

Registre des Hémopathies lymphoïdes familiales

Certaines maladies hématologiques ont une participation génétique, notamment celles qui touchent les lymphocytes, que l'on appelle « hémopathies lymphoïdes », la maladie de Waldenström (MW) en fait partie. Depuis longtemps, on savait que la leucémie lymphoïde chronique (LLC) était rare dans les populations asiatiques contrairement aux populations d'origine européenne (États-Unis compris), mais les habitudes alimentaires et le milieu étaient évoqués pour expliquer cette différence. Dans l'immédiat après-guerre, la démonstration que cette différence persistait dans des familles de japonais ayant toujours vécu à Hawaï, avec des habitudes de vie américaines, a révélé la part génétique dans le risque de développement des LLC. Par la suite, de vastes études épidémiologiques, essentiellement suédoises, ont montré qu'il existait des familles avec plusieurs cas d'hémopathies lymphoïdes, dont la MW, la preuve était faite que dans certains cas, ces maladies étaient héréditaires.

Parmi les hémopathies lymphoïdes, la MW semble être celle qui est le plus souvent héréditaire. Pour l'équipe du Pr Tréon (Ann Oncol 2006), 18,7% des MW sont héréditaires, c'est-à-dire qu'il existe dans la famille au moins une autre hémopathie lymphoïde (MW, LLC, lymphome ...). Lorsqu'il existe dans une famille un cas de MW, le risque de développer une MW pour les proches au 1^o degré (fratrie, parents, enfants) est multiplié par 20 par rapport à la population générale, celui de déclarer un lymphome non Hodgkinien ou une LLC est multiplié par 3 (Kristinsson, Blood 2008).

Aucun gène n'est pour l'instant identifié, mais l'analyse des arbres généalogiques évoque très fortement l'implication d'un seul gène muté dans chacune de ces familles, et une transmission « autosomique dominante ». Pour comprendre ce dernier terme il faut revenir aux bases de la génétique. Chaque être humain a des cellules comportant 46 chromosomes dont deux chromosomes sexuels (le X et le Y) et 44 autres chromosomes, parmi ces 44 on distingue 22 chromosomes différents (nommés de 1 à 22 selon leur taille, le 22 étant le plus petit) existant tous en double, la moitié venant du père, l'autre de la mère, la mère transmet un X et le père soit un X soit un Y ; tous nos gènes (à l'exception de certains présents sur les chromosomes sexuels) sont donc en double. Les hémopathies lymphoïdes familiales se transmettent sans préférence de sexe, la transmission est dite « autosomique ». Il suffit qu'un seul des 2 gènes de prédisposition soit muté pour que la maladie puisse se développer, cette mutation est soit transmise par le père soit par la mère, on parle alors de « transmission dominante », par opposition à « transmission récessive » pour laquelle les deux gènes (paternel et maternel) doivent être mutés pour que la maladie s'exprime. Ici, la transmission étant dominante, on peut retrouver des hémopathies familiales sur plusieurs générations, une personne atteinte a un risque de 50% de transmettre le gène muté à ses enfants, et ainsi de suite. Pour compliquer les choses, le fait d'avoir le gène muté n'implique pas de développer obligatoirement une hémopathie lymphoïde, on dit que la « pénétrance est partielle », ce qui explique l'existence de familles avec des sauts de génération (par exemple un grand père et sa petite fille atteints sans que l'un de ses parents ne le soit).

On ne sait pas s'il existe un seul gène de prédisposition, qui serait le même quel que soit les familles, avec des mutations pouvant être à des endroits différents le long du gène, ou s'il existe plusieurs gènes, comme pour le cancer du sein héréditaire ou l'on retrouve muté le plus souvent soit le gène BRCA1 soit le gène BRCA2. Identifier ce ou ces gènes de prédisposition aurait des implications majeures :

1)- pour les familles : cela permettrait d'offrir la possibilité de dépister les personnes prédisposées dans une famille atteinte (au moins deux cas) et de leur proposer alors un suivi régulier

2)- pour la MW (et les autres hémopathies lymphoïdes) : connaître le ou les gènes de prédisposition permettrait d'élucider des mécanismes de développement de la MW et à terme d'offrir de nouvelles voies thérapeutiques

Il existe depuis plus de dix ans un **Registre National des Hémopathies Lymphoïdes Familiales**, regroupant les familles comportant au moins deux hémopathies lymphoïdes, mi 2020 ce sont plus de 450 familles qui sont déjà incluses. Ce Registre est centralisé sur l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Le but du Registre est de mieux connaître ces maladies et d'identifier le ou les gènes de prédisposition. Depuis un peu plus d'un an, le Registre a développé une collaboration avec le laboratoire d'immuno-hématologie de Strasbourg pour l'analyse génétique des familles comportant des MW.

Deux types de prélèvement sont possibles, après information et accord signé, soit une simple prise de sang, soit un prélèvement de salive grâce à un kit spécifique. Le prélèvement sanguin peut être proposé à toute personne voulant participer au registre, il peut se faire dans un service d'hématologie ou d'oncogénétique puis est envoyé sur la Pitié-Salpêtrière ; les personnes « saines » peuvent bénéficier gratuitement, en cas de prélèvement sur la Pitié-Salpêtrière, d'un dépistage de situations prédisposant au développement d'une hémopathie lymphoïde (cellules anormales circulantes, pic monoclonal...). Le kit de prélèvement de salive, en raison de son coût, est réservé aux patients présentant une hémopathie, donc porteur d'un gène de prédisposition muté, il est simple d'utilisation et peut être envoyé par la poste par nos soins, avec une enveloppe préaffranchie pour le retour.

En pratique :

Pour toute information ou question vous pouvez nous contacter aux courriels suivants :

Dr Sylvain Choquet, responsable du registre : sylvain.choquet@aphp.fr

Madame Liliana Borodi, attachée de recherche clinique du registre : liliana.borodi@aphp.fr

Vous êtes suivi pour une hémopathie lymphoïde (MW, LLC, lymphome, myélome, pic monoclonal), vous pouvez soit être prélevé dans votre centre, soit sur la Pitié-Salpêtrière, soit bénéficier d'un kit de salive sans vous déplacer

Vous n'êtes pas suivi pour une hémopathie lymphoïde, vous pouvez vous faire prélever dans le centre qui suit l'un des membres de votre famille atteint d'une hémopathie, soit être prélevé à la Pitié-Salpêtrière et bénéficier d'un dépistage précoce d'un état prédisposant.

Dr SYLVAIN CHOQUET
Hématologie
Hôpital Pitié-Salpêtrière