

# L'alpha-thalassémie

[La maladie](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur l'alpha-thalassémie. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

## La maladie

### ● Qu'est-ce que l'alpha-thalassémie ?

L'alpha-thalassémie (ou  $\alpha$ -thalassémie ou thalassémie alpha) est une maladie génétique de l'hémoglobine, substance contenue dans les globules rouges du sang qui sert à transporter l'oxygène à travers le corps. Il existe différentes formes d'alpha-thalassémies qui ne présentent pas toutes la même sévérité. La plupart des formes n'entraînent pas ou très peu de symptômes (alpha-thalassémie silencieuse ou mineure). Les alpha-thalassémies intermédiaires (appelées également hémoglobinose H) se caractérisent par un manque de globules rouges et d'hémoglobine (anémie). Ceci se traduit par une pâleur, une fatigabilité, parfois des vertiges et un essoufflement. Des transfusions sanguines sont parfois nécessaires. La forme la plus sévère, très rare (hydrops fœtal), est incompatible avec la vie (mort *in utero*).

### ● Qui peut en être atteint ? Est-elle présente partout dans le monde ?

L'alpha-thalassémie est très répandue à travers le monde. Elle affecte surtout les populations originaires d'Asie (Cambodge, Laos, Birmanie, Thaïlande notamment), dans ses formes intermédiaires ou graves, d'Afrique équatoriale, et du bassin méditerranéen dans ses formes mineures. L'anomalie génétique en cause dans l'alpha-thalassémie confère une résistance naturelle au paludisme (maladie grave touchant les globules rouges, transmise par les moustiques), ce qui explique qu'elle soit plus fréquente dans ces régions très exposées au paludisme.

L'alpha-thalassémie atteint autant les femmes que les hommes.

### ● Combien de personnes sont atteintes de la maladie ?

La prévalence (nombre de personnes atteintes dans une population donnée à un moment précis) de l'alpha-thalassémie varie énormément selon les régions du monde, avec une

prévalence allant de 1 personne atteinte par million d'habitants dans les pays du nord à 1 sur 10 000 dans les pays du sud. En France, environ 200 personnes sont atteintes de forme intermédiaire (hémoglobinose H), soit une prévalence de 1 personne sur 350 000.

## ● A quoi est-elle due ?

L'alpha-thalassémie est due à une anomalie de l'hémoglobine. L'hémoglobine est une protéine contenue dans les globules rouges circulant dans le sang. Elle permet de transporter l'oxygène pour le distribuer à tout l'organisme : il s'agit donc d'une protéine indispensable à la vie. L'hémoglobine est constituée de quatre « briques », appelées chaînes, assemblées entre elles. L'hémoglobine A majoritaire chez l'adulte est ainsi constituée de deux chaînes dites alpha ( $\alpha$ ) et de deux chaînes bêta ( $\beta$ ) (figure 1).

En cas d'alpha-thalassémie, les chaînes  $\alpha$  sont produites en plus petite quantité, ce qui

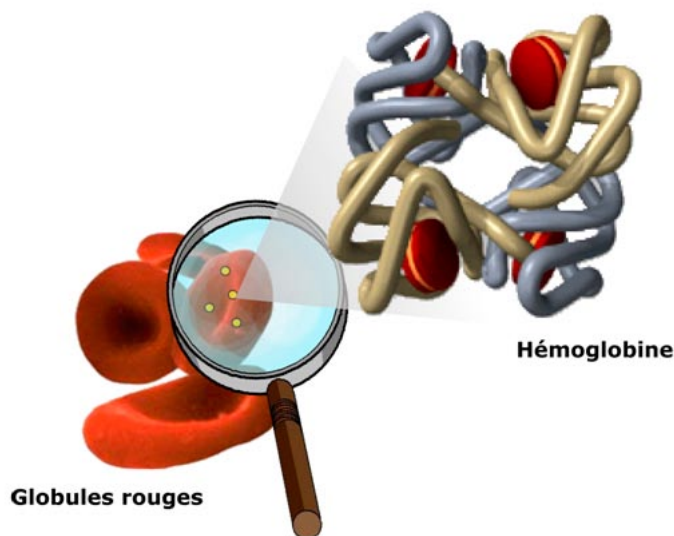


Figure 1 : Chaque globule rouge contient de nombreuses molécules d'hémoglobine. Elles sont formées de deux chaînes alpha (en beige) et de deux chaînes bêta (en bleu). Les disques rouges représentent les sites sur lesquels se fixe l'oxygène (hèmes). D'après [http://ici.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/proteines\\_2.htm](http://ici.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/proteines_2.htm).

conduit à l'impossibilité de fabriquer suffisamment d'hémoglobine et donc à une diminution de la quantité d'hémoglobine dans les globules rouges.

La fabrication des chaînes  $\alpha$  est commandée par deux gènes alpha,  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ , localisés sur le chromosome 16 (figure 2). En fait, comme chaque personne possède deux exemplaires de tous ses chromosomes, elle possède deux chromosomes 16 et donc deux exemplaires des gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ , soit quatre gènes  $\alpha$ . Lorsqu'un seul, ou deux, des quatre gènes  $\alpha$  est altéré (muté), il n'y a aucune conséquence pour la santé ou alors seulement très légère. L'anomalie de trois gènes  $\alpha$  entraîne des symptômes souvent modérés, voire exceptionnellement sévère (alpha-thalassémie intermédiaire). La variabilité de sévérité est due, dans ce cas, au fait que les deux gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  ne sont pas équivalents en terme de production de chaîne  $\alpha$ . Par conséquent, selon que les mutations affectent deux gènes  $\alpha 1$ , un gène  $\alpha 1$  et un gène  $\alpha 2$ , ou deux gènes  $\alpha 2$ , elles n'ont pas les mêmes répercussions sur la production de chaîne  $\alpha$ . Enfin, si les quatre gènes  $\alpha$  sont mutés, la vie n'est, en règle générale, pas possible (mort *in utero*).

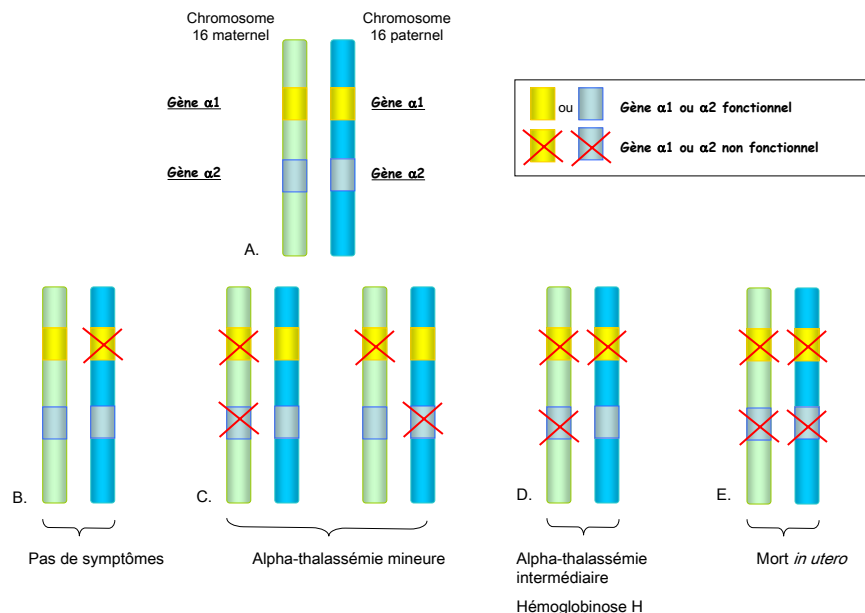


Figure 2 : Nous possédons tous chaque chromosome en double, l'un provenant du père, l'autre de la mère. Sur le chromosome 16, il y a deux gènes commandant la production des chaînes alpha de l'hémoglobine (gènes  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$ ). Chaque personne possède donc 4 gènes  $\alpha$ . L'individu A est sain, puisque ses 4 gènes  $\alpha$  fonctionnent normalement. L'individu B n'a qu'un gène défectueux sur les 4, ce qui n'a pas de conséquence sur sa santé. Les individus C ont chacun deux gènes mutés et deux gènes normaux, ce qui affecte légèrement la production totale d'hémoglobine mais ne se traduit par aucun symptôme. L'individu D ne possède qu'un gène fonctionnel ; il est plus ou moins sévèrement atteint. Quant à la situation E, aucune molécule d'hémoglobine ne pouvant être fabriquée, l'individu ne peut pas vivre et les décès ont lieu in utero ou juste après la naissance.

## ● Est-elle contagieuse ?

Comme toutes les maladies génétiques, l'alpha-thalassémie n'est pas contagieuse.

## ● Quelles en sont les manifestations ?

Il existe quatre formes cliniques de gravité croissante en fonction du nombre de gènes  $\alpha$  altérés (1, 2, 3 ou 4 gènes, voir table 1).

Gènes $\alpha$ altérés	Forme d'alpha-thalassémie
1 gène	Pas de manifestation clinique. Forme silencieuse.
2 gènes	Pas de symptômes la plupart du temps. Parfois légère anémie, sans conséquence sur la santé. Forme mineure.
3 gènes	Hémoglobinose H : anémie de sévérité variable. Forme intermédiaire.
4 gènes	Forme sévère, mortelle <i>in utero</i> : anémie profonde.

Table 1: Manifestations des différentes formes d'alpha-thalassémie

Source : modifié d'après <http://www.emedicine.com/med/topic2259.htm>

### Alpha-thalassémie silencieuse (mutation d'un gène $\alpha$ )

L'anomalie d'un seul des quatre gènes  $\alpha$  n'a aucune conséquence sur la santé. On parle d'alpha-thalassémie silencieuse. La personne porteuse de cette mutation ne présente aucun symptôme.

### Alpha-thalassémie mineure ou trait $\alpha$ -thalassémique (mutation de deux gènes $\alpha$ )

La personne atteinte ne présente, en règle générale, aucun symptôme. Cependant, il arrive que les globules rouges soient plus petits que la normale (on parle de microcytose) et moins colorés (on parle d'hypochromie), ce qui se voit lors des analyses de sang (voir « *Le diagnostic* »). Le nombre de globules rouges peut également être insuffisant (anémie) mais les personnes atteintes ne le ressentent généralement pas ou alors se sentent seulement légèrement fatiguées. On parle alors d'alpha-thalassémie mineure ou de trait  $\alpha$ -thalassémique.

### Hémoglobinoses H, ou syndrome thalassémique intermédiaire (mutation de trois gènes $\alpha$ )

Lorsque trois gènes  $\alpha$  sont mutés, les manifestations sont le plus souvent modérées et, seulement dans de rares cas, sévères.

#### L'anémie

L'anémie est le principal symptôme. Celle-ci est présente dès la naissance mais elle n'est parfois diagnostiquée qu'à l'âge adulte lorsqu'elle est modérée. Elle est variable d'une personne à l'autre, et au cours du temps. L'anémie se traduit essentiellement par une pâleur, une fatigue et un essoufflement lors des efforts (dyspnée d'effort). Elle est en général bien tolérée, mais elle peut s'aggraver brutalement. Elle se manifeste alors par une pâleur encore plus importante et, chez le nourrisson, par des difficultés à téter (essoufflement lors du biberon) et des troubles de conscience (l'enfant dort beaucoup et ne réagit pas aux stimulations). L'enfant plus âgé et l'adulte peuvent ressentir une accélération des battements cardiaques (palpitations), des difficultés à respirer (essoufflement) et des malaises. Lorsque ces symptômes sont présents, une transfusion de globules rouges peut être nécessaire, c'est pourquoi il faut rapidement consulter. Ces épisodes d'aggravation brutale et mal tolérée de l'anémie (poussées d'anémie aiguë) sont particulièrement fréquents au cours des dix premières années de vie et sont souvent déclenchés par la fièvre, les infections, et la prise de certains médicaments.

#### La jaunisse

Les personnes atteintes peuvent présenter une jaunisse (un ictère) visible soit au niveau de la peau, soit au niveau du blanc des yeux (conjonctives). L'ictère est souvent modéré et fluctuant au cours du temps. Il peut devenir important et il faut alors rapidement consulter.

#### Les calculs biliaires

Des cailloux (calculs) peuvent se former à l'intérieur de la vésicule biliaire. La vésicule biliaire est un petit organe situé en dessous du foie qui participe à la digestion. Le plus souvent, les calculs biliaires n'entraînent aucun symptôme et sont détectés uniquement par l'échographie abdominale. Dans certains cas, ils peuvent provoquer soudainement de vives douleurs dans le ventre (souvent la nuit ou après un repas), en haut à droite ou sous l'épaule droite (coliques biliaires). Vomissements, fièvre, sueurs ou frissons peuvent accompagner ces douleurs et sont une complication (inflammation de la vésicule biliaire (cholé-

cystite), inflammation du pancréas (pancréatite), infection du cholédoque (angiocholite)). Lorsque ces complications apparaissent, il faut procéder à une opération chirurgicale pour retirer la vésicule biliaire (cholécystectomie).

### La splénomégalie

Chez la majorité des personnes, la rate augmente progressivement de volume (splénomégalie). La rate est un organe situé en haut à gauche de l'abdomen et l'un de ses rôles est de filtrer le sang et d'éliminer les substances nuisibles (bactéries, toxines, mais aussi globules rouges anormaux...). Lorsque la splénomégalie est légère, elle ne constitue pas une gêne pour la personne, mais une sensation de lourdeur ou d'inconfort peut apparaître au niveau du ventre. Quand le volume est très important, des douleurs vives peuvent survenir sous les côtes du côté gauche. En général, ceci s'accompagne d'une accentuation de l'anémie et il peut être parfois nécessaire de retirer la rate par chirurgie (splénectomie).

### L'hépatomégalie

Plus rarement, une augmentation du volume du foie (appelée hépatomégalie) peut être observée. Le foie est un organe situé en haut et à droite de l'abdomen. L'hépatomégalie est en général indolore, mais peut entraîner une gêne abdominale, ressemblant à un « poids » dans le ventre.

### Les atteintes des os

Très rarement, et seulement dans les formes les plus sévères, les os du visage peuvent s'épaissir (déformation de la mâchoire, aplatissement du nez, espacement excessif des yeux) et des déformations des os peuvent apparaître au niveau des vertèbres et des jambes. Ces déformations osseuses, tout comme l'anémie si elle est importante et non traitée, peuvent parfois conduire à un retard de croissance chez l'enfant.

### Les ulcères

Dans de très rares cas, certains malades peuvent présenter des plaies plus ou moins profondes (ulcères) sur le bas des jambes et le dessus des pieds. Les ulcères peuvent mettre longtemps à cicatriser.

### Autres manifestations

Plus rarement, il arrive que la personne atteinte développe un diabète ou présente un retard de croissance ou de puberté, ou une ménopause précoce. Ces symptômes sont dus à ce que l'on appelle une surcharge en fer (*voir « comment expliquer les symptômes ? »*), généralement plus fréquente chez les personnes transfusées.

### **Hydrops fetalis (mutation des 4 gènes $\alpha$ )**

Cette situation est surtout rencontrée dans les populations originaires d'Asie du Sud Est, où elle reste toutefois très rare. Dans ce cas, l'anémie est profonde et apparaît pendant la période fœtale. Elle est intense et se complique d'anasarque fœtale (ou hydrops fetalis). L'anasarque est une accumulation anormale de liquide (œdème), principalement dans l'abdomen du fœtus, et parfois dans le placenta (anasarque fœto-placentaire). Cette maladie est incompatible avec la vie et le décès survient *in utero* (dans le ventre de la mère), dès le cinquième mois de grossesse, ou juste après la naissance.

Chez la mère, la grossesse peut se compliquer d'un mauvais fonctionnement des reins, accompagné d'une grave hypertension (toxémie gravidique), ce qui peut mettre sa vie en jeu.

## ● Comment expliquer les symptômes ?

Comme on l'a vu, la sévérité des symptômes est très différente selon le nombre de gènes  $\alpha$  mutés, ce qui détermine la production d'hémoglobine normale.

### Les alpha-thalassémies silencieuse et mineure

Dans ces deux cas, les personnes atteintes ne présentent pas de symptômes car seulement un ou deux gènes  $\alpha$  sont altérés. Autrement dit, il reste deux gènes normaux ce qui est suffisant pour produire assez de chaînes  $\alpha$  et donc pour produire normalement l'hémoglobine.

### Les alpha-thalassémies intermédiaires (hémoglobinose H)

#### Pourquoi les appelle-t-on des hémoglobinoses H ?

Dans ce cas, trois gènes sur les quatre sont mutés : trop peu de chaînes  $\alpha$  sont fabriquées pour assurer une production suffisante d'hémoglobine. De plus, il y a un déséquilibre entre le nombre de chaînes alpha produites (qui est très insuffisant) et le nombre de chaînes bêta (qui est normal) (*figure 3*). Ces chaînes bêta ( $\beta$ ) en excès s'assemblent entre elles pour former l'hémoglobine H.

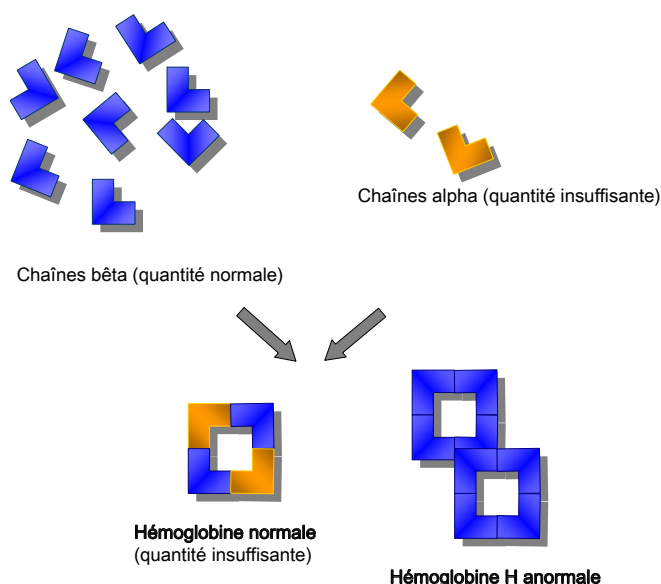


Figure 3 : formation d'hémoglobine H.

Les chaînes bêta en excès s'assemblent entre elles pour former une molécule anormale appelée hémoglobine H.

Source : schéma Orphanet

#### Comment l'hémoglobine H conduit-elle aux différentes manifestations ?

L'hémoglobine H est une hémoglobine anormale qui ne permet pas de transporter l'oxygène correctement et qui endommage les globules rouges. Ceci provoque plusieurs manifestations :

- L'anémie

Les globules rouges sont très fragiles et vont être plus rapidement détruits par l'organisme. C'est leur destruction accélérée, appelée hémolyse, qui explique l'anémie.

De plus, lors de la prise de certains médicaments, ou en cas de fièvre, les globules rouges contenant de l'hémoglobine H sont « anormalement agressés » et éclatent dans le sang, ce qui entraîne une aggravation brutale de l'anémie. Il faut noter que certaines personnes atteintes d'hémoglobinose H présentent, en plus, une anomalie de la protéine G6PD (substance qui sert à protéger les globules rouges de certaines agressions). Dans ce cas,

le risque de faire une poussée d'hémolyse à l'occasion de la prise de certains médicaments est augmenté.

- L'ictère

Lorsque les globules rouges sont détruits, ils libèrent l'hémoglobine qui est rapidement transformée en un pigment brun-jaune, la bilirubine. Lorsque trop de globules rouges sont détruits, comme dans l'alpha-thalassémie, cela entraîne donc un excès de production de bilirubine. Ceci explique la jaunisse observée dans certains cas. La bilirubine est normalement éliminée par le foie dans la bile. Lorsqu'elle est en excès, cela provoque la formation de calculs biliaires.

- La splénomégalie

Les globules rouges sont majoritairement détruits dans la rate qui augmente progressivement de volume (splénomégalie). De plus, une grosse rate a tendance à « retenir » plus de globules rouges, ce qui diminue la quantité de globules rouges circulant dans le sang et accentue donc l'anémie.

La splénomégalie se développe progressivement mais ne met pas la vie en danger.

- Les atteintes osseuses

Dans certains cas, pour compenser l'anémie, le corps va tenter de fabriquer plus de globules rouges. Les globules rouges sont fabriqués dans la moelle osseuse qui est une substance liquide contenue à l'intérieur des os. La moelle osseuse va alors travailler de façon excessive, sans pour autant parvenir à compenser l'anémie, ce qui peut avoir pour conséquence d'élargir et de déformer certains os (notamment ceux du visage).

- La surcharge en fer

Une accumulation de fer dans l'organisme (surcharge en fer ou surcharge martiale) peut se produire chez l'adulte. Chez les personnes atteintes de thalassémie intermédiaire, cette surcharge est surtout liée à une plus grande absorption du fer dans le système digestif qui tente de cette façon de compenser l'anémie. La surcharge est plus précoce et plus sévère dans la thalassémie majeure, où elle est principalement due aux transfusions régulières qui augmentent l'apport en fer. Le fer en excès dans le sang s'accumule dans différentes parties du corps (en particulier le cœur et le foie) et peut conduire à des complications à l'âge adulte. L'accumulation du fer au niveau des glandes qui fabriquent des hormones peut entraîner un diabète, un retard de croissance ou de puberté, une ménopause précoce, etc.

### L'hydrops fetalis

En cas d'absence totale de chaînes alpha, il se passe presque la même chose qu'en cas d'hémoglobinoses H (voir plus haut). Chez le fœtus, il existe normalement un autre type d'hémoglobine qui disparaît peu à peu après la naissance. Cette hémoglobine fœtale (hémoglobine F) est constituée de deux chaînes alpha associées à deux chaînes dites « gamma » ( $\gamma$ ). Sans chaînes  $\alpha$ , les chaînes  $\gamma$  en excès forment une hémoglobine anormale (hémoglobine Bart) qui ne permet pas de transporter l'oxygène.

## ● Quelle est son évolution ?

À l'exception de l'hydrops fetalis, seule l'hémoglobinoses H (3 gènes altérés) est considérée comme une maladie pouvant occasionner d'importants problèmes de santé. Néanmoins, le plus souvent, la qualité de vie est proche de la normale et des transfusions sanguines sont nécessaires de manière occasionnelle. Certaines personnes peuvent même n'avoir besoin

d'aucune transfusion.

La complication la plus fréquente est la splénomégalie (grosse rate) qui peut conduire à une « séquestration » (rétention), dans la rate, des globules rouges et des autres cellules sanguines (plaquettes et globules blancs).

À l'âge adulte, chez les malades atteints d'hémoglobinose H, des complications chroniques, liées à la maladie elle-même ou aux transfusions, peuvent survenir. Ces complications (ostéoporose, diabète, ulcère de jambe, etc.) peuvent avoir un retentissement sur la qualité de vie.

Les autres complications sont l'aggravation brutale de l'anémie notamment lors d'une infection surajoutée, la lithiase biliaire, les ulcères de jambe. Aussi, même dans les formes modérées, un suivi médical régulier est indispensable.

Enfin, comme on l'a vu, la forme sévère hydrops fœtal est généralement incompatible avec la vie (sauf dans les cas exceptionnels où les fœtus ont bénéficié de transfusions très précoces parfois débutées *in utero*).

## Le diagnostic

### ● Comment fait-on le diagnostic de l'alpha-thalassémie ?

Le diagnostic de l'alpha-thalassémie est fait à partir d'une simple prise de sang. Il utilise 3 types d'analyse :

- l'hémogramme (appelé aussi Numération Formule Sanguine ou NFS) qui permet d'étudier le nombre et l'aspect des globules rouges, ainsi que la quantité d'hémoglobine totale dans le sang.
- les analyses biochimiques de l'hémoglobine qui renseignent sur la forme de l'hémoglobine (techniques d'électrophorèse, de chromatographie liquide)
- les analyses génétiques qui permettent de rechercher les anomalies des gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ .

#### Alpha-thalassémie silencieuse

Dans ce cas, l'hémogramme est normal (pas d'anémie, globules rouges de taille et de coloration normales) et les analyses ne montrent aucune anomalie de l'hémoglobine. Elle ne peut donc être diagnostiquée (si besoin) que par les analyses génétiques.

#### Alpha-thalassémie mineure

Dans ce cas, l'hémogramme montre des globules rouges petits (microcytaires) et peu colorés (hypochromes). Le taux d'hémoglobine est normal ou très légèrement abaissé (anémie très modérée).

Les analyses biochimiques ne révèlent pas la présence d'une hémoglobine anormale et la confirmation du diagnostic peut faire appel aux analyses génétiques.

#### Hémoglobinose H

Dans l'hémoglobinose H, l'hémogramme montre que la quantité de globules rouges et d'hémoglobine est généralement diminuée. Dans ce cas, le taux d'hémoglobine est généralement voisin de 70 à 90 grammes par litre (g/l) alors que, chez une personne saine, il est compris entre 110 et 180 g/l (les valeurs sont plus faibles chez l'enfant que chez l'adulte). Une étude au microscope d'un échantillon de sang permet de voir que les globules rouges



sont plus petits (microcytose) et peu colorés (hypochromes).

Les analyses biochimiques révèlent la présence de l'hémoglobine anormale H, dont la proportion peut atteindre 30% de l'hémoglobine totale.

### Hydrops fetalis

Le diagnostic est souvent fait pendant le dernier trimestre de la grossesse. On détecte l'anasarque (œdème du fœtus) par échographie : le fœtus ou certains de ses organes sont « gonflés », en raison de l'accumulation de liquide. Parfois, l'échographie révèle une quantité trop importante de liquide amniotique dans lequel baigne le fœtus (hydramnios). Enfin, les mouvements du bébé peuvent diminuer fortement, voire s'arrêter, ce qui peut alerter la mère.

## ● Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?

L'alpha-thalassémie peut être confondue avec les autres anémies « hémolytiques », c'est-à-dire qui sont dues à une destruction importante des globules rouges (bêta-thalassémie et drépanocytose notamment). Cependant, les analyses biochimiques de l'hémoglobine permettent de faire la différence.

Elle peut être également confondue avec un manque de fer qui entraîne aussi une anémie avec des globules rouges de petite taille : les dosages sanguins du fer et de ses réserves permettent facilement de différencier ces deux diagnostics.

## ● Peut-on dépister cette maladie avant qu'elle ne se déclare ?

L'alpha-thalassémie est transmise des parents aux enfants (maladie héréditaire). Des études génétiques peuvent donc aider à diagnostiquer la maladie chez d'autres personnes de la famille. Le test se fait sur simple prise de sang.

On peut indirectement dépister l'alpha-thalassémie chez les nouveau-nés à l'occasion du dépistage d'une autre maladie de l'hémoglobine, la drépanocytose. Ce dépistage se fait au 3<sup>e</sup> jour de vie chez tous les bébés « à risque », d'origine Africaine ou Méditerranéenne. Ce dépistage peut mettre en évidence une hémoglobine anormale appelée hémoglobine Bart. L'hémoglobine Bart est formée de 4 chaînes gamma ( $\gamma$ ), les chaînes  $\gamma$  étant produites au cours de la vie fœtale. Chez les nouveaux-nés atteints d' $\alpha$ -thalassémie, l'hémoglobine Bart peut être présente à des taux variables selon la forme d' $\alpha$ -thalassémie (entre 1 à 2% dans l' $\alpha$ -thalassémie silencieuse, 5 à 10% dans l' $\alpha$ -thalassémie mineure ; 20 à 40% dans l'hémoglobinoïde H). Dans l'hydrops fetalis, le taux d'hémoglobine Bart est supérieur à 80%, ce qui est incompatible avec la vie, comme on l'a vu.

## Les aspects génétiques

### ● Quels sont les risques de transmission ?

Etant donné que quatre gènes sont impliqués dans la maladie, la transmission est relativement complexe. Il est important de consulter un généticien pour déterminer avec lui le risque d'avoir un enfant atteint d'une forme sévère de la maladie (thalassémie majeure et hydrops fetalis). Le risque de transmettre une forme sévère de la maladie n'existe que si les deux parents présentent des gènes  $\alpha$  altérés, même s'ils ne sont pas eux-mêmes malades

(porteurs d'une mutation (alpha-thalassémie silencieuse) ou deux mutations (trait  $\alpha$ -thalassémique ou thalassémie mineure)).

Voici, ci-dessous, les principales situations à risque, rencontrées lorsque les parents sont porteurs sains.

- Les parents ont chacun uniquement deux gènes  $\alpha$  mutés (tous deux porteurs du trait thalassémique) sur le même chromosome (*figure 4*). Ils ne sont donc pas malades mais, à chaque grossesse, ils ont un risque de 1 sur 4 d'avoir un enfant souffrant de la forme la plus sévère de la maladie (hydrops fœtal). En effet, chaque enfant a hérité d'un chromosome 16 provenant de chacun de ses parents. L'enfant A a hérité de deux chromosomes normaux, il est sain, et n'a aucun risque de transmettre la maladie à ses propres enfants. Les enfants B et C ont hérité de l'anomalie génétique, ils présentent la forme mineure de la maladie c'est-à-dire qu'ils sont porteurs sains comme leurs parents. L'enfant D a hérité des deux chromosomes portant une anomalie. Il est atteint de la forme sévère de l'alpha thalassémie (hydrops fœtal).

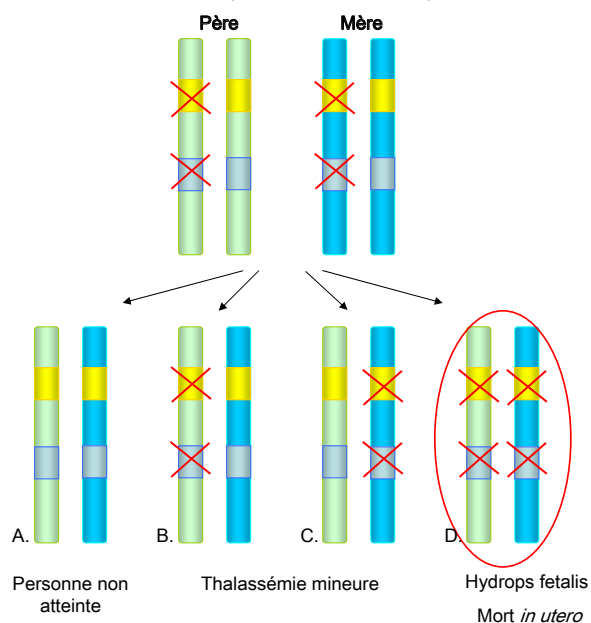


Figure 4 : Transmission de l'alpha-thalassémie  
Cas des parents ayant chacun deux gènes  $\alpha$  mutés.

- L'un des parents a deux gènes  $\alpha$  mutés alors que l'autre a un gène  $\alpha$  muté (*figure 5*). Ils sont porteurs sains mais, à chaque grossesse, ils ont un risque de 1 sur 4 d'avoir un enfant souffrant d'hémoglobinoses H (alpha-thalassémie intermédiaire). L'enfant A a hérité de deux chromosomes normaux, il est sain, et n'a aucun risque de transmettre la maladie à ses propres enfants. Les enfants B et C ont hérité d'une anomalie génétique, mais ne seront pas malades (alpha-thalassémie mineure, porteurs sains comme leurs parents). L'enfant D a hérité des deux chromosomes portant une anomalie. Il est atteint d'hémoglobinoses H.

Lorsqu'une personne sait qu'elle est porteuse du trait  $\alpha$ -thalassémique, même sans être malade, il est possible de déterminer son « statut génétique », c'est-à-dire le nombre de gènes  $\alpha$  mutés et leur disposition (sur un ou deux chromosomes), ainsi que celui de son/sa partenaire, et ce avant toute grossesse. Les risques pour un couple de donner naissance à un enfant malade peuvent être précisés lors d'une consultation auprès d'un médecin généticien.

Les personnes atteintes d'hémoglobinoses H ont un risque accru de transmettre une forme sévère de la maladie si leur partenaire présente lui-même au moins un gène  $\alpha$  muté. Le risque de donner naissance à un enfant malade peut là aussi être précisé lors d'une consultation de génétique.

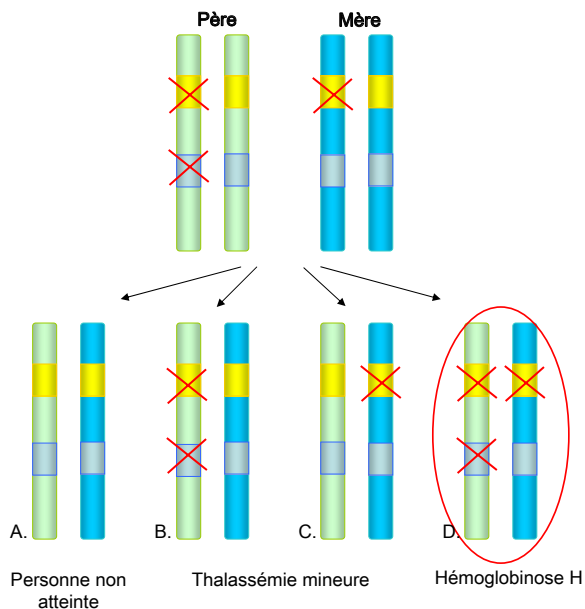


Figure 5 : Transmission de l'alpha-thalassémie  
Cas d'un parent avec deux gènes  $\alpha$  mutés et l'autre avec un seul gène  $\alpha$  muté.

## ● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Si le couple a un risque de donner naissance à un enfant atteint d'une forme sévère d'alpha-thalassémie (risque d'hydrops fœtal ou si les parents ont eu un premier enfant atteint d'une forme sévère d'hémoglobine H (très rare)), il est possible de réaliser un diagnostic prénatal à chaque grossesse. Le but du diagnostic prénatal est de déterminer au cours de la grossesse si l'enfant à naître est porteur ou non de la maladie. Il consiste à rechercher les anomalies génétiques (mutations des gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  chez le fœtus), à l'aide d'un prélèvement de villosités chorales ou d'une amniocentèse.

Le prélèvement de villosités chorales a l'avantage de se pratiquer plus tôt au cours de la grossesse : il consiste à prélever une très petite quantité de tissu placentaire (le trophoblaste) à l'extérieur de l'enveloppe où le fœtus se développe. Le test est généralement réalisé vers la 12<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée.

L'amniocentèse permet d'obtenir des cellules flottant dans le liquide qui entoure le fœtus (liquide amniotique) afin de rechercher l'anomalie génétique ou enzymatique à l'origine de la maladie. Le prélèvement se fait à l'aide d'une seringue sous contrôle échographique. Cet examen est proposé vers la 15<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée (la date d'aménorrhée correspond à la date des dernières règles).

Ces examens entraînent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la technique de prélèvement, qu'il convient de discuter auparavant en consultation de génétique. Le résultat est connu en une ou deux semaines, et si le fœtus est porteur de la forme sévère de la maladie, l'interruption de grossesse est recommandée.

## ● Peut-on faire un diagnostic pré-implantatoire ?

Les techniques plus récentes de diagnostic pré-implantatoire (DPI) ont déjà été appliquées à la thalassémie, dans des cas très particuliers. Le DPI consiste à rechercher l'anomalie génétique responsable de la maladie sur des embryons obtenus par fécondation in vitro. Cette technique permet de sélectionner les embryons qui n'ont pas l'anomalie génétique pour les implanter dans l'utérus et éviter ainsi aux parents d'avoir recours à un diagnostic prénatal, suivi éventuellement d'une interruption médicale de grossesse.

## ● **Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?**

Le diagnostic d'une personne atteinte d'alpha-thalassémie dans une famille peut mener à la recherche d'une anomalie de l'hémoglobine chez les autres membres de la famille (enquête familiale). Des tests permettent de dépister les porteurs sains (personnes qui possèdent un ou plusieurs gène(s) muté(s) mais qui ne sont pas malades) ; cela peut être le cas des frères et sœurs d'un enfant malade. Ils sont alors informés des risques d'avoir eux-mêmes un enfant malade, si leur conjoint est lui aussi porteur d'une anomalie de l'hémoglobine. Il est impératif que leur conjoint fasse des tests et ce dès que le couple envisage d'avoir un enfant. Il est important que les parents rappellent ce risque à leurs enfants lorsqu'ils sont plus grands.

## **Le traitement, la prise en charge, la prévention**

### ● **Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ? Quels bénéfices attendre du traitement ? Quels en sont les risques ?**

On ne sait pas encore guérir l'alpha-thalassémie mais il est possible de limiter l'anémie et de prévenir au mieux ses complications. En revanche, on peut difficilement prévenir les infections, qui aggravent l'anémie.

**Les traitements évoqués ci-dessous concernent uniquement la forme d'alpha-thalassémie avec hémoglobine H**, puisque les formes moins sévères n'ont pas de manifestation particulière.

#### **Correction de l'anémie**

La plupart du temps, les enfants et les adultes atteints d'alpha-thalassémie supportent bien l'anémie. Ils se fatiguent plus vite que les autres mais n'ont généralement pas besoin de traitement particulier. Au cours des 10 premières années de vie, notamment lorsque l'enfant a de la fièvre ou une infection, l'anémie peut brutalement s'aggraver (poussée d'hémolyse aiguë). L'enfant a des difficultés à respirer, il est extrêmement faible : il doit alors être transfusé. La transfusion permet d'assurer une croissance normale en taille (staturale) et en poids (pondérale), et de prévenir la survenue d'une déformation osseuse. Elle consiste en l'injection, par voie veineuse, de globules rouges provenant d'un donneur volontaire sain, ce qui permet de faire remonter le taux d'hémoglobine et de globules rouges dans le sang. Elle se fait à l'hôpital.

Dans certains cas rares et graves d'hémoglobinoïde H, les malades souffrent d'une anémie sévère constante et ont besoin de transfusions régulières tout au long de leur vie. A l'inverse, certains patients n'auront aucun besoin de transfusion.

Le risque de transmission virale par les transfusions est actuellement minime en France, tant les précautions prises sont importantes (contrôles rigoureux du sang prélevé sur les donateurs, filtration avant transfusion). Néanmoins, la vaccination contre l'hépatite B est fortement recommandée.

Les risques d'incompatibilité entre les globules rouges du donneur et du receveur sont minimisés par une sélection rigoureuse du donneur. Néanmoins, des réactions sans conséquences graves, comme de l'urticaire ou de la fièvre, peuvent parfois survenir.

## Suppléments d'acide folique

Une prise quotidienne d'acide folique (vitamine B9) permet d'éviter l'aggravation de l'anémie.

L'acide folique est une vitamine nécessaire à la fabrication des globules rouges par la moelle osseuse. Chez la personne thalassémique, leur fabrication est accrue et les besoins en acide folique sont donc plus importants.

## Traitement de la surcharge en fer

Il arrive parfois qu'une accumulation de fer dans l'organisme puisse survenir chez l'adulte. Il est alors possible de traiter la surcharge en fer par des médicaments. La quantité de fer accumulée dans les organes peut être évaluée par une analyse de sang (dosage de ferritine) et des examens radiologiques (IRM du foie). Un traitement, appelé traitement chélateur, est prescrit pour permettre d'éliminer ce fer. Le chélateur de fer le plus utilisé est la desferrioxamine. Elle est administrée par perfusion sous la peau (sous-cutanée), pendant huit à douze heures par jour (souvent la nuit), plusieurs jours par semaine selon le degré de surcharge en fer. Son administration est donc très contraignante, surtout pour un adolescent. Elle se fait à la maison grâce à une mini-pompe portable installée par les parents ou le malade lui-même, après une formation par l'équipe médicale. Par ailleurs, la desferrioxamine elle-même peut avoir des effets indésirables comme des douleurs au point d'injection, des démangeaisons (prurit) et, plus rarement, des troubles de la croissance, de la vision et de l'audition. Il est important de changer régulièrement de point d'injection pour éviter l'apparition de petites boules dures (nodules) sous la peau. Chez certains malades, des réactions allergiques peuvent survenir ainsi qu'une infection particulière, la yersiniose, qui donne de la fièvre et des troubles digestifs ce qui oblige à arrêter le traitement.

Lorsque la personne ne supporte pas le traitement à la desferrioxamine, deux autres chélateurs de fer peuvent être administrés. Il s'agit de la défériprone et du déférasirox qui se prennent par voie orale.

Les principaux effets indésirables de la défériprone sont des douleurs abdominales, des nausées et des vomissements, qui surviennent chez un tiers des personnes traitées, ainsi que des douleurs articulaires. Ce médicament peut entraîner une complication rare mais grave qui s'appelle l'agranulocytose : il s'agit d'une baisse rapide et profonde des globules blancs qui expose à un risque d'infection grave. Le nombre de globules blancs est donc contrôlé régulièrement par prise de sang et systématiquement en cas de fièvre.

En ce qui concerne le déférasirox, son efficacité doit être confirmée mais les premiers résultats sont prometteurs. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des troubles gastro-intestinaux (principalement nausées, vomissements, diarrhées ou douleurs abdominales) et une éruption cutanée. A cela s'ajoute une toxicité pour les reins qui nécessite une évaluation régulière du fonctionnement des reins chez les personnes traitées avec ce médicament.

## ● Quelles sont les autres options thérapeutiques ?

Dans certains cas il peut devenir nécessaire de procéder à une opération chirurgicale pour retirer la rate. Cette opération est appelée splénectomie. Il peut s'agir d'une splénectomie totale ou partielle.

Lorsqu'il n'y a plus de rate, l'anomalie de l'hémoglobine persiste, mais la destruction des globules rouges est moins importante (la rate étant le lieu principal de destruction des

globules rouges) et la splénectomie permet ainsi de diminuer l'anémie et la jaunisse.

L'ablation de la rate comporte des risques, et la décision de splénectomie doit être prise au cas par cas par une équipe médicale expérimentée. En effet, la rate intervient dans la défense contre certains microbes, notamment le pneumocoque, responsable d'infections potentiellement graves. La splénectomie rend donc les personnes plus vulnérables à ces infections. C'est pourquoi il est généralement recommandé d'attendre l'âge de 5-6 ans avant d'opérer un enfant. Des mesures préventives sont systématiquement mises en place avant une splénectomie, à savoir la réalisation de certaines vaccinations et de leurs rappels (notamment contre le pneumocoque, le méningocoque, et l'hæmophilus) et la prise d'antibiotiques (pénicilline) pendant les 3 à 5 ans suivant l'opération. Les personnes n'ayant plus de rate (« aspléniques ») seront plus fragiles que les autres, et ce durant toute leur vie : il faudra donc qu'elles soient particulièrement vigilantes et qu'elles consultent rapidement en cas de fièvre.

### ● **Quelles seront les conséquences du traitement pour la vie quotidienne ?**

En règle générale, les transfusions nécessitent une hospitalisation en hôpital de jour et un suivi régulier. Le traitement chélateur est probablement le plus contraignant. Il est particulièrement difficile à accepter à certaines périodes de la vie comme l'adolescence, mais il est très important de le suivre strictement pour éviter la survenue de complications.

La prise quotidienne d'acide folique, d'antibiotiques et le respect des rappels de vaccins (surtout chez les jeunes enfants) nécessitent une certaine rigueur de la part des parents sur une longue durée. Cependant, les contraintes du traitement sont minimales à côté des risques encourus par l'enfant si ces précautions ne sont pas prises.

### ● **Un soutien psychologique serait-il souhaitable ?**

La plupart des personnes atteintes d'hémoglobinoïse H ont des manifestations légères ou modérées qui ne nécessitent généralement pas une aide psychologique. Toutefois, dans les cas les plus sévères, il y a plusieurs périodes où les parents aussi bien que leurs enfants peuvent ressentir le besoin d'être soutenus par un psychologue. Pour les parents, l'annonce du diagnostic, avec la culpabilité liée au fait que l'on a transmis une maladie sans le savoir, puis l'accompagnement de son enfant en apprenant à le soigner sans le surprotéger, sont des situations où une aide psychologique est souhaitable. Pour les enfants malades, c'est le vécu de la contrainte des traitements, la nécessité de se prendre en charge, la fatigue permanente, les périodes de déni ou d'opposition, comme à l'adolescence, qui sont spécialement sensibles. Les frères et sœurs, enfin, peuvent ressentir de la jalousie ou même de la culpabilité. A tous ces moments, la famille aura avantage à se faire soutenir par un psychologue.

### ● **Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?**

Le suivi médical régulier chez les personnes atteintes d'hémoglobinoïse H est le meilleur garant d'une bonne santé. Il faut être attentif à la réalisation des bilans prévus pour le suivi de la maladie, et veiller au respect du calendrier vaccinal.

Certains signes doivent impérativement conduire à une consultation médicale, voire à une consultation en urgence à l'hôpital. Ces signes, que les parents doivent apprendre à reconnaître, sont :

- une fatigue extrême et soudaine
- des difficultés respiratoires
- des troubles de conscience
- une pâleur ou une jaunisse importantes (peau et blanc des yeux devenant jaunes)
- une fièvre élevée, supérieure 38,5°C ou des frissons

Des épisodes d'aggravation brutale de l'anémie peuvent être déclenchés par la fièvre, ou la prise de certains médicaments « dits oxydants ». En pratique, ces médicaments sont les mêmes que ceux à éviter chez les personnes déficientes en G6PD. Il existe des listes des médicaments contre-indiqués ou nécessitant des précautions d'emploi. Il est important d'avoir ces listes sur soi afin de les présenter avant toute prescription médicale.

D'autres symptômes doivent également amener à consulter en urgence, comme l'apparition de fièvre chez une personne splénectomisée (sans rate) ou sous traitement par déféprone. Cela peut traduire une infection grave qui doit être prise en charge rapidement. De même, des douleurs abdominales brutales, accompagnées ou non de fièvre, un malaise, des palpitations ou un essoufflement sont des signes d'urgence.

La personne atteinte doit toujours porter sur elle la carte de soins qui lui a été délivrée par son médecin. Elle doit la présenter à tous les professionnels de santé (médecin, chirurgien, anesthésiste, dentiste, infirmier, kinésithérapeute...) à chaque consultation urgente ou programmée. Si possible, il est conseillé d'insérer dans sa carte de soins, sa carte de groupe sanguin, sa dernière ordonnance, son bilan ou compte-rendu de consultation/hospitalisation.

L'hygiène de vie est très importante. Il faut favoriser un exercice physique régulier, une alimentation équilibrée apportant calcium, vitamine E et C et qui évite les aliments très riches en fer.

Il est vivement recommandé d'éviter le tabac.

Bien connaître sa maladie est très important, ainsi que le rôle des médicaments que l'on prend tous les jours. Il est essentiel que les enfants soient au courant de leur maladie et se sentent libres de poser toutes les questions qu'ils souhaitent à leur médecin.

En ce qui concerne le traitement chélateur du fer, celui-ci doit être pris de façon régulière. S'il semble difficile à suivre ou que l'enfant n'est pas très assidu, il ne faut pas hésiter à en parler avec les médecins.

Les voyages dans les pays où les conditions d'hygiène sont moins bonnes qu'en France augmentent le risque d'infection, et le risque de transmission virale lors des transfusions. Les voyages dans ces pays sont déconseillés. S'ils ont lieu, ils doivent être programmés et préparés suffisamment à l'avance avec le médecin (au moins 3 mois avant pour la réalisation des vaccins nécessaires).

## ● Comment se faire suivre ? Comment faire suivre son enfant ?

Les personnes atteintes d'alpha-thalassémie mineure ne nécessitent aucun suivi spécialisé. Le suivi des personnes atteintes d'hémoglobinoïde H se fait dans des services d'hématologie ou de médecine interne spécialisés dans la prise en charge des hémoglobinopathies (maladies de l'hémoglobine). Leurs coordonnées sont disponibles sur le site d'Orphanet ([www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)).

Avant l'âge de 2 ans, il est recommandé d'amener les enfants atteints d'alpha-thalassémie

intermédiaire chez le médecin tous les 2 ou 3 mois. Après 2 ans, une visite de contrôle tous les 6 mois ou tous les ans (avec réalisation d'un bilan sanguin) suffit si tout va bien. En cas de mauvaise tolérance ou d'aggravation de l'anémie, d'infection, il est impératif de consulter rapidement.

## ● **Quelles sont les informations à connaître et à faire connaître en cas d'urgence ?**

En cas d'urgence, il est impératif de signaler les traitements en cours et de faire part du diagnostic d'hémoglobinoase H à l'équipe soignante, surtout en cas d'intervention chirurgicale et d'anesthésie. Pour limiter les risques de complications, l'anémie est fréquemment « corrigée » avant l'opération par une transfusion. La personne doit présenter sa carte de soins avec, si possible, sa carte de groupe sanguin, sa dernière ordonnance, son bilan ou compte-rendu de consultation/hospitalisation.

## ● **Peut-on prévenir cette maladie ?**

Non, on ne peut pas prévenir cette maladie héréditaire.

## **Vivre avec**

## ● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?**

L'impact de l'alpha-thalassémie sur la vie quotidienne dépend évidemment de la sévérité de la maladie.

Pour les personnes porteuses du trait  $\alpha$ -thalassémique, une légère anémie peut être présente, le plus souvent sans aucune conséquence sur la qualité de vie.

Pour les personnes atteintes d'hémoglobinoase H, l'anémie peut parfois constituer un véritable handicap (fatigabilité, essoufflements lors des efforts physiques, difficultés de concentration), surtout lors des périodes d'aggravation de l'anémie. Dans les cas sévères, les transfusions régulières et les séjours répétés à l'hôpital peuvent être contraignants.

Cependant, en dehors des périodes d'aggravation de l'anémie, la maladie est en général bien supportée et la qualité de vie proche de celle des personnes saines.

### **Scolarisation**

Pour les enfants atteints d'hémoglobinoase H, une scolarisation normale et la pratique d'activités sportives sont presque toujours possibles, sans aucun aménagement particulier.

### **Désir d'enfant et grossesse**

Il est possible d'avoir un enfant en étant atteinte d'alpha-thalassémie, même sévère.

Cependant, il est recommandé de discuter de tout projet de grossesse avec son médecin, et de se faire suivre par un obstétricien spécialisé qui connaît la maladie, dans une unité de « grossesse à risque ». En effet, l'anémie s'aggrave généralement pendant la grossesse. La surveillance médicale sera globalement renforcée au cours de la grossesse pour le suivi cardiaque et hormonal de la mère, ainsi que pour le suivi de la croissance du fœtus.

Lorsqu'il y a désir d'enfant, la question du risque de transmission de la maladie est inévitablement évoquée. Il est généralement proposé au conjoint de faire un examen sanguin



destiné à savoir s'il est lui aussi porteur d'une anomalie de l'hémoglobine. Les risques pour un couple de donner naissance à un enfant malade peuvent être précisés lors d'une consultation de génétique (voir « *Les aspects génétiques* »).

## ● ● ● En savoir plus

### ● Où en est la recherche ?

La recherche porte principalement sur une meilleure connaissance des complications à l'âge adulte de l'hémoglobinose H et sur l'amélioration des traitements.

### ● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints de la même maladie ?

En contactant les associations de malades consacrées aux thalassémies. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 0 810 63 19 20 (Numéro azur, prix d'un appel local) ou sur le site **Orphanet** ([www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)).

### ● Les prestations sociales en France

Il est important de trouver les bons interlocuteurs pour se faire aider dans les démarches administratives. Des conseils précieux peuvent être fournis d'une part par les assistantes sociales à l'hôpital et, d'autre part, par les associations de malades qui connaissent la législation et les droits.

En France, seules les personnes atteintes d'une forme sévère d'alpha-thalassémie peuvent bénéficier d'une prise en charge à 100% par la Sécurité Sociale pour le remboursement des frais médicaux.

En pratique, c'est le médecin traitant qui remplit et signe le formulaire de demande de prise en charge à 100%, appelé protocole de soins. Un volet est adressé au médecin conseil de l'Assurance Maladie qui donne son accord pour la prise en charge à 100% d'une partie ou de la totalité des soins. Le médecin remet ensuite (lors d'une consultation ultérieure), le volet du protocole de soin, en apportant toutes les informations utiles. Le protocole de soins est établi pour une durée déterminée fixée par le médecin conseil de l'Assurance Maladie.

Les personnes en situation de handicap dans leur vie quotidienne peuvent s'informer sur leurs droits et les prestations existantes auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) de leur département. Celle-ci centralise toutes les démarches liées au handicap (demande de prestations (aide humaine, aide technique, aménagement du logement et du véhicule, ...) demande relative au travail, à l'emploi et à la formation professionnelle, aides financières, ...). Elle instruit les dossiers de demande d'aide, les transmet à la Commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH) et assure le suivi de la mise en œuvre des décisions prises. Par exemple, suivant leur état de santé, une prestation de compensation du handicap (PCH) peut être allouée aux personnes atteintes. Les familles peuvent, en cas de besoin, obtenir une allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) pour les enfants atteints ou une allocation d'adulte handicapé en faisant une demande auprès de la MDPH. Enfin, la MDPH assure l'accompagnement de la personne sur la durée.

Pour plus de précisions, vous pouvez consulter le cahier Orphanet « Vivre avec une maladie rare en France : aides et prestations » (consulter [ici](#)), qui fournit toutes les informations

sur la législation en cours, les aides, les modalités de scolarisation et d'insertion professionnelle disponibles pour les personnes atteintes de maladies rares.

**POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE**

**CONTACTEZ**

**Maladies Rares Info Services au 0 810 63 19 20  
numéro azur, prix d'une communication locale**

**OU CONSULTEZ ORPHANET [www.orphanet.fr](http://www.orphanet.fr)**

**CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :**

**orphanet**

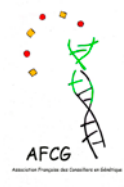
**AVEC LA COLLABORATION DE :**

*Docteur Corinne Pondarré*

Centre de Référence des Thalassémies  
Institut d'Hématologie et d'Oncologie  
pédiatrique, Lyon

*Docteur Isabelle Thuret*

Centre de Référence des Thalassémies  
Service d'hématologie pédiatrique  
CHU de Marseille - Hôpital de la Ti-  
mone, Marseille



*Association Française des  
Conseillers en Génétique*

Association France Thalassémie



Association France Thalassémie

SOS Globi

