS During Stroke Prevention Trial (STOP) in Sickle Cell Anaemia

	Transfusion	Standard Care	Poisson R
Intent to treat			
N	63	66	
Patient-years (PY)	104.96	97.88	
No. patients with ACS	4	14	
Total ACS events	5	15	
ACS events/100 PY	4.8	15.3	.0027
No. patients with pain	11	13	
Total pain events	17	27	
Pain events/100 PY	16.2	27.6	.13
Compliant patients			
N	59	65	
Patient-years (PY)	92.78	95.84	
No. patients with ACS	2	14	
Total ACS events	2	15	
ACS events/100 PY	2.2	15.7	.0001
No. patients with pain	6	12	
Total pain events	9	26	
Pain events/100 PY	9.7	27.1	.014



Transfusion Procedures



Simple Transfusion

Easy to perform

Induces iron overload



Manual exchange
transfusion

More technical

Limits hyperviscosity

Reduces iron overload



Erythrapheresis

Expensive

Needs good veins

No iron overload

Courtesy of
C..Dumesnil, Rouen



Echange transfusionnel manuel sur une veine périphérique



Erythrocytaphérèse



avantages

Stabilité du volume sanguin et de l'hématocrite (bonne tolérance clinique)
Pas de surcharge en fer
Sélective et rapide (60 to 90 mn)

Limites

Au moins un très bon accès veineux
Coût élevé

Courtesy of F. Driss, Bicêtre



Prévalence de l'allo-immunisation
chez les patients drépanocytaires
Chou ST et al, Blood 2013; 12: 1062-71

- Etude de l'efficacité de la prévention ABO, Rh, Kell dans une série de 182 patients adultes drépanocytaires (91% SS)

	Tx épisodique	Tx chronique
N patients	59	123
N allo-immunisés (%)	9 (15%)	71 (58%)

En Ile de France, 42% de patients allo-immunisés, dont 33% dans système RH (F. Noizat-Pirenne)



RBC alloimmunization in patients with SCD

- Related to blood group antigens discrepancies between donors and recipient, and to variants, mostly in Rh system in pts of African descent
- Incidence:
 - 18 to 76% with ABO and D matching alone
 - 5 to 14.5% if adding matching for C, E, and K
- Mostly allo-antibodies to the Rh and Kell systems
- Many patients have multiple allo-antibodies

Raisons de la prévalence élevée d'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients drépanocytaires

- Prévalence des antigènes courants différente entre donneurs et receveurs de sang (écart phénotypique)
- Présence d'antigènes privés chez les européens mais fréquents chez les Afro-antillais (pannels pas adaptés)
- Auto-anticorps fréquents
- Groupes rares spécifiques de la population Afro-antillaise (ex: S-s-, Fy (a-b-))
- Variants : ag partiels et faibles

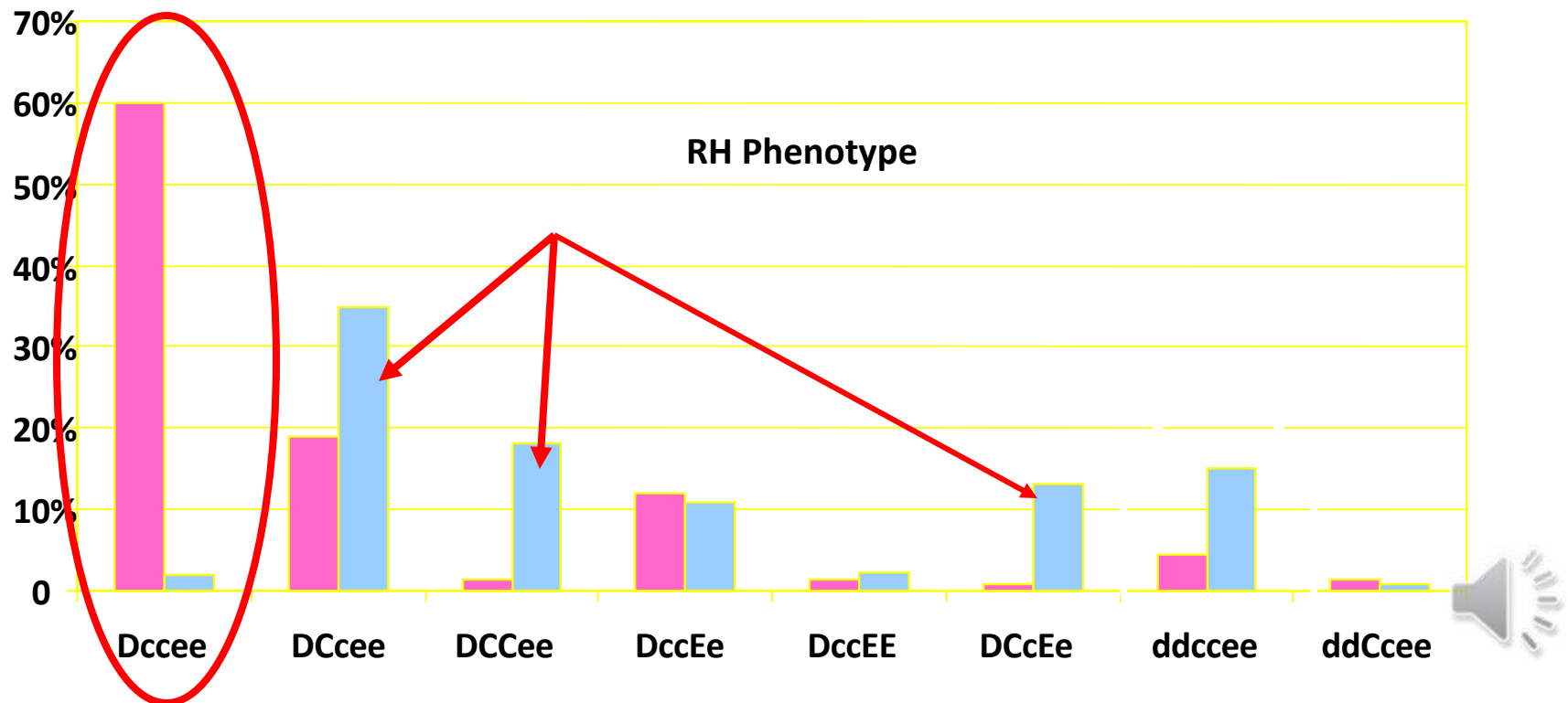
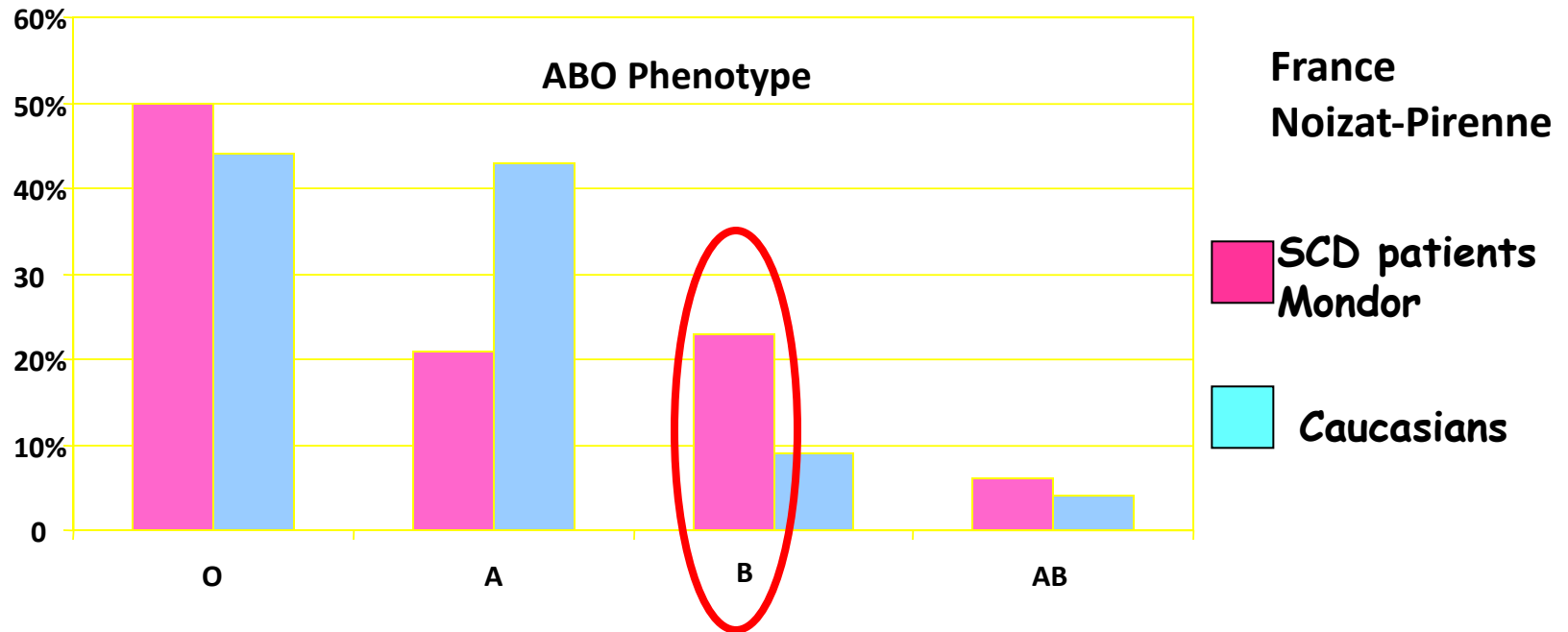
(Thierry Peyrard)



Des risques transfusionnels accrus

- Patients ayant souvent plusieurs noms et plusieurs prénoms
- Orthographe des noms fluctuante
Ndiaye ou N'diaye ou N diaye
- 38 Mohamed Diallo à Necker





Réaction d'hyperhémolyse post-transfusionnelle retardée Delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) syndrome

- Quelques jours à 2 semaines après une transfusion
- Associe des marqueurs d'hémolyse aiguë: hémoglobinurie, pâleur, ictère
- Et des symptômes suggérant une CVO sévère : douleur, fièvre, STA
- Diminution brutale du taux d'Hb
- Réticulocytopénie fréquente
- Nombreux cas où on ne met pas en évidence de nouvel allo-anticorps



Signes cliniques et biologiques d'hyperhémolyse retardée à partir d'une série de 8 cas

de Montalembert M, et al; Haematologica, 2011;96:801-7

Pt gender, age (yrs)	Reason for Tx	Time from Tx to onset	ACS	Hb at diagnosis(g/ dL)	Lowest Hb	Retic (x10 ⁹ /l)	CRP (mg/L/	Serum Na (mmol/L)
M, 14	Trip to Africa	3	No	5.9	5.9	100	300	120
M, 2	fever	4	No	5.4	5.4	ND	ND	134
M, 4	VOC	6	Yes	6.7	4.5	212	327	130
F, 15	Before surgery	7	Yes	7	1.9	100	357	129
F, 10	AbNI TCD	6	Yes	4.4	3.5	86	369	128
F, 6	Before surgery	15	Yes	4.8	3.6	278	44	132
F, 11	VOC	6	Yes	3.7	3.2	237	243	130
F, 9	Before surgery	6	No	8.6	3.6	36	131	134



Caractéristiques immuno-hématologiques

Patient	Previous known antibodies	Post-DHTR screening test	Post-DHTR DAT	Blood molecular typing
1	0	0	Negative	Not done
2	0	0	Negative	Not done
3	0	0	Negative	Partial C ceRN/ce(667)
4	Anti-C, anti-M	0	Negative	Partial C: RN/ce
5	Anti-M+ Weak non-specific	Anti-M + Weak non-specific	Negative	Not Done
6	weak, non specific	Anti-S, anti-D	positive	Partial D: DAR
7	0	0	Negative	Not done
8	Anti-Leb	Anti-D, anti-C, anti-e, anti-leb, anti-Fy3, anti Kpa	Anti-IgG	Partial D: weak D type 4



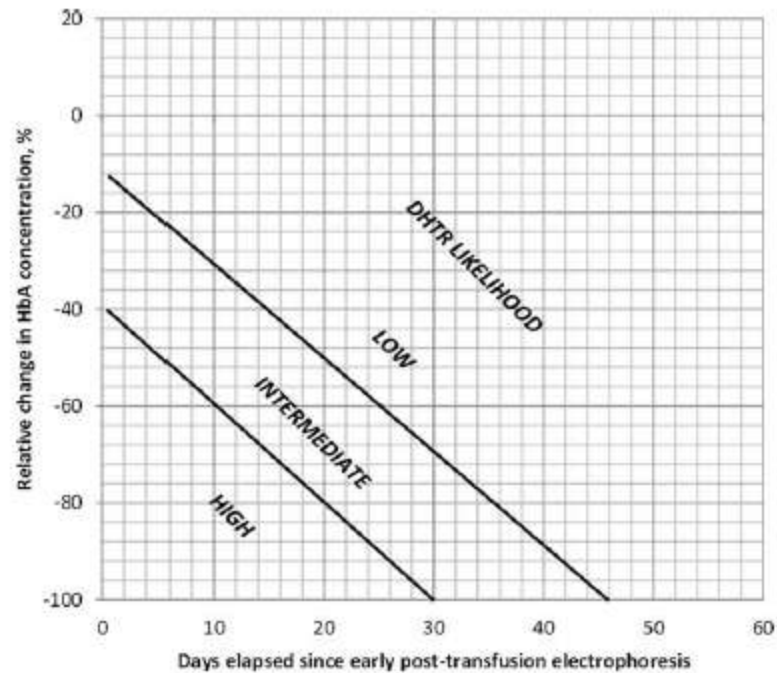
Traitements et évolution

Patient	Corticosteroids	IVIG	Erythropoietin	Subsequent HU tt
1	0	0	0	yes
2	0	0	0	yes Unexplained death at 4 ys
3	0	0	0	yes
4	0	0.5 g/kgx2	Darbopoietin α 300 μ g x2	yes
5	0	1 g/kgx2	Darbopoietin α 150 μ g x2	yes
6	1mg/kg, IV, 10 J	0	0	no
7	0	1 g/kg	0	no
8	2m/kg, IV, 2 J	1 g/kg J1, J2, J8, J9	Epoietin β 50 UI/kgx3/week, 2 weeks	yes



Nomogramme diagnostique du risque de DHTR

Mekontso-Dessap A, Am J Hematol 2016



- Les épisodes d'hypermhémolyse retardés sont probablement sous-diagnostiqués et doivent être évoqués chez un patient drépanocytaire présentant quelques jours à 2 semaines après une transfusion une hémoglobinurie, même si les RAI post-transfu sont négatives
- La pathophysiologie en est encore largement méconnue
- L'étude en biologie moléculaire des groupes sanguins est recommandée chez les patients présentant des anticorps dirigés contre des antigènes RH, et chez les patients ayant une expression atténuée des antigènes RH, pour détecter des variants RH
- Importance de mesurer le taux d'HbS après une transfusion

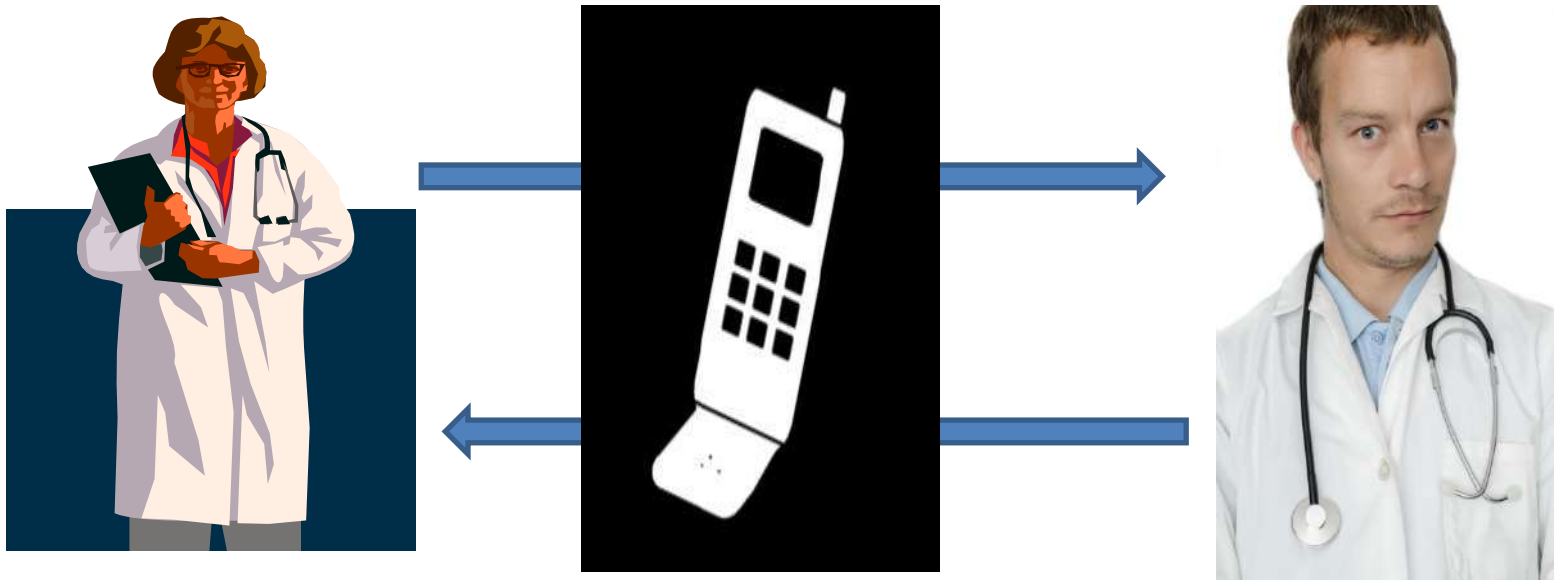


Prévention de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire chez les patients drépanocytaires

- Déterminer le groupe sanguin étendu avant toute transfusion (ABO, RH, Kell, Kidd, Duffy, MNS)
- Test de compatibilité systématique au laboratoire entre le sérum du patient et les unités délivrées
- Distribution en routine de CGR ABO, RH and KEL compatibles
- Augmenter la compatibilité antigénique chez les patients déjà allo-immunisés
- Cryopréserver des CGR pour les patients avec un groupe sanguin rare ou polyalloimmunisés
- Récapituler avec le patient l'ensemble des régions où il a été transfusé, et les signaler à l'Etablissement transfusionnel
 - Il n'y a pas aujourd'hui d'échanges interrégionaux systématiques des dossiers transfusionnels
 - Une RAI peut être transitoirement négative



Une communication active entre l'EFS et les « drépanocytologues » est impérative !



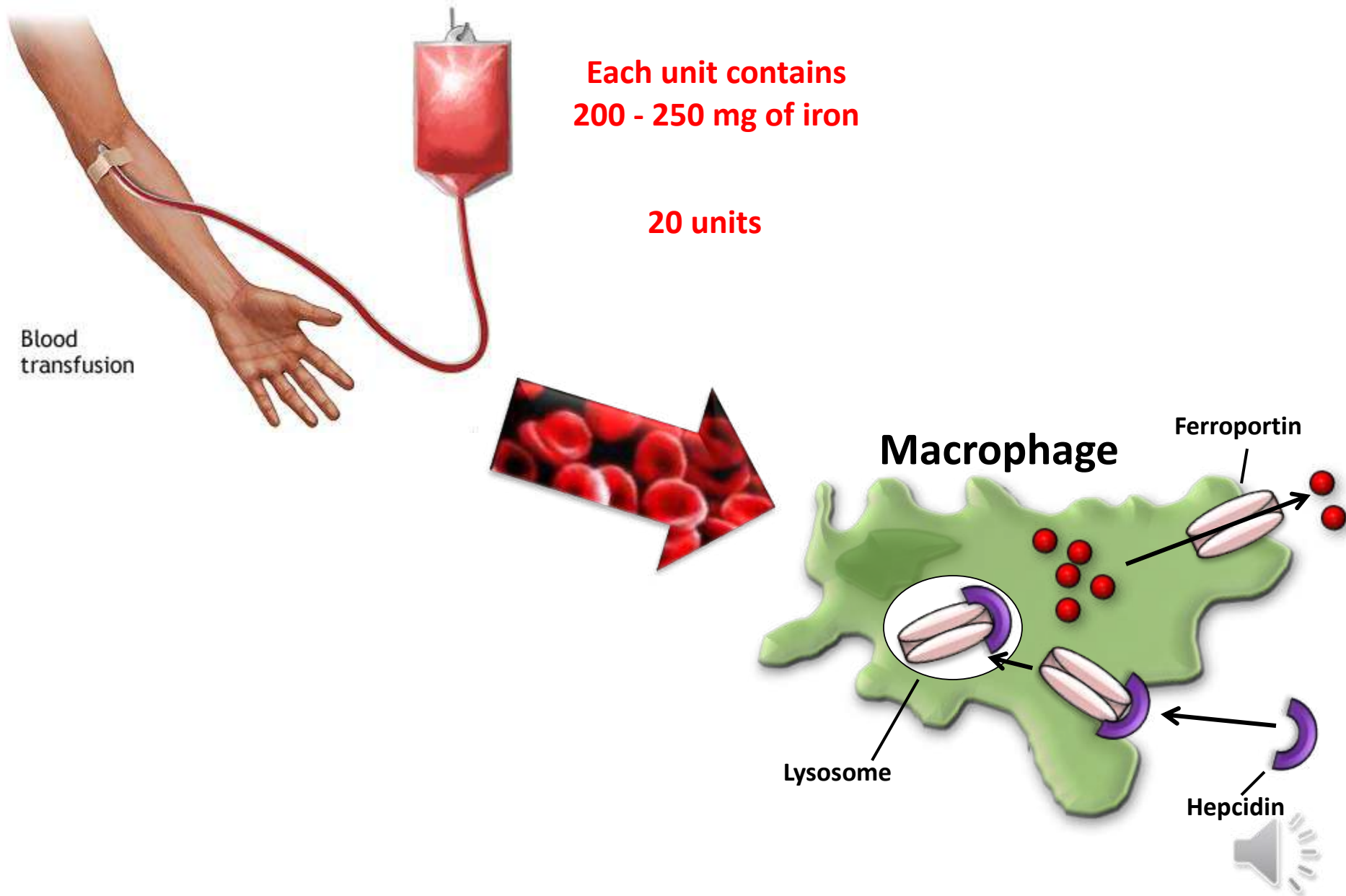
Les accès veineux

- Port-A-Cath :
 - Facilité de pose et de vie quotidienne
 - Risque infectieux ++, et thrombotique
 - Ne permettent pas les érythraphèses
 - Cas particulier : le Vortex (KT double voie)
- Les Fistules artérioveineuses :
 - Peu d'expérience dans la drépanocytose
 - Permettent les érythraphèses
- Pose d'un KT pour chaque échange ?

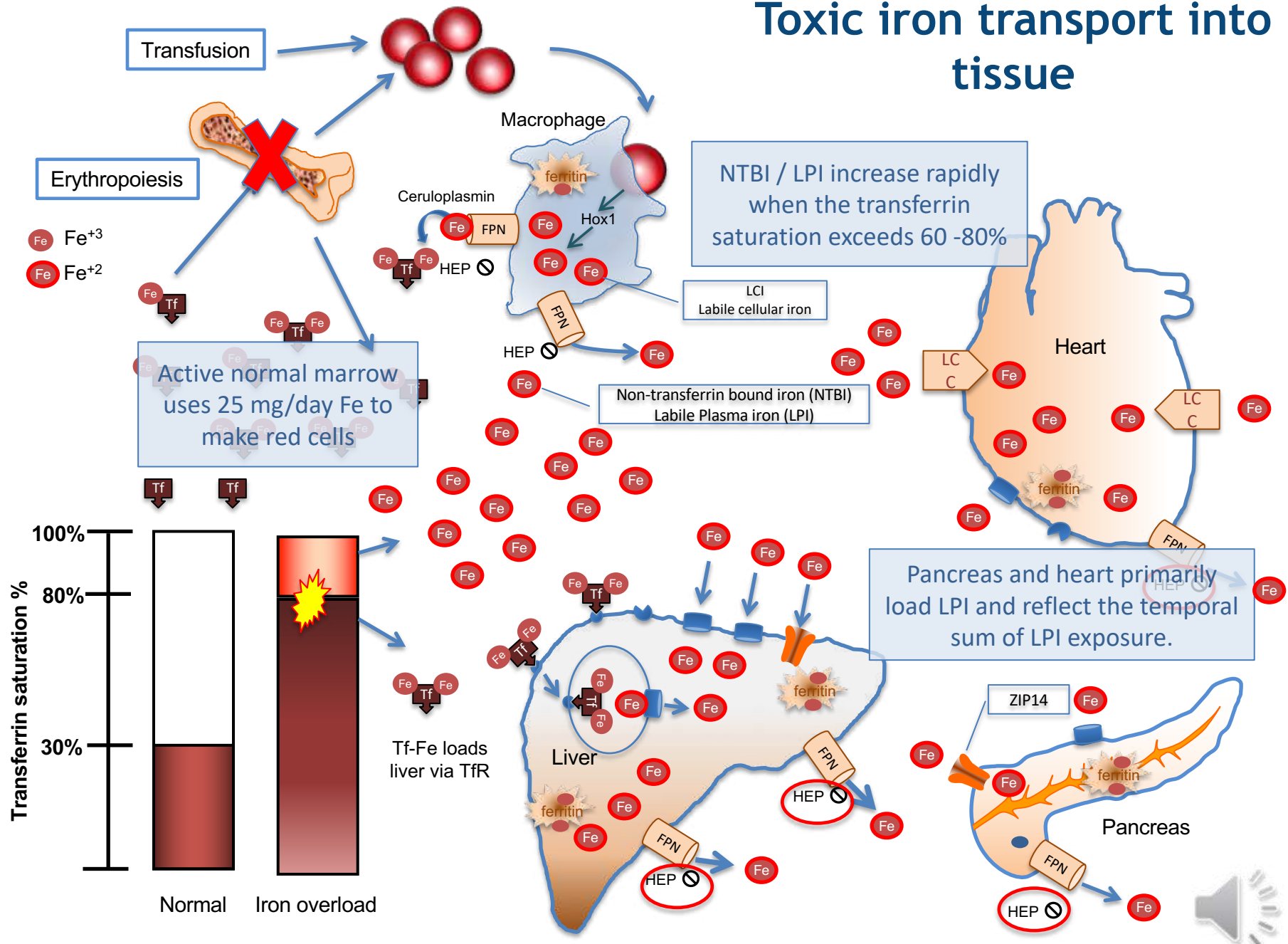
**Un problème à anticiper :
tout patient DOIT pouvoir être transfusé en urgence**



La surcharge en fer post-transfusionnelle



Toxic iron transport into tissue



Review of causes of deaths in adult patients with SCD

- Review of causes of deaths in 141 adult patients with SCD¹
 - mean age of death: 36 ± 11 years
 - 10 (7%) related to iron overload (cirrhosis)
- Review of causes of deaths in a cohort of 387 young adults²
 - 22 (5.8%) deaths at a mean age of 23.4 years, during first 10 years of transition
 - of the 22 deaths, 10 (45%) were related to iron overload (cirrhosis: 8; heart failure: 2)



Non ischemic heart dis., 699 deaths (4%), median age 41.2 yrs (17.3)

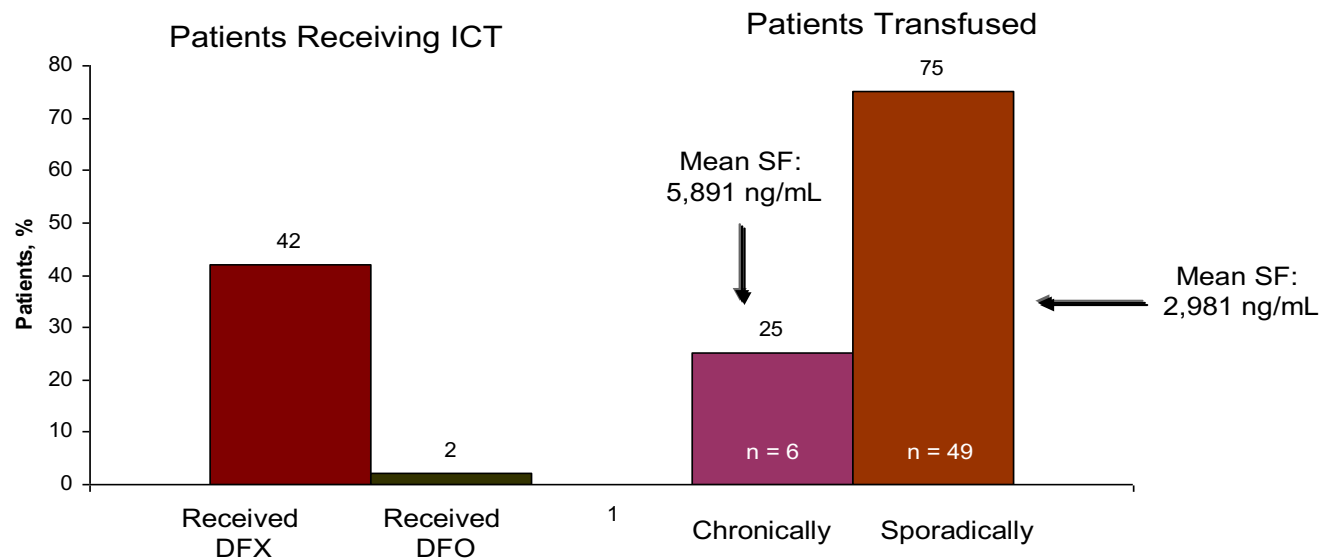
Liver disease, 390 deaths (2%), median age 40.6 yrs (14.1)

Lanzkron S, Public Health Reports 2013

Serum Ferritin Elevation In Chronically Versus Sporadically Transfused SCD Patients *(Shaukat I, ASH 2010, abstract 2671)*

- Retrospective analysis* assessing the frequency of IO and the use of ICT in adult patients with SCD (N = 170) with SF levels >1,000 ng/mL
- Of the patients with SF >1,000 ng/mL (n = 65; 38%), mean SF was 3,697 ng/mL (range, 1,012-14,312 ng/mL)
- Of those patients considered to have IO, 43% received ICT

Role of iron overload?



Assessment of iron overload is not easy in patients with SCD

- Serum ferritin levels are increased by concomitant infection, inflammation, and cytolysis
- There are controversies about the reliability of serum ferritin levels and trends to assess iron overload in SCD patients¹⁻³
- In any case, hepatic MRI is extremely useful to assess iron overload and adapt iron chelation therapy. It is recommended to perform hepatic MRI annually in regularly transfused patients



1. Adamkiewicz TV, et al. Blood. 2009;114:4632-8.
2. Inati A, et al. Blood. 2010;115:2980-1.
3. Adamkiewicz TV, et al. Blood. 2010;115:2981-2.

However, access to MRI is limited

- Drasar et al., studying a cohort of 317 transfused adult SCD patients, showed that **a combination of**

Serum ferritin > 1,000 µg/L	AND	Total top-up units transfused > 20 units
--------------------------------	-----	--

may serve as a guide for initiating chelation therapy



Guidelines for treatment of iron overload in patients with SCD

NIH guidelines *The management of sickle cell disease* (2002)¹ recommend that iron chelation therapy is considered when

- Patients have received cumulative transfusions of 120 mL pRBC/kg
- Steady-state serum ferritin level > 1,000 µg/L
- LIC ≥ 7 mg Fe/g dry wt

UK guidelines *Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease* (2008)² recommend that iron chelation therapy (with DFO or DFX) is considered when

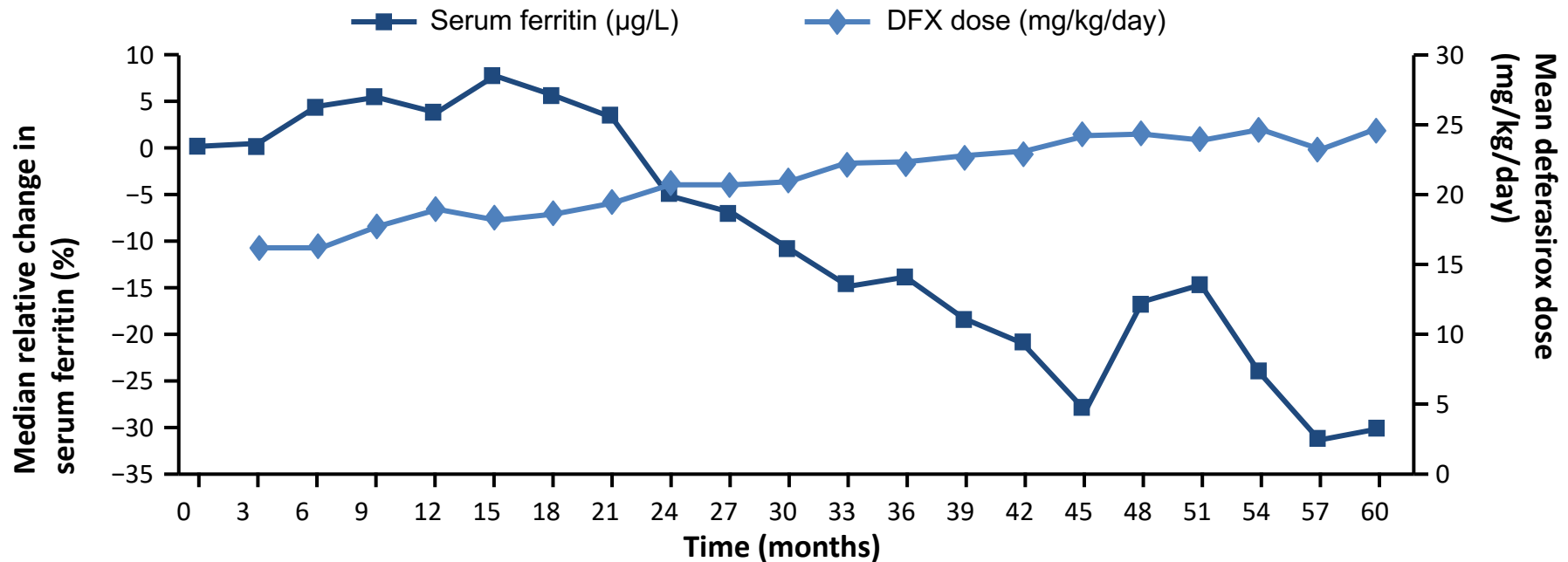
- Patients have received at least 20 top-up transfusions
- LIC ≥ 7 mg Fe/g dry wt

1. NIH (US). The management of sickle cell disease. NIH Publication No.: 02-2117. Bethesda (MD): NIH; 2002.

2. Sickle Cell Society (UK). Standards for the clinical care of adults with sickle cell disease [Internet]. London, UK: Sickle Cell Society; 2008. Available from: <http://www.sicklecellsociety.org/>.



Decrease in serum ferritin levels in patients with up to 5 years of deferasirox therapy



Patients, n	185	177	168	141	135	114	99	93	77	70	47
Iron intake	Year 1		Year 2		Year 3		Year 4		Year 5		
Mean $\pm$ SD (mg/kg/day)	0.23 $\pm$ 0.13		0.22 $\pm$ 0.13		0.21 $\pm$ 0.12		0.22 $\pm$ 0.17		0.22 $\pm$ 0.12		

In patients receiving deferasirox for up to 5 years, median serum ferritin significantly decreased by $-591 \mu\text{g/L}$ ($p = 0.027$; $n = 67$)



Deferasirox adverse effects

- Generally well tolerated¹
 - mild to moderate transient gastrointestinal disturbance
 - rash
- Renal tolerance
 - mild non-progressive creatinine elevation in patients with normal renal function¹
 - cases of renal insufficiency in post-marketing safety reports, primarily in patients with multiple comorbidities²
- Hepatic tolerance
 - occasional reversible increase in liver transaminase levels in patients with normal hepatic function¹
 - post-marketing reports of hepatic dysfunction²
- Haematological tolerance
 - post-marketing reports of cytopenia, including agranulocytosis, neutropenia, and thrombocytopenia, mostly in patients with pre-existing haematological disorders²

1. Vichinsky E, et al. Br J Haematol. 2006;136:501-8.

2. European Medicines Agency. Exjade® (deferiasirox): Summary of Product Characteristics [Internet]; 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000670/WC500033925.pdf.

Monitoring patients taking deferasirox

Item to monitor	Frequency
Blood intake	Ongoing
Serum ferritin	Monthly with dose adjustment based on 3- to 6-month trends
Renal function tests	Assessed in duplicate before initiating deferasirox therapy, weekly during the 1st month, and monthly thereafter
Liver function tests	Every 2 weeks in the 1st month, and then monthly during therapy
Auditory and ophthalmic testing	Before the start of deferasirox therapy and annually thereafter

Deferasirox should not be combined with other iron chelation therapies



Syndromes thalassémiques



The severity of anemia depends on the degree of imbalance between α et β globin chain production

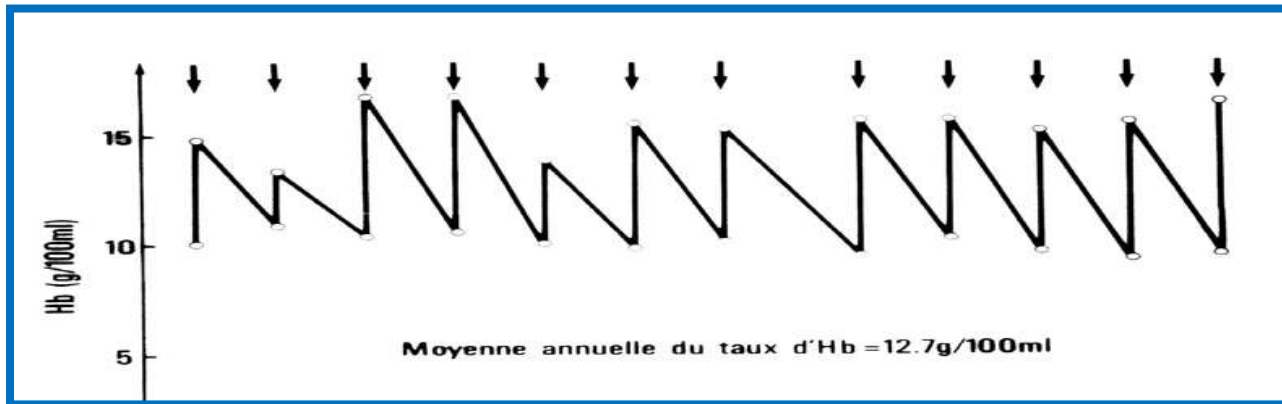
According to transfusional needs:

Transfusion dependent thalassemia (TDT)	Non transfusion dependent thalassemia (NTDT)
B-thalassemia major Severe HbE/ β -thalassemia Transfusion-dependent HbH disease Hb Bart's hydrops	B-thalassemia intermedia HbE/ β -thalassemia HbH disease HbC/ β -thalassemia



Transfusion des patients thalassémiques

I. Thalassémiques majeurs =



C.E. phénotypés

15 ml/kg/ 3 sem

20 ml/kg/4 sem

II. Thalassémiques intermédiaires/ NTDT =

Hypersplénisme
Retard de croissance

HTAP
Tumeur hématopoïétique extra-médullaire
AVC
Ulcère de jambe



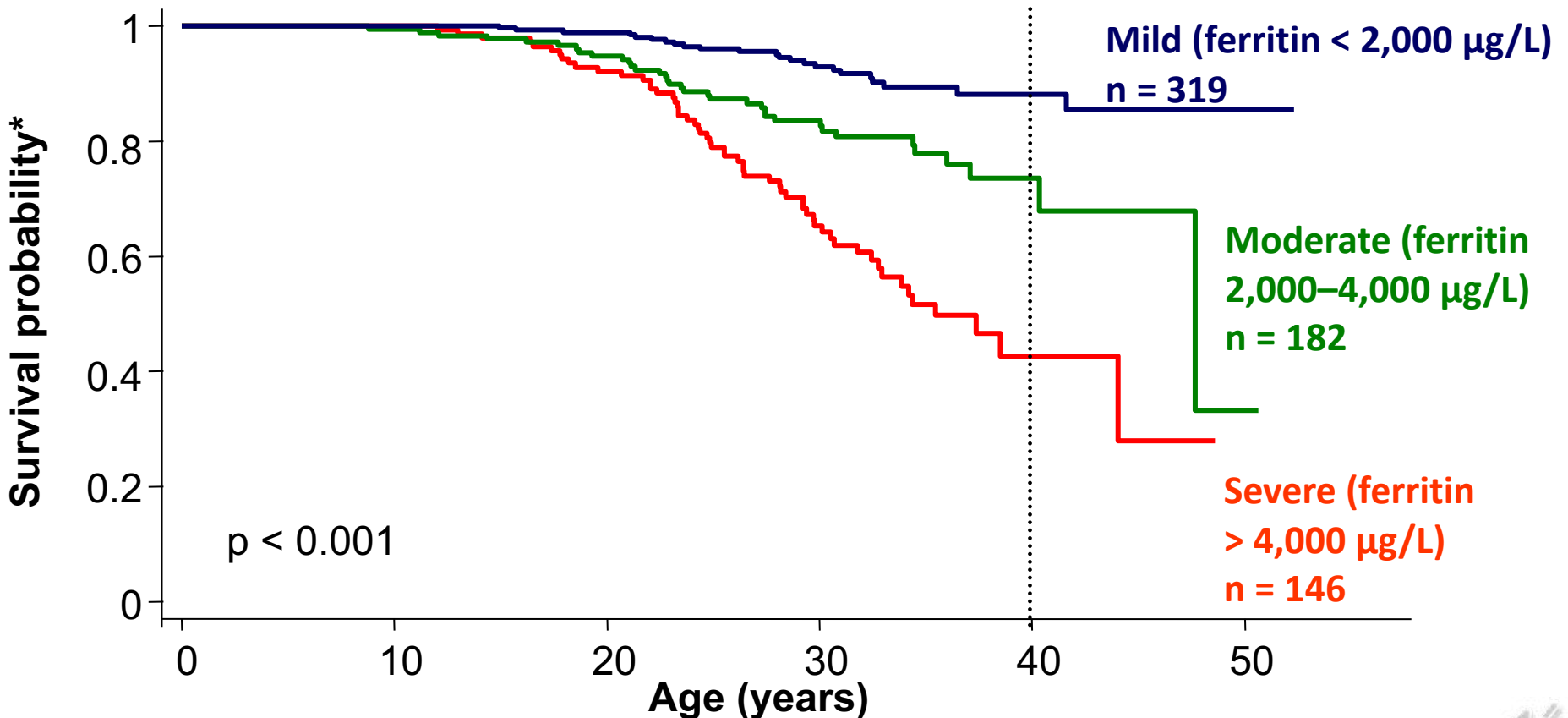
Registre Français (2005-2008): Thuret I, Haematologica 2010

Table 2. Complications in patients with thalassemia major.

	Overall (n= 215)	0-14 years (n=77)	15-24 years (n=49)	25-34 years (n=45)	>= 35 years (n=44)	P value*
Splenectomy	116 (54.0)	22 (28.6)	25 (51.0)	31 (68.9)	38 (86.4)	<0.001
Cholecystectomy	47 (21.9)	2 (2.6)	8 (16.3)	12 (26.7)	25 (56.8)	<0.001
Positive HCV antibodies	47/211 (22.3)	0/77 (0.0)	2/46 (4.3)	15/44 (34.1)	30/44 (68.2)	<0.001
Heart failure	21 (9.7)	1 (1.3)	3 (6.4)	10 (22.2)	7 (15.9)	<0.001
Cardiac arrhythmia	17 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (22.2)	7 (15.9)	<0.001
Diabetes	13 (6.0)	1 (1.3)	2 (4.1)	5 (11.1)	5 (11.4)	< 0.05
Hypothyroidism	21 (9.9)	0 (0.0)	5 (10.6)	8 (17.8)	8 (18.2)	<0.001
Height SD-score	-1.1 (-5.0; +2.9)	-0.6 (-4.3; +1.9)	-1.2 (-4.5; +2.1)	-1.1 (-3.2; +1.3)	-1.3 (-5.0; +2.9)	0.006
Weight SD-score	-0.4 (-4.5; +5.3)	-0.3 (-4.5; +5.3)	-0.5 (-3.4; +2.5)	-0.8 (-2.7; +2.9)	-0.1 (-3.7; +4.5)	NS (0.5)
Hypogonadism in patients ≥15 years	66 (47.8)	-	17 (34.7)	22 (48.9)	27 (61.4)	<0.05
Serum ferritin (ng/mL)	1,240 (89-7,893)	1,384 (155-4,935)	1,024 (89-7,893)	1,438 (214-6,879)	963 (250-4,443)	NS (0.07)



647 β -thalassaemia major patients divided in 3 groups based on last 5 years' mean serum ferritin level



*Estimated using Kaplan-Meier method.

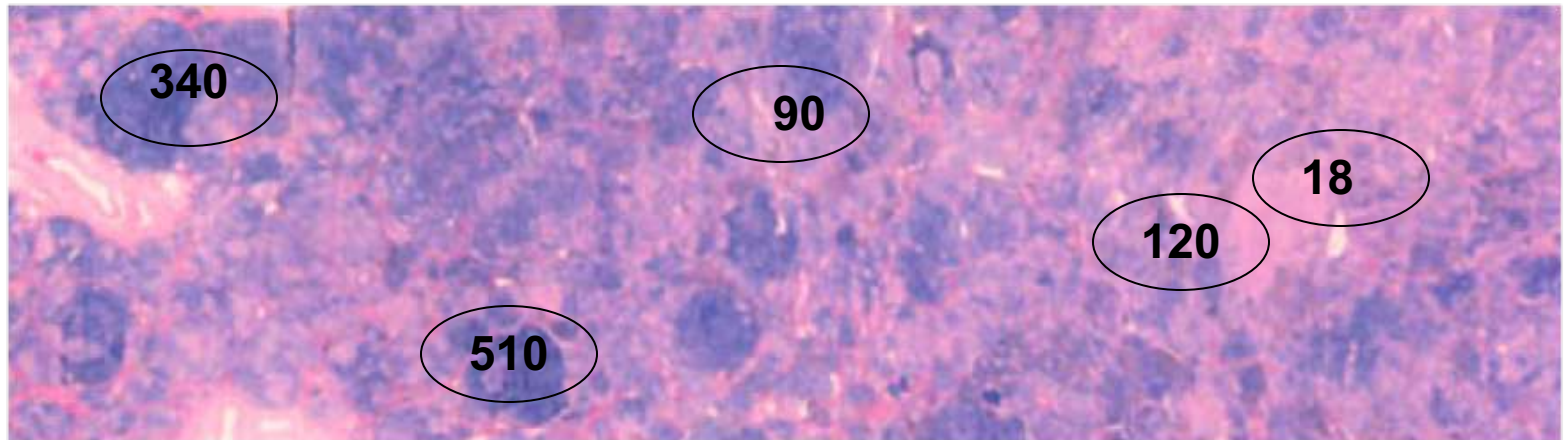
Ladis V, et al. Ann N Y Acad Sci. 2005;1054:445-50.



Mesure de la Liver Iron Concentration

- Biopsie hépatique :

Mais la distribution du fer ds le foie n'est pas homogène



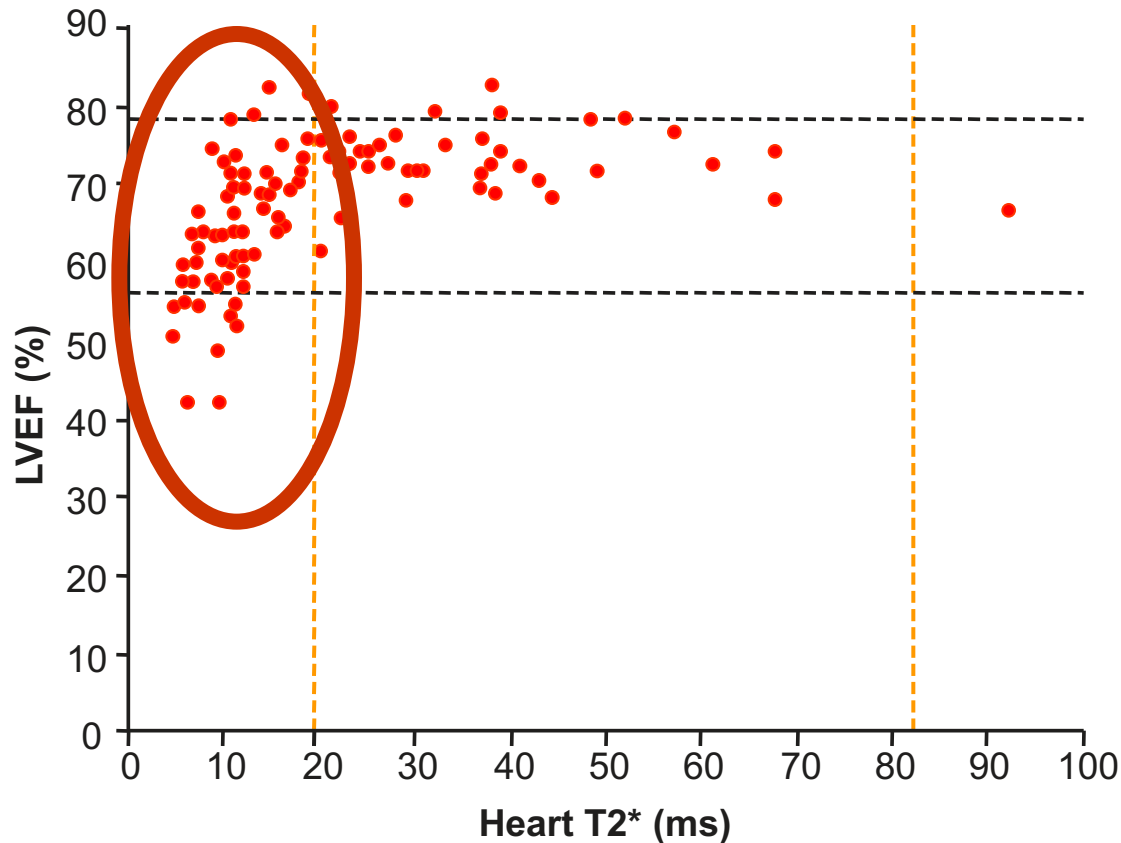
LIC (mg/g foie sec)

Deugnier Y, et al. Am J Surg Pathol. 1997;21:669–75.

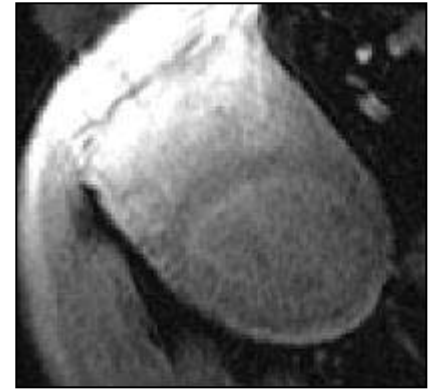
- **IRM : +++**



IRM cardiaque T2*



Pour un T2* myocardique < 20 ms,
diminution progressive de la FES ($r = 0.61$, $p < 0.0001$)

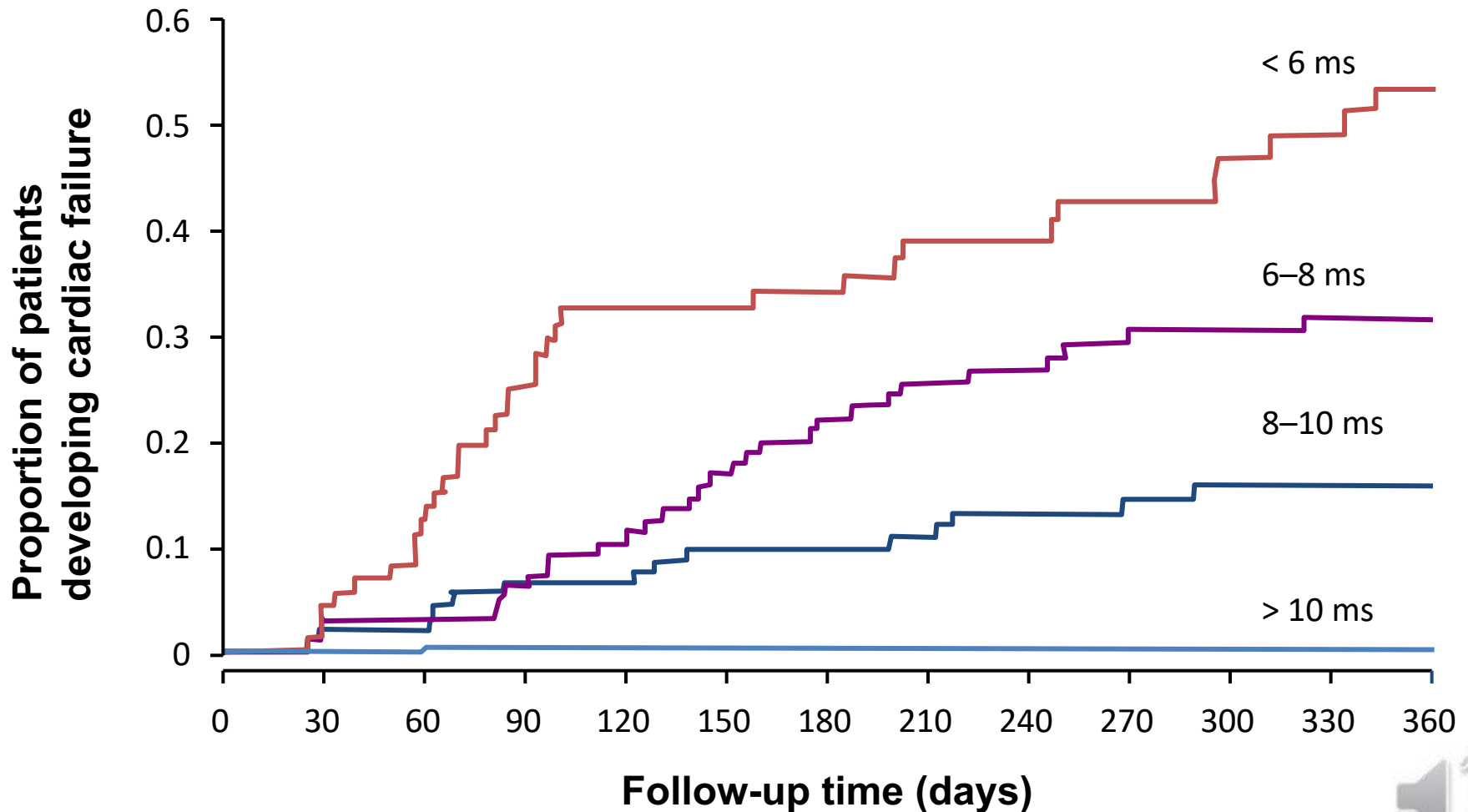


•T2* : 37 ms ds coeur normal

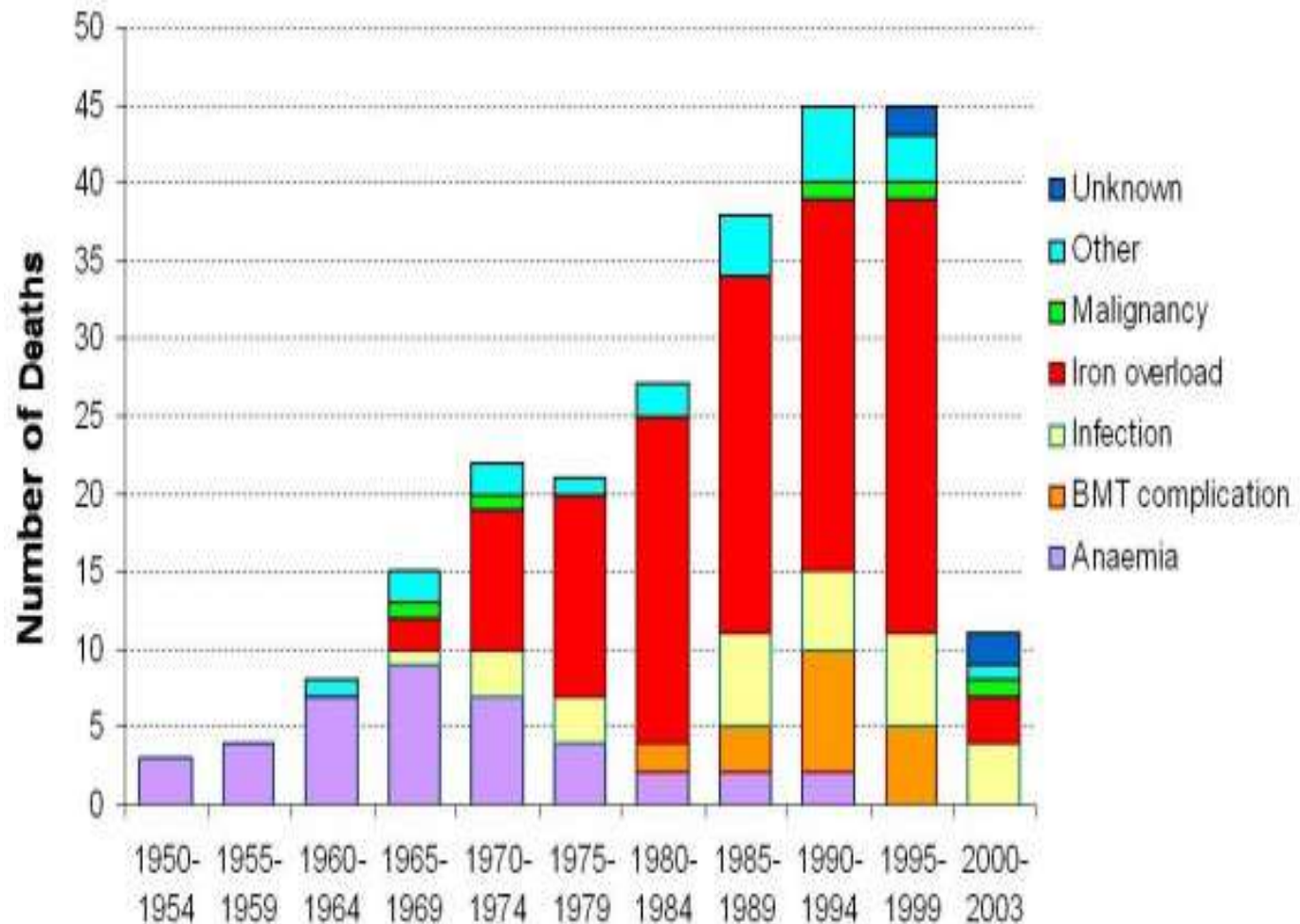


•T2* : 4 ms ds coeur surchargé en fer

Relationship between cardiac T2* and cardiac failure



Number of deaths by thalassemia major in the UK



Iron chelation therapy (Viprakasit et al, 2017)

	TDT	NTDT
Indication to initiate	SF $\geq$ 1000 ng/ml	SF $\geq$ 800 ng/ml and/or LIC $\geq$ 5 mg Fe/g dry wt (dwt)
Optimal levels of iron status	SF < 1000 ng/ml and LIC<7mg/g dwt and cardiac T2* $\geq$ 20 ms	NA
Indication to intensify	SF $\geq$ 2500 ng/ml and/or LIC>7mg/g dwt and/or cardiac T2*<20 ms	LIC after 6 mo of Tt> 7mg/g dwt or SF > 1500-2000 ng/ml
Indication to stop	SF<300 ng/ml and/or LIC<3mg/g dwt	SF<300 ng/ml and/or LIC<3mg/g dwt
Choices of ICT	DFO 40-60 mg/kg/d DFX 20-40 mg/kg/d DFP 75-100 mg/kg/d	DFX 10-20 mg/kg/d
combination	DFO-DFP, DFO-DFX, DFP- DFX	NA



Iron chelation therapy is needed to treat iron overload

Property	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
Usual dose (mg/kg/day)	25–60	75	20–30
Route	s.c., i.v. (8–12 h, 5 days/week)	Oral 3 times daily	Oral once daily
Half-life	20–30 min	3–4 h	8–16 h
Excretion	Urinary, faecal	Urinary, faecal	Faecal
Adverse effects	Local reactions, ophthalmological, auditory, growth retardation, allergic	Gastrointestinal disturbances, agranulocytosis/neutropenia, arthralgia, elevated liver enzymes	Gastrointestinal disturbances, rash, mild non-progressive creatinine increase, ophthalmological, auditory, elevated liver enzymes
Status	Licensed thal and SCD	Licensed thal	Licensed thal and SCD



Les traitements combinés = Desféral + Deferiprone

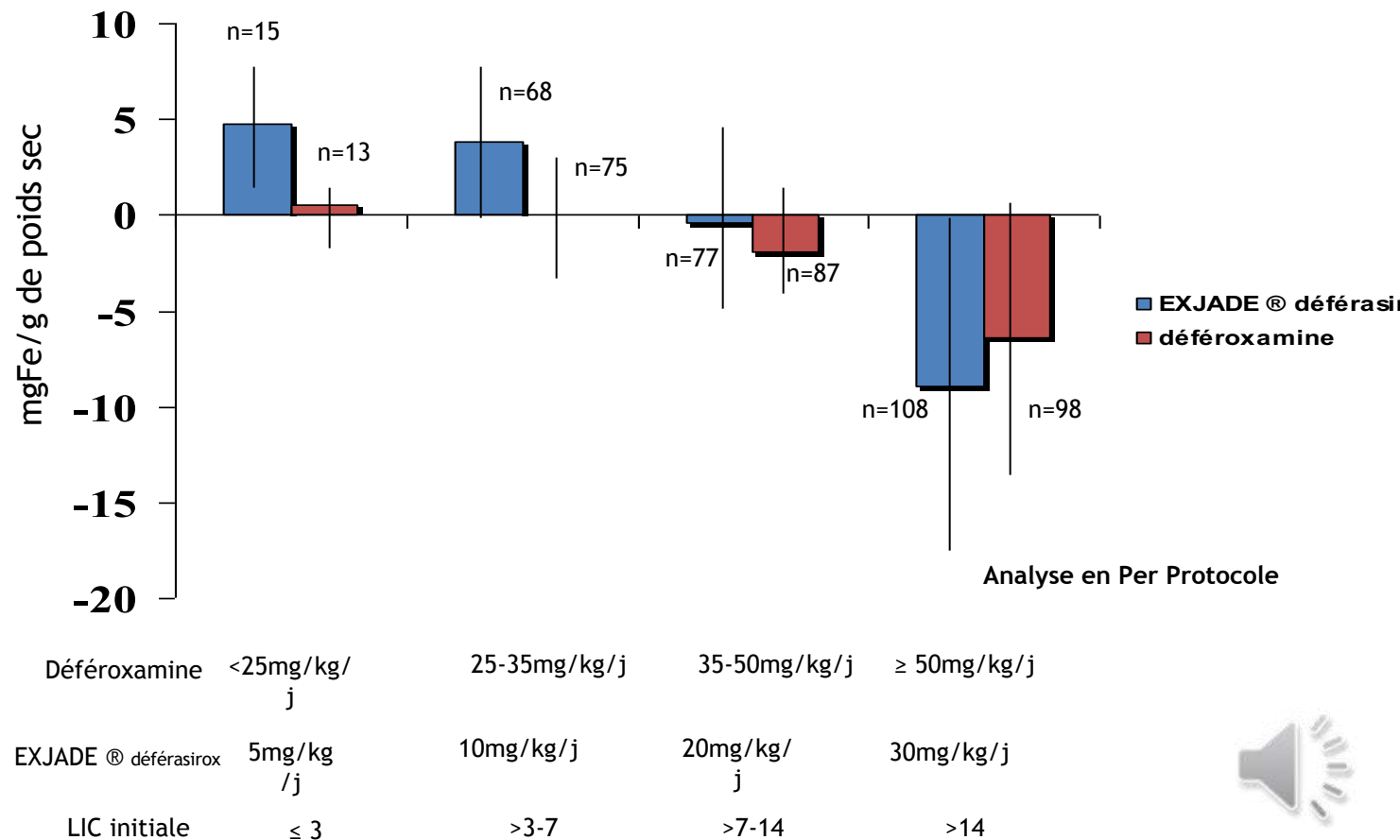
- Associés ou séquentiels
- « effet shuttle »



Étude de phase III versus Desféral® déféroxamine chez les patients atteints de β -thalassémie majeure fréquemment transfusés (étude 107)

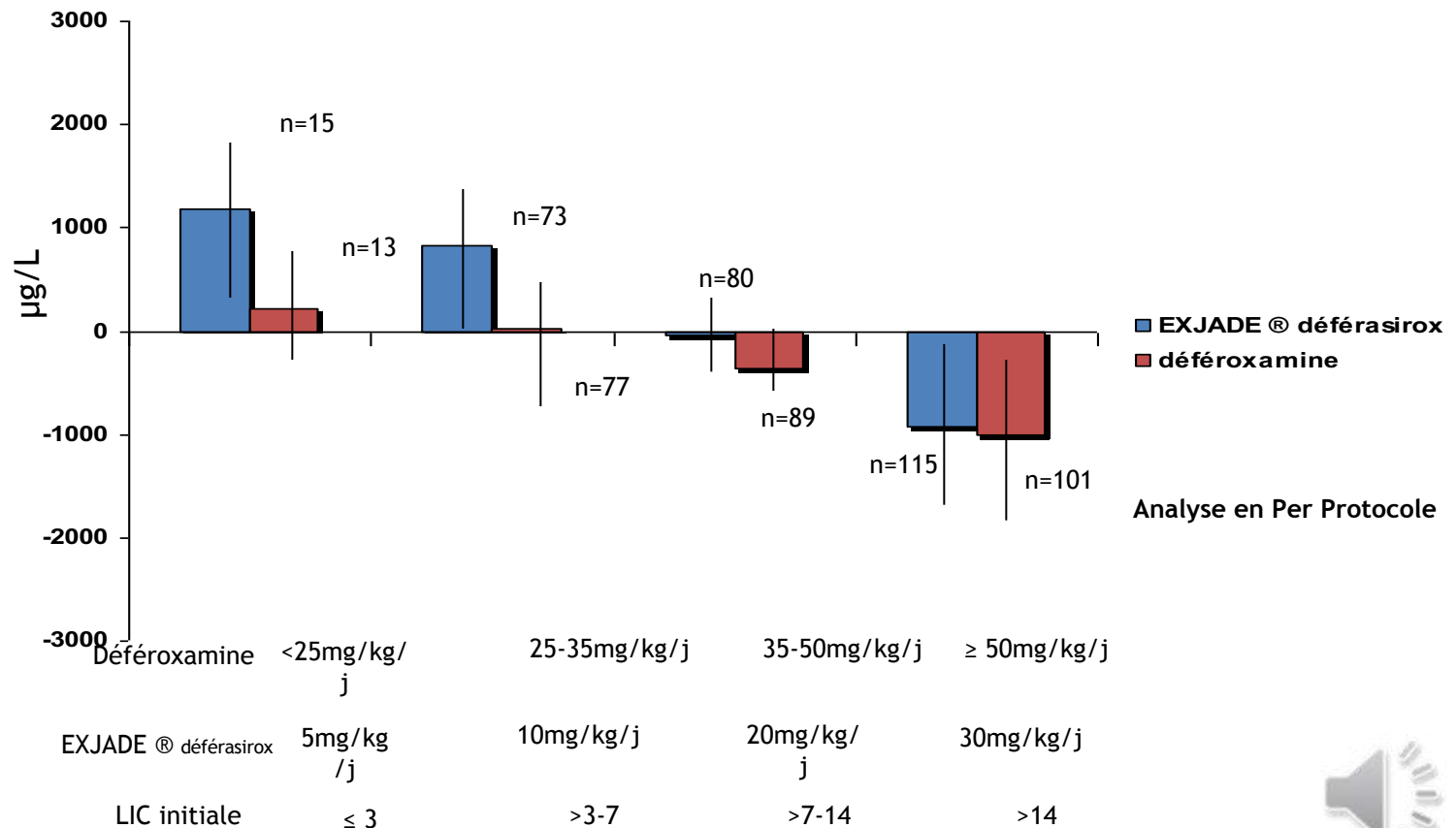
Variation de la LIC après 1 an de traitement (1)

Différence absolue par rapport à la baseline



Étude de phase III versus Desféral® déféroxamine chez les patients atteints de β -thalassémie majeure fréquemment transfusés (étude 107)

Variation de la ferritine après 1 an de traitement (1) Différence absolue par rapport à la baseline



Étude de phase III versus Desféral® déféroxamine chez les patients atteints de β -thalassémie majeure fréquemment transfusés (étude 107) : tolérance

- Effets indésirables les plus fréquents avec EXJADE ® :
 - ✓ événements gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, constipation) : 15,2%
 - ✓ rashes cutanés : 10,8%.
- Augmentation de la créatinémie dose-dépendantes :
 - ✓ 38% des patients sous EXJADE ® vs 14% sous déféroxamine
- Ajustement des dosage et taux d'interruption similaires dans les 2 groupes de traitement
- Absence d'arthropathie, d'agranulocytose
- Pas de retard de croissance associés au traitement avec EXJADE ®



Les indications d'EXJADE®

- Dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes (≥ 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires) chez des patients de 6 ans et plus présentant une β -thalassémie majeure.
- Dans le traitement de la surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines lorsque le traitement par la déféroxamine est contre-indiqué ou inadapté chez les groupes de patients suivants :
 - les patients présentant d'autres anémies,
 - les patients âgés de 2 à 5 ans,
 - les patients présentant une β -thalassémie majeure avec une surcharge en fer chronique secondaire des transfusions sanguines peu fréquentes (< 7 ml/kg/mois de concentrés érythrocytaires).



Texture / goût
Dissolution



EXJADE
déferasirox



Adhérence +++

EXJADE
(déferasirox) FILM-COATED TABLETS



Comprimés dispersibles	Comprimés pelliculés
Voie orale, à dissoudre	Voie orale, à avaler ou écraser et mélanger à la nourriture
Dosages : 125 mg et 500mg Doses journalières : de 10 à 40 mg/kg Dose initiation* : 20mg/kg/J	Dosages : 90 mg et 360 mg Doses journalières : de 7 à 28 mg/kg Dose initiation* : 14mg/kg/J
Excipients : dont Lactose monohydrate; Sodium laurilsulfate.	Excipients : sans Lactose monohydrate; Sodium laurilsulfate.
Boîte de 28 cp	Boîte de 30 cp
Prise à jeun (30 min avant repas)	Prise pendant repas léger



RESEARCH ARTICLE

Cardiac iron overload in chronically transfused patients with thalassemia, sickle cell anemia, or myelodysplastic syndrome

Mariane de Montalembert^{1,2*}, Jean-Antoine Ribeil^{3,4}, Valentine Brousse^{1,2}, Agnes Guerci-Bresler⁵, Aspasia Stamatoullas⁶, Jean-Pierre Vannier⁷, Cécile Dumesnil⁷, Agnès Lahary⁸, Mohamed Touati⁹, Krimo Bouabdallah¹⁰, Marina Cavazzana^{3,4,11,12}, Emmanuelle Chauzit¹³, Amandine Baptiste¹⁴, Thibaud Lefebvre^{2,15,16}, Hervé Puy^{2,15,16}, Caroline Elie¹⁴, Zoubida Karim^{2,15}, Olivier Ernst¹⁷, Christian Rose¹⁸

2017, doi: 10.1371

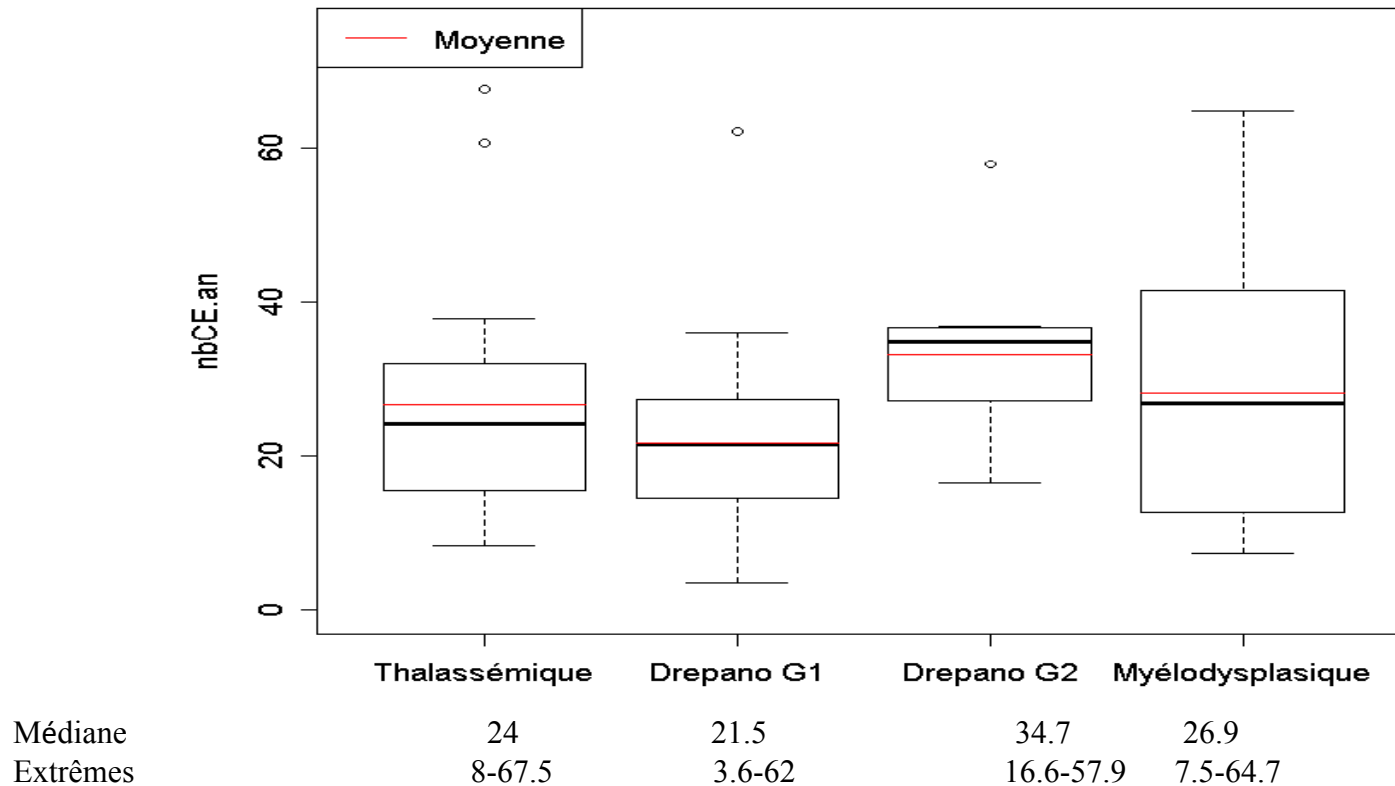
To assess the prevalence of cardiac iron overload defined as $T2^* < 20$ ms in patients with thalassemia major, SCA, and MDS



Transfusion and chelation data

	Thalassemia	non-E-SCA ^a	E-SCA ^b	MDS ^c	Pvalue
	N = 20	N = 30	N = 11	N = 25	
Age at transfusion initiation (y)	8.5 [0-45]	7 [0-45]	16.5 [1-55]	66 [38-83]	<0.001
Time on chronic transfusion (y)	10 [1-39]	7 [1-22]	10.5 [0-25]	3 [1-10]	<0.001
Number of ECs ^d since diagnosis	359 [21-1360]	139 [24-791]	301 [14-888]	77 [16-544]	<0.001
Number of ECs ^d /y	24 [8-67]	21 [4-62]	35 [17-58]	27 [7-65]	0.09
					non-E-SCA
					vs. E-SCA
					= 0.03
Number of patients given chelation	19 (95%)	27 (90%)	8 (72.7%)	18 (72%)	0.10
Age at chelation initiation (y)	11 [1-48]	9 [2-47]	18 [6-31]	68 [38-84]	<0.001
Ferritin at	1148 [713-2400]	2075 [448	1500 [905-2804]	2398 [482	0.22
chelation initiation	(n = 8)	-3670]	(n = 5)	-5140]	
(ng/mL)		(n = 16)		(n = 12)	

N CE reçus/an

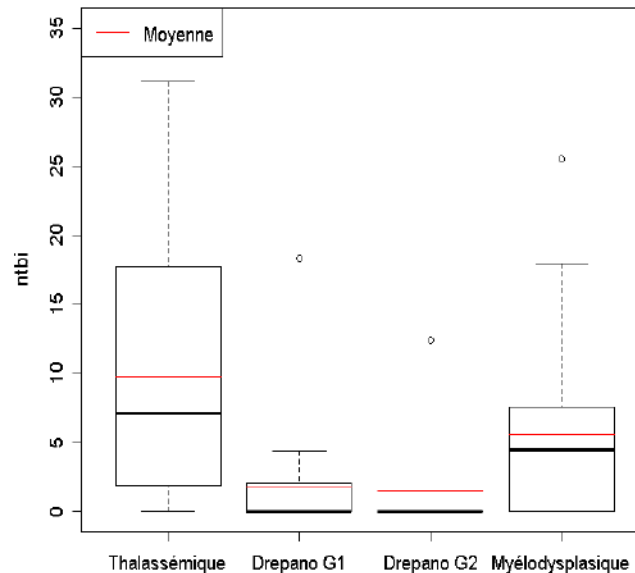


La seule différence significative est entre le groupe des drépanocytaires en échange manuel et ceux en érythrphérèse qui reçoivent plus de CE/an ($p=0,03$)

Blood iron variables, LIC and T2*

	Thalassemia N = 20	non-E-SCA ^a N = 30	E-SCA ^b N = 11	MDS ^c N = 25	P value
N with T2* < 20 ms	3 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (16%)	0.047
LIC ^d (mg/g dry weight)	10.4 [0.8-20.2]	10.7 [0.8-37.1]	14 [0.8-19.7]	15.2 [3.0-45.3]	0.29
Plasma iron (μmol/L)	36.9 [31-57]	22.5 [6-45.2]	21 [13-46]	38.2 [11.9-72]	<0.001
NTBI ^e (μmol/L)	7.1 [0-31.1]	0 [0-18.3]	0 [0-12.4]	4.45 [0-25.5]	<0.001
Ferritin (ng/mL)	870 [169-4339]	2739 [393-5596]	2404 [33-20 030]	1611 [223-6813]	0.08
Hepcidin (ng/mL)	1.35 [0-12.3]	9.95 [0-67.9]	2.10 [0-52.4]	36.35 [3-143.2]	<0.001
Ratio Hepcidin/LIC	0.10 [0-2.40]	1.19 [0-8.48]	0.17 [0-3.11]	2.77 [0.18-	<0.001
Median [range]				19.61]	
Ratio Hepcidin/Ferritin x 10 ²	0.15 [0-0.93]	0.58 [0-4.41]	0.04 [0-0.32]	1.78 [0.23-	<0.001
Median [range]				10.22]	
Deferasirox plasma level < 0.5 μg/mL	3/8 (37.5%)	3/10 (30.0%)	3/5 (60.0%)	0/11 (0.0%)	0.03

NTBI



Kruskal-Wallis Test global: **p = 0.0005297**

Test Wilcoxon 2 à 2:

Drepano G1 vs Drepano G2: p= NS;

thal vs MDS: NS ; Thal vs Drepano G1: **p= 0.0040** ;

Thal vs Drepano G2: **p= 0.0087** ; MDS vs Drepano G1: **p= 0.0363** ;

MDS vs Drepano G2: **p= 0.0436**

Les pts thalassémiques et MDS ont un NTBI comparable entre eux et très supérieur aux drépanocytaires