



La myofibromatose infantile : de l'analyse génétique au traitement

Jean-Baptiste Demoulin

Secteur des Sciences de la Santé, Faculté de Pharmacie et des Sciences Biomédicales | FASB De Duve Institute | DDUV, B-1200 Brussels, Belgium

Le myofibrome est une tumeur périvasculaire bénigne présentant une localisation cutanée, musculaire ou osseuse. Il peut régresser spontanément ou nécessiter une intervention chirurgicale mineure. La présence de multiples myofibromes, généralement observée chez de très jeunes enfants, définit la myofibromatose infantile, une maladie rare potentiellement mortelle (1). Ces tumeurs peuvent en effet perturber sévèrement le bon fonctionnement des organes internes par compression ou occlusion. Une chimiothérapie (vinblastine et méthotrexate) est alors nécessaire.

Dans le cadre d'une collaboration entre l'institut de Duve et le service d'hématologie et oncologie pédiatrique des Cliniques universitaires Saint-Luc, nous avons identifié des mutations du gène *PDGFRB* dans plus de 80% des formes sévères de la maladie (2). Dans la majorité des cas, ces altérations génétiques sont restreintes à la tumeur, mais une forme familiale a également été décrite. Étonnamment, de nombreux patients présentent deux mutations successives dans le même allèle du gène *PDGFRB*. Ces modifications étant spécifiques des myofibromes, elles présentent un grand intérêt pour faciliter le diagnostic de la maladie.

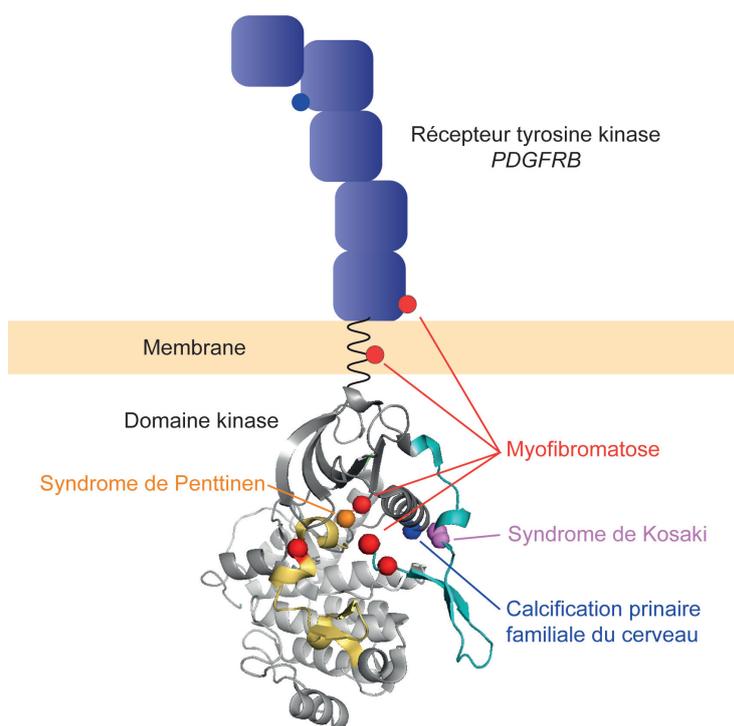
Le gène *PDGFRB* (*platelet-derived growth factor receptor beta*) produit un récepteur à activité tyrosine kinase. Notre laboratoire a démontré que les mutations observées dans les myofibromes activent ce récepteur de façon

aberrante, conduisant à une prolifération incontrôlée des myofibroblastes. *In vitro*, cet effet peut être bloqué par l'imatinib (Glivec), un inhibiteur de tyrosine kinases utilisé depuis vingt ans pour traiter la leucémie myéloïde chronique. Sur base de ces observations, ce médicament a été administré à une dizaine de patients dans le monde avec des résultats très prometteurs, qui devront être confirmés par un essai clinique (3). Le principal effet secondaire de l'imatinib chez l'enfant est un ralentissement réversible de la croissance.

Dans des cas exceptionnels, certains variants du gène *PDGFRB* ont été associés à d'autres pathologies (Figure 1). Il s'agit notamment d'anévrismes fusiformes, du syndrome de Penttinen et du syndrome de surcroissance de Kosaki. Dans ce dernier cas, les mutations de *PDGFRB* sont germinales et peuvent être associées à la présence de myofibromes. D'autres variants conduisant à une perte de fonction du récepteur sont responsables de calcifications familiales primaires du cerveau, associées à des troubles neurologiques (4). Nos travaux ont permis de mieux comprendre comment le même gène pouvait être lié à ces différentes pathologies.

En conclusion, cette étude a démontré que des mutations du récepteur *PDGFRB* sont à l'origine de la majorité des cas de myofibromatose infantile, ouvrant la voie à un nouveau test diagnostique et à un nouveau traitement.

FIGURE 1. Variants pathogènes du récepteur PDGFRB



PDGFRB encode un récepteur transmembranaire. Le domaine extracellulaire impliqué dans la fixation du ligand est représenté en bleu, et le domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase, en gris. La position de quelques variants pathogènes est indiquée par une boule de couleur : rouge pour la myofibromatose, mauve pour le syndrome de surcroissance de Kosaki, bleu pour la calcification primaire familiale du cerveau et orange pour le syndrome de Penttinen.

RÉFÉRENCES

1. Hettmer, S., Dachy, G., Seitz, G., Agaimy, A., Duncan, C., Jongmans, M., Hirsch, S., Kventzel, I., Kordes, U., de Krijger, R. R., Metzler, M., Michaeli, O., Nemes, K., Poluha, A., Ripperger, T., Russo, A., Smetsers, S., Sparber-Sauer, M., Stutz, E., Bourdeaut, F., Kratz, C. P., and Demoulin, J. B. (2020) Genetic testing and surveillance in infantile myofibromatosis: a report from the SIOPE Host Genome Working Group. *Fam Cancer*
2. Dachy, G., De Krijger, R. R., Freitag, S., Theate, I., Brichard, B., Hoffman, S. B., Libbrecht, L., Arts, F. A., Brouillard, P., Vikkula, M., Limaye, N., and Demoulin, J. B. (2019) Association of PDGFRB mutations with pediatric myofibroma and myofibromatosis. *JAMA dermatology* **155**, 946-950
3. Pond, D., Arts, F. A., Mendelsohn, N. J., Demoulin, J. B., Scharer, G., and Messinger, Y. (2018) A Patient with Germline Gain-of-Function PDGFRB N666H Mutation and Marked Clinical Response to Imatinib. *Genetics in Medicine* **20**, 142-150
4. Lenglez, S., Sablon, A., Fenelon, G., Boland, A., Deleuze, J. F., Bou-toleau-Bretonniere, C., Nicolas, G., and Demoulin, J. B. (2022) Distinct functional classes of PDGFRB pathogenic variants in primary familial brain calcification. *Hum Mol Genet* **31**, 399-409