

La myélofibrose primitive

Votre médecin vient de diagnostiquer chez vous une maladie appelée « myélofibrose primitive ».

Le terme « myélofibrose » traduit la survenue d'une fibrose de la moelle osseuse, c'est-à-dire l'envahissement de cette dernière par du tissu fibreux, la rendant incapable de produire les cellules sanguines. Le qualificatif « primitive » signifie que la maladie est sans cause connue jusqu'à présent, et qu'elle n'a pas été précédée par une autre maladie telle qu'une thrombocythémie essentielle ou une polyglobulie de Vaquez (on parler alors de myélofibrose secondaire).

Les notes de votre médecin

La myélofibrose primitive fait partie d'une famille de maladies chroniques appelées néoplasies myéloprolifératives (NMP) qui se caractérisent par la production excessive d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines par la moelle osseuse. Dans le cas de votre maladie, cette production en excès entraîne deux principales conséquences :

- Le développement progressif d'une fibrose au sein de la moelle osseuse, qui perturbe la production normale des cellules sanguines.
- Une splénomégalie, ce qui veut dire une augmentation de volume de la rate. Cette splénomégalie est en partie liée à une migration des cellules de la moelle depuis les os dans lesquels l'installation d'une fibrose les empêche de fonctionner normalement.

Au début de la maladie, il n'y a généralement peu de symptômes mais avec le temps peuvent apparaître :

- des signes dits « généraux » ou « constitutionnels » : une fièvre inexpliquée, un amaigrissement, des sueurs nocturnes ;
- des signes peu spécifiques comme une fatigue, des douleurs dans les os ;
- des troubles liés à l'augmentation de volume de la rate, en particulier digestifs (gêne ou douleurs après les repas, constipation). Lorsqu'elle est très volumineuse et qu'elle comprime les autres organes de l'abdomen, la rate peut occasionner une sensation de lourdeur abdominale, une satiété précoce (sensation d'être rassasié après avoir mangé peu de nourriture) ;
- une anémie, c'est-à-dire une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine, qui entraîne fatigue, pâleur, essoufflements et palpitations à l'effort.

La myélofibrose primitive est une maladie rare : chaque année il y a environ 500 nouveaux malades pour la France entière. Elle touche généralement des personnes de plus de 50 ans, l'âge moyen au moment du diagnostic se situant entre 60 et 65 ans, et de façon environ égale les hommes et les femmes.

C'est une maladie acquise, c'est-à-dire qu'elle n'est ni héréditaire ni contagieuse. Sa cause reste inconnue, sauf dans le cas où elle est secondaire à une autre néoplasie myéloproliférative, comme la maladie de Vaquez (production excessive de globules rouges par la moelle osseuse) ou la thrombocythémie essentielle (augmentation de la production des plaquettes).

Le diagnostic

La myélofibrose primitive est le plus souvent suspectée devant une anémie ou une rate volumineuse associée à des résultats anormaux d'un examen sanguin courant (numération formule sanguine). Presque toujours grosse, la rate devient palpable à travers la paroi abdominale. Ses dimensions précises peuvent être mesurées si nécessaire par un examen radiologique (échographie ou scanner).

La numération formule sanguine montre dans les trois quarts des cas une anémie (hémoglobine < 12 g/dl), avec des déformations des globules rouges (en larme, en poire). On y observe aussi, parmi les globules blancs, la présence anormale d'une petite quantité de cellules qui normalement ne se trouve que dans la moelle osseuse (myélocytes, érythroblastes), qui sont des globules blancs et rouges « jeunes ».

La myélofibrose primitive (suite)

Les cellules sanguines produites dans la moelle osseuse

La moelle osseuse est normalement le seul lieu de production de trois variétés de cellules sanguines :

- **Les globules rouges ou hématies** : grâce à l'hémoglobine, ils apportent l'oxygène aux tissus de l'organisme. La concentration du sang en hémoglobine est le meilleur reflet de la quantité de globules rouges dans le sang. Il est normalement de 12 à 16 g/dl de sang chez la femme, de 13 à 17 g/dl chez l'homme.
- **Les globules blancs ou leucocytes** : cellules nécessaires pour lutter contre les infections. Leur nombre normal dans le sang est de 4 à 10 G/L.
- **Les plaquettes** : elles sont nécessaires pour permettre une coagulation correcte et éviter les saignements. Leur nombre normal dans le sang est de 150 à 400xG/L.

Participer à un essai clinique

La meilleure façon de faire progresser la prise en charge d'une maladie est de traiter les patients dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Si votre médecin vous propose de participer à un essai clinique, il vous en expliquera le but, le déroulement, les bénéfices attendus, les risques potentiels, et vous remettra une notice d'information.

Participer à un essai suppose que vous donniez au préalable votre consentement par écrit.

Vos contacts utiles

- Secrétariat/rendez-vous :
- Consultation infirmière :
- Consultation psychologue :
- Assistante sociale :
- En cas d'urgence :

Le diagnostic de la maladie nécessite une biopsie de la moelle osseuse (ou biopsie ostéoméduillaire). Cet examen se pratique sous anesthésie locale et en ambulatoire. Il consiste à insérer une aiguille creuse dans l'os iliaque, c'est-à-dire la partie saillante du bassin, afin de prélever un fragment de moelle osseuse. Ce dernier est ensuite examiné au microscope pour rechercher les signes caractéristiques de la maladie, principalement la fibrose associée à des anomalies de certaines cellules et des vaisseaux sanguins.

Le diagnostic est aidé par la mise en évidence à partir d'une prise de sang d'une anomalie génétique, une mutation, dans l'un des trois gènes suivants : JAK2 (trouvée chez environ 50-60 % des patients), calréticuline ou CALR (environ 30 %) ou MPL (environ 5%). Quand aucune de ces mutations n'est présente, on peut rechercher des mutations plus rares dans d'autres gènes impliqués dans cette maladie par des techniques de séquençage à haut débit (appelées NGS). On peut également appuyer le diagnostic sur le caryotype (étude des chromosomes), à la recherche d'anomalies évocatrices de la maladie. Ni les éventuelles modifications chromosomiques ni les mutations des gènes ne sont héréditaires, elles sont acquises et apparaissent avec l'âge (elles ne se transmettent pas de parents à enfants).

L'association de signes caractéristiques sur la biopsie ostéoméduillaire et la présence d'une anomalie génétique va permettre de porter le diagnostic.

D'autres examens sanguins complémentaires permettent d'évaluer le fonctionnement de divers organes (les reins ou le foie, par exemple), ou de préciser la taille de la rate (échographie, scanner).

Les caractéristiques initiales de la maladie (degré de l'anémie, nombre des globules blancs, mutations, caryotype, signes généraux, etc.) permettent d'établir une évaluation pronostique et d'essayer de prédire dans une certaine mesure l'évolution. Dans la plupart des cas, celle-ci est chronique et prolongée. Avec les années, on assiste généralement à la progression de la splénomégalie et à l'aggravation de l'anémie ; dans quelques cas, la maladie peut évoluer vers une forme plus agressive, comme une leucémie aiguë.

Les traitements

Il n'existe pas aujourd'hui de médicament susceptible de guérir la myélofibrose primitive. Le traitement a pour but d'amoindrir les symptômes et de préserver la qualité de vie. C'est pourquoi, en l'absence de symptômes ou de complications, aucun traitement n'est généralement prescrit et de nombreux patients n'auront pas besoin d'être traités pendant plusieurs années.

Lorsqu'il devient nécessaire, notamment à cause de la splénomégalie ou des signes généraux, le traitement repose actuellement souvent sur une famille de médicaments appelée « inhibiteurs de JAK » (ruxolitinib, fedratinib et momelotinib ont actuellement l'autorisation de mise sur le marché en France). Ces médicaments ont été développés après la découverte des 3 mutations principales qui sont responsables du développement de la maladie en activant dans les cellules mutées des phénomènes biologiques liés à une enzyme appelée JAK2. Pour réduire la production excessive des cellules à l'origine de la maladie ou améliorer la splénomégalie, on peut parfois utiliser une chimiothérapie, le plus souvent orale, avec un agent cytostatique inhibiteur de la synthèse de l'ADN (hydroxyurée), ou de l'interféron alpha, qui est un agent immunostimulant capable de bloquer la prolifération des cellules tumorales. Parallèlement, d'autres médicaments peuvent être prescrits pour améliorer l'anémie comme par exemple les corticoïdes, les androgènes, les agents stimulant de l'érythropoïèse (comme l'érythropoïétine).

La myélofibrose primitive (suite et fin)

Lorsque l'anémie est importante ou ne répond pas à ces thérapeutiques, il est nécessaire de recourir à des transfusions sanguines.

La recherche est active et de nouveaux médicaments sont en cours d'étude dans le cadre d'essais thérapeutiques : ils ciblent les mécanismes de mieux en mieux connus qui contribuent au développement de la maladie.

Lorsque la rate est très volumineuse et gênante et ne diminue pas sous inhibiteurs de JAK, il peut parfois être envisagé de l'enlever par une intervention chirurgicale (splénectomie). La décision doit être soigneusement pesée car l'opération est délicate et peut occasionner des complications graves, ce qui impose de la confier à une équipe médico-chirurgicale expérimentée.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (ou greffe de moelle osseuse) est actuellement le seul traitement permettant de guérir la maladie. Elle nécessite de trouver un donneur parfaitement compatible dans la famille ou sur un fichier de donneurs volontaires. Malgré des progrès récents, c'est un traitement qui reste lourd avec des risques de complications sévères et qui n'est habituellement proposé qu'à des patients de moins de 70 ans ayant une forme évolutive de la maladie.

Le suivi

L'évolution de la myélofibrose primitive est chronique et progressive, plus ou moins lente selon les patients. L'évolution de la myélofibrose primitive est chronique et progressive, plus ou moins lente selon les patients. Chez certains celle-ci n'entraînera jamais de symptômes ni ne nécessitera de traitement particulier. Néanmoins, dans la majorité des cas la maladie va progresser, notamment avec une augmentation du volume de la rate et l'apparition ou l'aggravation d'une anémie, et va nécessiter un traitement. On peut évaluer ce risque de progression à l'aide de scores qui prennent en compte l'âge, l'anémie, les signes généraux, les mutations et d'autres caractéristiques biologiques. Le suivi repose essentiellement sur des consultations régulières avec un hématologue et sur les examens sanguins réguliers. s. Cela dépend notamment de l'âge, de l'anémie, des signes généraux et d'autres caractéristiques biologiques. Le suivi repose essentiellement sur des consultations régulières avec un hématologue et sur les examens sanguins réguliers.