

LE SYNDROME DE MAC CUNE-ALBRIGHT

ASPECTS GENERAUX

Dans sa forme classique, le syndrome de Mac Cune Albright (MCAS) comprend au moins 2 éléments de la triade caractéristique suivante : dysplasie fibreuse (DF) polyostotique, tache cutanée « café au lait » et endocrinopathie d'hyperfonctionnement (1, 2).

Bien que la puberté précoce soit l'anomalie la plus fréquemment observée, les patients peuvent également présenter beaucoup plus rarement d'autres pathologies endocriniennes dont les principales sont l'hyperthyroïdie, le syndrome de Cushing ACTH-indépendant, et l'acromégalie.

Par ailleurs, des anomalies non endocriniennes sont également observées dans ce syndrome (hépatopathie chronique, trouble du rythme cardiaque).

La MCAS est une maladie rare dont l'incidence exacte n'est pas connue. L'âge de révélation du syndrome est variable. Les sujets atteints d'hyperfonctionnements cellulaires multiples et/ou sévères sont généralement observés dans les 1^{er} mois/ 1^{eres} années de la vie. En cas d'atteinte moins sévère avec peu ou pas d'anomalies endocriniennes ou non endocriniennes, le diagnostic peut être porté à n'importe quel âge pendant l'enfance.

Le degré variable de sévérité clinique est en rapport avec le site et le moment auquel la mutation est survenue au cours de l'embryogenèse. Une mutation tardive aura des effets tissulaires plus focalisés, et entraînera un phénotype plus modéré avec seulement 2 ou 3 manifestations d'hyperfonctionnement cellulaire.

PRESENTATION CLINIQUE DU MCAS

Le MCAS se présente classiquement avec une grande hétérogénéité clinique. Il existe surtout un dimorphisme sexuel puisque les filles représentent la grande majorité des cas.

LA DYSPLASIE FIBREUSE

La DF est de loin la composante la plus fréquemment retrouvée lors du diagnostic de MCAS. Elle est typiquement polyostotique, ces différents aspects sont décrits dans le chapitre précédent « La Dysplasie Fibreuse ».

L'hypophosphatémie souvent présente dans le MCAS doit être systématiquement recherchée, d'autant plus qu'elle peut être un facteur de risque de petite taille et/ou de rachitisme chez l'enfant en l'absence de traitement.

LES TACHES CUTANES « CAFE AU LAIT »

En dehors du problème esthétique possible, cette hyperpigmentation ne présente pas de caractéristiques pathologiques.

Dans la majorité des cas, les taches sont présentes dès la naissance, mais peuvent devenir plus apparentes avec la progression du syndrome.

LES ENDOCRINOPATHIES D'HYPERFONCTIONNEMENT

- La puberté précoce

On définit la puberté précoce par l'apparition de signes de développement pubertaire avant l'âge de 8 ans chez la fille, et avant l'âge de 9 ans chez le garçon.

Dans le MCAS, elle est typiquement LH/FSH-indépendante et s'observe très majoritairement chez la fille (9 filles pour 1 garçon).

Chez la fille, les symptômes (métrorragies, développement mammaire, kystes ovariens récidivants) peuvent s'observer très précocement dès les premiers mois de vie et sont d'évolution très irrégulière. De façon assez spécifique, les saignements vaginaux peuvent s'observer avant le début de tout développement mammaire.

Chez le garçon, l'autonomie de la fonction testiculaire peut aussi s'accompagner de la présence de tuméfactions par hyperplasie des cellules de Leydig ou de Sertoli (3).

- Le syndrome de Cushing ACTH-indépendant

Le développement d'un hypercortisolisme est le plus souvent observé dans la première année de vie, parfois sans aucun autre signe associé de MCAS initialement (4).

On note des glandes surrénales augmentées de volume à la tomodensitométrie, contenant un ou plusieurs nodules autonomes sécrétant, de façon bilatérale.

- **L'hyperthyroïdie**

Elle s'observe généralement plus tard dans l'enfance, en rapport également avec la présence d'un ou plusieurs nodules. L'existence d'un goitre est possible.

En cas de tachycardie, le risque de trouble du rythme cardiaque peut être augmenté (voir plus loin).

- **L'acromégalie**

Le MCAS est probablement une des toutes premières causes d'acromégalie chez le jeune enfant. Toutefois, le développement d'un adénome hypophysaire sécrétant de la GH peut s'observer à tout âge. Une hypersécrétion de prolactine est généralement toujours associée.

L'hypersécrétion de GH entraîne un risque d'aggravation de la DF craniofaciale et pourrait favoriser la survenue plus fréquente de cancers au niveau du sein (5), de la thyroïde (6).

LES AUTRES ANOMALIES NON ENDOCRINIENNES

- **Perturbation de la fonction hépatique.**

Les anomalies observées dans certains cas sont variées : élévation plus ou moins modérée des transaminases, ictère néonatal, cholestase chronique, stéatose.

- **Troubles du rythme cardiaque.**

La protéine G est impliquée dans la transduction du signal au niveau du récepteur β -adrénergique (voir paragraphe suivant). L'existence d'une tachycardie persistante plus ou moins associée à une cardiomégalie a été décrite dans le MCAS.

Plusieurs cas de mort subite, y compris dans le cadre d'observations pédiatriques, ont été rapportés. Même si la cause du décès n'est pas toujours clairement établie, l'hypothèse d'une arythmie cardiaque (souvent dans un contexte d'anesthésie générale) est souvent avancée. Les patients concernés sont souvent atteints de multiples manifestations endocriniennes et non endocriniennes de la maladie.

PHYSIOPATHOLOGIE DU MCAS

La triade classique du MCAS, DF polyostotique, endocrinopathie autonome et pigmentation cutanée, peut être expliquée par l'activation de la sous-unités alpha de la protéine Gs, et l'augmentation intracellulaire de l'AMPc (7).

Sur le plan endocrinien, la protéine Gs est normalement activée lorsqu'une hormone se fixe sur le récepteur spécifique de la membrane cellulaire (classiquement, un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à la protéine Gs). La sous unité alpha se dissocie alors du récepteur et stimule l'augmentation de l'AMPc dans le but d'entraîner la cascade de signaux nécessaires. Par la suite, cette sous unité est inactivée et se réassocie au récepteur pour devenir de nouveau disponible et répondre à un autre signal hormonal.

La mutation spécifique en cause dans le MCAS (voir chapitre « La Dysplasie Fibreuse ») survient au niveau du domaine de la protéine qui contrôle l'inactivation de la sous unité alpha. Après activation, la sous-unité mutée reste activée en dépit de l'absence de toute stimulation hormonale du récepteur. Il en résulte l'augmentation consécutive et persistante de taux élevés d'AMPc intracellulaire capables d'entraîner un hyperfonctionnement des cellules endocrines.

Des mécanismes similaires expliquent pratiquement toutes les anomalies endocriniennes ou non endocriniennes du MCAS (activation de la protéine G couplée au récepteur de la LH et de la FSH des gonades pour la puberté précoce, activation de la protéine G couplée au récepteur de la MSH dans les mélanocytes pour l'hyperpigmentation, etc..).

La puberté précoce est par conséquent le résultat de l'activation autonome et gonadotrophines-indépendante de la fonction ovarienne (beaucoup plus rarement testiculaire) chez l'enfant.

L'autonomie ovarienne s'accompagne de la formation de kystes folliculaires qui sécrètent de l'oestradiol. Cette hormone stéroïde est responsable non seulement de la précocité sexuelle, mais aussi d'une accélération de la vitesse de croissance par maturation avancée des cartilages de croissance, avec comme conséquence un risque de taille réduite à l'âge adulte.

EXPLORATIONS BIOLOGIQUES ET IMAGERIE DANS LE MCAS

Explorations biologiques

Le bilan non endocrinien comprend systématiquement un dosage de calcémie, phosphorémie, transaminases, bilirubine.

Le bilan endocrinien a pour objectif de dépister ou confirmer d'éventuels symptômes biologiques d'hyperfonctionnement.

Dans le cadre de la puberté précoce, la sécrétion d'oestrogène (ou beaucoup plus rarement de testostérone) est le plus souvent épisodique, et des dosages itératifs d'oestradiol sont nécessaires. Par ailleurs, un test de stimulation par le GnRH permet de mieux documenter le caractère gonadotrophines-indépendant en mettant en évidence des taux diminués ou indétectables de LH et FSH plaMCAStiques.

La recherche d'autres endocrinopathies d'hyperfonctionnement repose sur des dosages hormonaux au moyen de taux plaMCAStiques de base (T4, TSH, ACTH, cortisol, IGF-1, prolactine, AMH, inhibine B) de cycles plaMCAStiques sur 24h (cortisol, ACTH), de sécrétion urinaire de 24h (cortisol libre), et éventuellement de tests dynamiques (test à la dexaméthasone).

L'analyse moléculaire du gène GNAS1 est possible en routine notamment à partir d'ADN leucocytaire facile à obtenir. Cependant, un résultat négatif n'exclue pas la présence de la mutation qui peut n'être présente qu'au niveau des tissus présentant un hyperfonctionnement (os, liquide folliculaire, parmi les plus faciles à obtenir). Si le diagnostic clinique est établi, l'analyse n'a pas d'intérêt pour la prise en charge d'autant qu'il n'existe pas de corrélation génotype/phénotype.

Imagerie

L'échographie pelvienne est indispensable pour documenter la présence éventuelle de kystes ovariens qui sont plus particulièrement unilatéraux et de grande taille.

L'existence d'autres endocrinopathies d'hyperfonctionnement justifie la recherche ciblée d'adénomes (échographie thyroïdienne, testiculaire ; tomodensitométrie des surrénales ; IRM hypophysaire).

L'évaluation de l'âge osseux permet de suivre la maturation éventuellement excessive des cartilages de croissance en cas de puberté précoce.

Le bilan complet osseux est détaillé dans le chapitre « La Dysplasie Fibreuse ».

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU MCAS

La dysplasie fibreuse

Les modalités thérapeutiques des atteintes osseuses et de l'hypophosphatémie sont développées dans le chapitre « La Dysplasie Fibreuse ».

La puberté précoce

Dans le MCAS, la puberté précoce est gonadotrophines-indépendante et par conséquent ne relève pas d'un traitement par agonistes du GnRH (Triptoréline, Décapeptyl® ; Leuproréline, Enantone®), généralement très efficaces dans le traitement de la puberté précoce commune gonadotrophines-dépendante. Toutefois, ces traitements sont souvent envisagés lorsque l'avance de maturation osseuse due à la sécrétion exagérée de stéroïdes sexuels secondaires à l'autonomie ovarienne (plus rarement testiculaire) se complique secondairement d'une véritable puberté précoce centrale par maturité avancée de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique.

Les inhibiteurs de l'aromatase, qui bloquent la conversion de la testostérone en oestradiol, constituent jusqu'à ce jour le traitement le plus largement utilisé, plus particulièrement sous la forme de Testolactone (Fludestrin®, gélule 50 mg) (8). Bien que d'efficacité modérée mais constante à la posologie de 20 à 40 mg/kg/j à répartir toutes les 6 à 4h pour obtenir la diminution des oestrogènes circulants, l'utilisation de cet inhibiteur de 1^{ère} génération impose de grandes quantités de gélules à absorber de façon pluri-quotidienne, voire nocturne, ce qui pose un problème de compliance.

Contrairement au Fadrozole rapporté comme non efficace (9), les inhibiteurs de 3^{ème} génération (Létrozole, Femara® ; Anastrozole, Arimidex®, une prise orale quotidienne) ont montré un certain degré d'efficacité sur la progression de la puberté dans le cadre d'essais cliniques, ou de séries limitées de patients (10).

Les anti-oestrogènes (Tamoxifène, Nolvadex®, une prise orale quotidienne) se sont également montrés efficaces mais avec peu de patients rapportés (11), d'autres études cliniques avec de nouveaux produits sont en cours.

Chez le garçon, si les inhibiteurs de l'aromatase peuvent également être utilisés pour prévenir la petite taille, la Spironolactone (Aldactone®) peut être bénéfique pour traiter les symptômes liés à l'excès d'androgènes si nécessaire.

Le Kétoconazole (Nizoral®, cp à 200 mg, posologie moyenne 400 mg/j en 2 ou 3 prises) représente une alternative thérapeutique dans les 2 sexes par sa capacité, à fortes doses, d'inhiber la stéroïdogénèse (12).

Aucun de tous ces traitements médicamenteux de la puberté précoce ne disposent d'une AMM à ce jour.

En cas de kyste ovarien volumineux la résection chirurgicale ou par coelioscopie, ou la ponction écho-guidée, peuvent parfois être nécessaires.

L'hyperthyroïdie

Le mode de prise en charge médicale ou chirurgicale ne présente pas de spécificité dans le MCAS.

Le syndrome de Cushing

Le traitement du syndrome de Cushing ACTH-indépendant est classiquement la surrénalectomie bilatérale. Toutefois l'utilisation du kétoconazole (voir plus haut) ou du Mitotane (Lysodren®) peut être proposée en première intention.

L'acromégalie

Le traitement médical est l'approche la plus efficace à proposer en première intention : analogues retard de la somatostatine (Octréotide, Sandostatine® ; Lanréotide, Somatuline®) ou antagoniste du récepteur de la GH (Pegvisomant, Somavert®) (13) souvent en association avec un agoniste de la dopamine (Cabergoline, Dostinex®).

La radiothérapie ou la chirurgie de l'adénome sont rarement indiquées du fait des difficultés liées au remodelage dysplasique très fréquent au niveau de la base du crâne.

EVOLUTION – SURVEILLANCE

Le suivi clinique des patients s'appuie sur la connaissance des différentes anomalies qu'il est possible de rencontrer dans le MCAS.

Les conséquences de l'évolution spontanée de la puberté précoce sont multiples : progression rapide de l'âge osseux entraînant à long terme une perte du potentiel de taille adulte, maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec développement d'une puberté précoce centrale, effet délétère sur le plan psychologique et social.

En cas d'utilisation de traitements médicamenteux (inhibiteur de l'aromatase, kétoconazole, anti-oestrogènes) la tolérance hépatique doit être évaluée régulièrement.

En cas de kyste ovarien, une surveillance échographique est à mettre en place afin de prévenir au mieux le risque de torsion en cas d'augmentation importante du volume.

Le pronostic vital peut être compromis dans certaines situations : trouble du rythme cardiaque compliqué de mort subite, dysplasie fibreuse sévère entraînant une insuffisance respiratoire chronique +/- insuffisance cardiaque par atteinte du rachis et de la cage thoracique, insuffisance surrénale aiguë dans les suites de la surrénalectomie.

Références

1. McCune DJ, Bruch H: Osteodystrophia Fibrosa: Report of a case in which the condition was combined with precocious puberty, pathologic pigmentation of the skin and hyperthyroidism, with a review of the literature. *Am J Dis Child* 1936; 806-848.
2. Albright F, Butler AM, Hampton AO: Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *N Engl J Med* 1937; 216: 727-747.
3. [Coutant R, Lumbroso S, Rey R, Lahlou N, Venara M, Rouleau S, Sultan C, Limal JM.](#) Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of Sertoli cells and G(s)alpha gene mutation: an unusual expression of McCune-Albright syndrome in a prepubertal boy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Apr; 86(4):1778-81.
4. Kirk JM, Brain CE, Carson DJ, Hyde JC, Grant DB. Cushing's syndrome caused by nodular adrenal hyperplasia in children with McCune-Albright syndrome. [J Pediatr.](#) 1999 Jun;134 (6):789-92.
5. Tanabeu Y, Nakahara S, Mitsuyama S, Ono M, Toyoshima S. Breast Cancer in a Patient with McCune-Albright Syndrome. [Breast Cancer.](#) 1998 Apr 25; 5(2):175-178.
6. [Collins MT, Sarlis NJ, Merino MJ, Monroe J, Crawford SE, Krakoff JA, Guthrie LC, Bonat S, Robey PG, Shenker A.](#) Thyroid carcinoma in the McCune-Albright syndrome: contributory role of activating Gs alpha mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Sep; 88(9):4413-7.
7. Lumbroso S, Paris F, Sultan C; European Collaborative Study. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European Collaborative Study. [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2004 May; 89(5):2107-13.
8. Feuillan PP, Jones J, Cutler GB Jr. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. [J Clin Endocrinol Metab.](#) 1993 Sep; 77(3):647-51.
9. Nunez SB, Calis K, Cutler GB Jr, Jones J, Feuillan PP. Lack of efficacy of fadrozole in treating precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2003 Dec; 88(12):5730-3.
10. [Eugster EA.](#) Aromatase inhibitors in precocious puberty: rationale and experience to date. *Treat Endocrinol.* 2004; 3(3):141-51.
11. Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH; McCune-Albright Study Group. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. [J Pediatr.](#) 2003 Jul; 143(1):60-6.
12. Syed FA, Chalew SA. Ketoconazole treatment of gonadotropin independent precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome: a preliminary report. [J Pediatr Endocrinol Metab.](#) 1999 Jan-Feb;12(1):81-3.
13. Galland F, Kamenicky P, Affres H, Reznik Y, Pontvert D, Le Bouc Y, Young J, Chanson P. McCune-Albright syndrome and acromegaly: effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients. [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2006 Dec; 91(12):4957-61.